

# **Eficácia da Administração Intranasal de Micro e Nanoemulsões na Biodisponibilidade e Direcionamento Cerebral de Fármacos de Baixa Massa Molecular**

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

**Carine Vânia Valadar Pontes**

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

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Adriana Oliveira dos Santos  
Co-orientadora: Doutora Patrícia Cabral Pires

**abril de 2021**



Ao meu pai, que tornou este sonho possível,  
transformando as minhas fraquezas em forças.



# Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer à minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Doutora Adriana Oliveira dos Santos, e co-orientadora, Doutora Patrícia Cabral Pires, pela orientação, apoio e disponibilidade na realização deste trabalho.

Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira pelos ensinamentos transmitidos.

A toda a equipa da Farmácia Moderna pela consolidação de conhecimentos e oportunidade de crescimento profissional.

À minha mãe, um obrigado do tamanho do mundo, pelo seu apoio e carinho, por tantas vezes me motivar neste percurso e acreditar sempre em mim.

Um obrigado especial ao meu pai, que fez dos meus sonhos os dele, que nunca me deixou baixar os braços e me mostrou que posso conquistar o mundo.

Às 4 amigas-irmãs que a vida me deu, Daniela, Filipa, Joana e Mariana, um agradecimento sem tamanho, por todos os dias, sem exceção, estarem ao meu lado, por festejarem comigo todas as vitórias como se fossem suas, e nunca me deixarem cair quando o mundo parecia desabar.

Percorrer este caminho tornou-se ainda mais significativo por poder fazê-lo acompanhada pela família que construí nos últimos anos, e por isso não poderia deixar de agradecer, à Andreia pela sua alegria constante, à Carolina por todos os ensinamentos e gargalhadas, à Mariermys pela sua paciência incansável, ao Nelson pelo seu companheirismo, à Tatiana pelos momentos de desabafo, e por fim, à Maria Inês, a minha grande âncora nestes que foram os melhores anos das nossas vidas.

A todos os restantes familiares e amigos que sempre acreditaram em mim.

Um último obrigado à UBI e à Covilhã por todos os momentos e pessoas incríveis que marcaram este percurso, levo tudo no meu coração.



## **Resumo**

O presente relatório encontra-se dividido em três capítulos, os capítulos I e II incidem sobre a experiência adquirida da realização do estágio em Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária, respetivamente, o capítulo III descreve o trabalho de investigação realizado.

O estágio em farmácia hospitalar foi realizado no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, entre setembro e novembro de 2019. A realização deste estágio permitiu a obtenção de conhecimentos sobre o funcionamento dos serviços farmacêuticos e papel do Farmacêutico em ambiente hospitalar, possibilitando o contacto com todas as áreas inerentes à farmácia hospitalar.

O estágio realizado no âmbito de farmácia comunitária decorreu na Farmácia Moderna, em Macedo de Cavaleiros, entre novembro de 2019 e janeiro de 2020. O capítulo que lhe está dedicado descreve o funcionamento da farmácia comunitária e responsabilidades afetas aos Farmacêuticos, com as quais pude lidar diariamente, consolidando conhecimentos.

O trabalho de investigação consistiu numa revisão bibliográfica com o objetivo de identificar que fatores contribuem para que a administração intranasal, recorrendo a nanossistemas, sob a forma de emulsão, seja uma estratégia de sucesso na veiculação de fármacos convencionais ao cérebro, em modelos pré-clínicos, quando comparada à administração intravenosa ou a uma solução intranasal. A avaliação da administração intranasal, com o objetivo de alcançar o cérebro, tem sido alvo de crescente interesse dada a necessidade de obtenção de formas de administração que se demonstrem eficientes no tratamento de doenças afetas ao sistema nervoso central. Os dados recolhidos foram analisados quanto a parâmetros de avaliação da eficiência do direcionamento e acumulação no cérebro. A administração intranasal de micro ou nanoemulsões, quando comparados a uma administração intravenosa, seja ela utilizando o mesmo nanossistema ou uma solução, ou ainda à administração intranasal de uma solução, revelou resultados promissores. Este trabalho realça também as vantagens da utilização de formulações com características mucoadesivas.

## **Palavras-chave**

Administração Intranasal; Cérebro; Microemulsão; Nanoemulsão; Nanossistema; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar.



# Abstract

The present report is divided into three chapters. The first two – I and II – focus on the experience acquired through an internship in Hospital Pharmacy and Community Pharmacy, respectively, and chapter III describes the research work undertaken.

The internship in Hospital Pharmacy was carried out at “Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira”, between September and November 2019. Completing this internship allowed me to learn about the functioning of the pharmaceutical services and the role of the Pharmacist in the hospital environment, permitting contact with all areas inherent to the hospital pharmacy.

In the second chapter, it is described the internship in the scope of Community Pharmacy, at “Farmácia Moderna”, in Macedo de Cavaleiros, between November 2019 and January 2020. This chapter reports the functioning of the community pharmacy and the responsibilities related to Pharmacists, with which I was able to communicate daily, consolidating knowledge.

The research work consisted of a bibliographic review with the aim of identifying which factors contribute for the intranasal administration, using nanosystems in the form of emulsion, to be a successful strategy for delivery to the brain, in pre-clinical models, when compared intravenous administration or an intranasal solution. The assessment of intranasal administration, with the aim of reaching the brain, has been the subject of growing interest given the need to obtain forms of administration that prove to be efficient in the treatment of diseases affecting the central nervous system. The collected data were analysed by applying parameters evaluating the targeting and accumulation in the brain. The intranasal administration of micro or nanoemulsions, when compared to an intravenous administration, whether using the same nanosystem or a solution, or even the intranasal administration of a solution, has shown promising results. This work also highlights the advantages of using formulations with mucoadhesive characteristics.

## Keywords

Intranasal Administration; Brain; Microemulsion; Nanoemulsion; Nanosystem; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy.



# Índice

|                                                                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Capítulo I – Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar – Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira .....</b> | <b>1</b>  |
| <b>1. Introdução .....</b>                                                                                             | <b>1</b>  |
| <b>2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos .....</b>                                                        | <b>1</b>  |
| 2.1. Sistemas e Critérios de Aquisição de Medicamentos .....                                                           | 2         |
| 2.2. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos.....                                                                 | 3         |
| 2.3. Armazenamento .....                                                                                               | 4         |
| 2.4. Controlo de Validades.....                                                                                        | 6         |
| 2.5. Controlo de <i>Stock</i> .....                                                                                    | 7         |
| 2.6. Recolha de Lotes .....                                                                                            | 7         |
| <b>3. Distribuição .....</b>                                                                                           | <b>8</b>  |
| 3.1. Distribuição Tradicional .....                                                                                    | 8         |
| 3.2. Reposição de <i>Stocks</i> Nivelados.....                                                                         | 8         |
| 3.3. Distribuição Semi-automática através de Sistema Pyxis™ .....                                                      | 9         |
| 3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária .....                                                             | 10        |
| 3.5. Distribuição a doentes em Ambulatório.....                                                                        | 13        |
| 3.6. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial.....                                                    | 18        |
| <b>4. Produção e Controlo – Farmacotecnia .....</b>                                                                    | <b>21</b> |
| 4.1. Preparação de Fármacos Citotóxicos.....                                                                           | 22        |
| 4.2. Preparação de Nutrição Parentérica.....                                                                           | 25        |
| 4.3. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis .....                                                             | 26        |
| 4.4. Reembalagem .....                                                                                                 | 27        |
| 4.5. Produção de Água Purificada .....                                                                                 | 29        |
| 4.6. Receção e Armazenamento de Matérias-primas e Material de embalagem .....                                          | 29        |
| 4.7. Controlo Microbiológico .....                                                                                     | 31        |
| <b>5. Farmacovigilância .....</b>                                                                                      | <b>32</b> |
| <b>6. Participação do Farmacêutico em Ensaios Clínicos .....</b>                                                       | <b>33</b> |
| <b>7. Farmacocinética Clínica – Monitorização de Fármacos na Prática Clínica.....</b>                                  | <b>34</b> |
| <b>8. Acompanhamento da Visita Médica .....</b>                                                                        | <b>34</b> |
| <b>9. Informação e Documentação.....</b>                                                                               | <b>35</b> |
| <b>10. Bibliografia .....</b>                                                                                          | <b>36</b> |

## **Capítulo II – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária – Farmácia Moderna, Macedo de Cavaleiros.....39**

|            |                                                                                   |           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Introdução .....</b>                                                           | <b>39</b> |
| <b>2.</b>  | <b>Organização da Farmácia .....</b>                                              | <b>39</b> |
| 2.1.       | Recursos Humanos.....                                                             | 39        |
| 2.2.       | Espaço Físico Exterior .....                                                      | 40        |
| 2.3.       | Espaço Físico Interior .....                                                      | 41        |
| 2.4.       | Localização e Horário de funcionamento.....                                       | 42        |
| 2.5.       | Recursos Informáticos.....                                                        | 43        |
| <b>3.</b>  | <b>Informação e Documentação Científica.....</b>                                  | <b>43</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Medicamentos e outros produtos de saúde .....</b>                              | <b>44</b> |
| <b>5.</b>  | <b>Aprovisionamento e Armazenamento .....</b>                                     | <b>45</b> |
| 5.1.       | O Grupo .....                                                                     | 45        |
| 5.2.       | Fornecimento de Medicamentos e Outros Produtos de Saúde .....                     | 46        |
| 5.3.       | Receção de Encomendas e Controlo de Medicamentos e Produtos em <i>stock</i> ..... | 47        |
| <b>6.</b>  | <b>Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....</b>                            | <b>51</b> |
| 6.1.       | Informação acerca do uso correto do Medicamento .....                             | 51        |
| 6.2.       | Farmacovigilância .....                                                           | 52        |
| 6.3.       | VALORMED .....                                                                    | 52        |
| <b>7.</b>  | <b>Dispensa de Medicamentos .....</b>                                             | <b>53</b> |
| 7.1.       | Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....                           | 53        |
| <b>8.</b>  | <b>Automedicação.....</b>                                                         | <b>57</b> |
| 8.1.       | Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica .....                      | 58        |
| <b>9.</b>  | <b>Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde .....</b>                | <b>59</b> |
| 9.1.       | Medicamentos e Produtos Veterinários .....                                        | 59        |
| 9.2.       | Produtos Naturais e Fitoterapia .....                                             | 60        |
| 9.3.       | Dispositivos médicos .....                                                        | 60        |
| 9.4.       | Suplementos Alimentares e Vitaminas .....                                         | 61        |
| 9.5.       | Alimentação especial e Produtos dietéticos .....                                  | 62        |
| 9.6.       | Produtos de Puericultura .....                                                    | 62        |
| 9.7.       | Produtos de cosmética e higiene .....                                             | 63        |
| 9.8.       | Produtos de conforto .....                                                        | 64        |
| <b>10.</b> | <b>Cuidados de saúde prestados na Farmácia .....</b>                              | <b>64</b> |
| 10.1.      | Determinação de parâmetros bioquímicos .....                                      | 65        |
| 10.2.      | Determinação de parâmetros fisiológicos .....                                     | 66        |
| 10.3.      | Medição do valor de pressão arterial .....                                        | 66        |
| 10.4.      | Administração de injetáveis .....                                                 | 66        |

|            |                                                     |           |
|------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| 10.5.      | Nutrição, Podologia e Audiologia .....              | 67        |
| <b>11.</b> | <b>Medicamentos Manipulados.....</b>                | <b>67</b> |
| <b>12.</b> | <b>Preparações Extemporâneas .....</b>              | <b>68</b> |
| <b>13.</b> | <b>Conferência do receituário e faturação .....</b> | <b>69</b> |
| <b>14.</b> | <b>Farmácias Portuguesas .....</b>                  | <b>70</b> |
| <b>15.</b> | <b>Formações.....</b>                               | <b>70</b> |
| <b>16.</b> | <b>Campanhas solidárias .....</b>                   | <b>71</b> |
| <b>17.</b> | <b>Bibliografia .....</b>                           | <b>72</b> |

**Capítulo III – Eficácia da Administração Intranasal de Micro e Nanoemulsões na Biodisponibilidade e Direcionamento Cerebral de Fármacos de Baixa Massa Molecular .....75**

|           |                                                                                    |            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1.</b> | <b>Introdução .....</b>                                                            | <b>75</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Objetivo.....</b>                                                               | <b>77</b>  |
| <b>3.</b> | <b>Métodos .....</b>                                                               | <b>77</b>  |
| 3.1.      | Pesquisa bibliográfica.....                                                        | 77         |
| 3.2.      | CrITÉrios de inclusão e exclusão.....                                              | 78         |
| 3.3.      | Parmetros de avaliao da eficincia do direcionamento e acumulao no cérebro..... | 78         |
| 3.4.      | Análise estatística .....                                                          | 80         |
| <b>4.</b> | <b>Resultados e discussão .....</b>                                                | <b>80</b>  |
| 4.1.      | Resultados da pesquisa bibliográfica .....                                         | 80         |
| 4.2.      | Fármacos.....                                                                      | 81         |
| 4.3.      | Classificao das formulaoes .....                                                | 82         |
| 4.4.      | Desenho dos estudos farmacocinéticos .....                                         | 83         |
| 4.5.      | Atributos dos nanossistemas .....                                                  | 84         |
| 4.6.      | Farmacocinética.....                                                               | 88         |
| 4.7.      | Formulaoes Mucoadesivas e Formulaoes Não Mucoadesivas .....                    | 96         |
| <b>5.</b> | <b>Conclusão.....</b>                                                              | <b>98</b>  |
| <b>6.</b> | <b>Bibliografia .....</b>                                                          | <b>100</b> |

**ANEXOS ..... 105**

|                                                                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anexo I – Tabela resumo dos protocolos quimioterapêuticos preparados nos SF do CHUCB, durante o estágio em Farmácia Hospitalar. ....</b> | <b>106</b> |
| <b>Anexo II – Tabela resumo das bolsas, e respetiva constituio, disponíveis para prescrio no CHUCB.....</b>                               | <b>109</b> |
| <b>Anexo III – Tabela resumo com a lista de situaoes passíveis de automedicao.....</b>                                                   | <b>109</b> |

|                                                                                                                                                |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anexo IV – Tabela resumo com o equipamento mínimo de existência obrigatória no laboratório de uma Farmácia Comunitária.....</b>             | <b>111</b> |
| <b>Anexo V – Tabela resumo de dados e respectivas formulações utilizados para análise de administração IN sob a forma de nanossistema.....</b> | <b>112</b> |
| <b>Anexo VI – Tabela resumo de dados e respectivas formulações utilizados para análise de administração IN sob a forma de solução. ....</b>    | <b>114</b> |
| <b>Anexo VII – Tabela resumo de dados de Formulações Mucoadesivas e Formulações Não Mucoadesivas. ....</b>                                     | <b>115</b> |

# Lista de Figuras

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Representação esquemática da entrega de fármacos ao cérebro através da via intranasal.....                                                                                                                                                                | 76 |
| Figura 2 - Distribuição de pesquisa bibliográfica por país de origem (A) e distribuição de pesquisa bibliográfica por ano de publicação (B). .....                                                                                                                   | 81 |
| Figura 3 – Tamanho das gotículas (A) e PDI (B), por grupo de nanossistema.....                                                                                                                                                                                       | 85 |
| Figura 4 – Potencial zeta, por grupo de emulsão.....                                                                                                                                                                                                                 | 87 |
| Figura 5 – pH, por grupo de emulsão. ....                                                                                                                                                                                                                            | 88 |
| Figura 6 - Correlação entre DTE% e DTP%. Representação dos valores de DTE% vs DTP% reportados nos artigos ( $r_s = 0.6021$ ) (A) e dos valores de DTE% vs DTP% calculados ( $r_s = 1.0000$ ) (B). .....                                                              | 88 |
| Figura 7 - Representação dos valores de $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ reportados e $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ .....                                                                                                                                                       | 89 |
| Figura 8 - Comparação de parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro, comparação entre administração IN de soluções e nanossistemas. Log DTE% (A), DTP% (B) e Log $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ (C) de soluções IN e nanossistemas IN. ....         | 91 |
| Figura 9 - Comparação da administração IN de soluções e nanossistemas, ambos IV. $T_{\text{maxbrain}}$ (A) e Log ( $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{blood}}$ ) (B) de soluções IN e nanossistemas IN e ambas as formulações IV.....                                    | 92 |
| Figura 10 - Comparação de parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro, comparação entre microemulsões e nanoemulsões. Log DTE% (A), DTP% (B) e Log $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ (C) representados para ambos os grupos. ....                       | 93 |
| Figura 11 - Comparação de parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro, valores relativos, comparação entre microemulsões e nanoemulsões. Log RDTE% (A), RDTP% (B) e Log $RB\%_{\text{brainIN/IV}}$ (C) representados para ambos os grupos. .... | 94 |
| Figura 12 - Representação dos valores de viscosidade das FNM e FM (A) e da razão entre viscosidades (B). ....                                                                                                                                                        | 96 |
| Figura 13 - Comparação de parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro, comparação entre FM e FNM. Log DTE% (A), DTP% (B), Log $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ (C), razão DTE% (D), razão DTP% (E) e razão $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ (F). ....         | 97 |
| Figura 14 - Representação da razão dos parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro entre FM e FNM, comparação entre agentes mucoadesivos. Razão DTE% (A), razão DTP% (B) e razão $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ (C).. ....                           | 98 |



# Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Patologias abrangidas para distribuição a doentes em ambulatório no CHUCB.<br>.....                                                                                                                | 16 |
| Tabela 2 - Distribuição dos fármacos e número formulações e respetivos artigos por classe terapêutica da Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATCC).....                                           | 81 |
| Tabela 3 – Classificação das formulações em 4 níveis. ....                                                                                                                                                    | 83 |
| Tabela 4 – Análise de correlação de Spearman e Pearson entre Tamanho, PDI, Potencial Zeta e LogDTE%, LogDTP%, LogB% <sub>brainIN/IV</sub> .....                                                               | 95 |
| Tabela 5 - Análise de correlação de Spearman e Pearson entre LogDTE%, LogDTP%, LogB% <sub>brainIN/IV</sub> e valores logarítmicos de AUC <sub>brain</sub> /AUC <sub>blood</sub> da administração IN e IV..... | 95 |



# Lista de Acrónimos

|          |                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------|
| ANF      | Associação Nacional das Farmácias                      |
| AO       | Assistente Operacional                                 |
| ATCC     | <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>  |
| AUC      | Área sob a Curva                                       |
| BNP      | Bolsa de Nutrição Parentérica                          |
| B%       | <i>Comparative brain bioavailability</i>               |
| CFT      | Comissão de Farmácia e Terapêutica                     |
| CHUCB    | Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira       |
| DCI      | Denominação Comum Internacional                        |
| DGAV     | Direção-Geral de Alimentação e Veterinária             |
| DIDDU    | Distribuição Individual Diária em Dose Unitária        |
| DTE%     | <i>Direct transport efficiency</i>                     |
| DTP%     | <i>Direct transport percentage</i>                     |
| FDS      | <i>Fast Dispensing System</i>                          |
| FEFO     | <i>First Expire, First Out</i>                         |
| FH       | Farmácia Hospitalar                                    |
| FIFO     | <i>First In, First Out</i>                             |
| FM       | Formulação Mucoadesiva                                 |
| FNM      | Formulação Não Mucoadesiva                             |
| IMC      | Índice de Massa Corporal                               |
| IN       | Intranasal                                             |
| INFARMED | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde |
| IV       | Intravenosa                                            |
| IVA      | Imposto sobre o Valor Acrescentado                     |
| LASA     | <i>Look-Alike, Sound-Alike</i>                         |
| MEP      | Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos           |
| MNSRM    | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica             |
| MSAR     | Máquina Semi-automática de Reembalagem                 |
| MSRM     | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica                 |
| PDI      | Índice de Polidispersão                                |
| PVA      | Preço de Venda ao Armazenista                          |
| PVF      | Preço de Venda à Farmácia                              |
| PVP      | Preço de Venda ao Público                              |
| RAM      | Reação Adversa ao Medicamento                          |
| RB%      | <i>Relative brain bioavailability</i>                  |
| ROUT     | <i>Robust regression and Outlier removal</i>           |
| SAMS     | Serviço de Assistência Médico Social                   |
| SC       | Serviço Clínico                                        |
| SF       | Serviços Farmacêuticos                                 |
| SGICM    | Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento |
| SLH      | Serviço de Logística Hospitalar                        |
| TSDT     | Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica          |



# **Capítulo I – Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar – Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira**

## **1. Introdução**

Foi definido a 2 de fevereiro de 1962, no Decreto-Lei nº 44 204 , que a Farmácia Hospitalar (FH) consiste no “conjunto de actividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a acção de investigação científica e de ensaio que lhes couber” (1).

Qualquer instituição de saúde tem como principal objetivo a prestação de cuidados de saúde. Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são parte integrante da prestação destes cuidados, nos hospitais, principalmente no que se trata da terapêutica medicamentosa, sendo função do Farmacêutico Hospitalar garantir a qualidade, eficácia, segurança e acompanhamento da terapêutica instituída a cada doente, melhorando o acesso aos cuidados de saúde, e promovendo a saúde e o uso racional dos medicamentos (2).

A oportunidade de realização de estágio curricular em ambiente de FH revela-se enriquecedora de conhecimentos para os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, ao nível de funcionamento da FH, e funções desempenhadas pelos Farmacêuticos hospitalares. O estágio descrito no seguimento deste relatório decorreu entre 17 de setembro e 8 de novembro de 2019 no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB).

## **2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos**

Qualquer atividade farmacêutica exercida no CHUCB é designada como “atividade de Farmácia Hospitalar” e é da responsabilidade dos Serviços Farmacêuticos (SF) da instituição (2).

A direção dos SF é obrigatoriamente assegurada por um Farmacêutico Hospitalar, como definido no Decreto-Lei nº44 204 de 2 de fevereiro de 1962 (1).

É da responsabilidade dos SF qualquer processo de gestão, isto é, seleção, aquisição, armazenamento e distribuição, do medicamento e outros produtos farmacêuticos, como dispositivos médicos, reagentes, entre outros, bem como a sua manipulação (3).

Faz parte das funções dos SF a implementação e monitorização da política de medicamentos definida pelo Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) (2).

Os SF do CHUCB eram constituídos, à data, por 10 Farmacêuticos, um deles o Diretor do Serviço, 6 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), 7 Assistentes Operacionais (AO) e 1 Técnica Administrativa.

### **2.1. Sistemas e Critérios de Aquisição de Medicamentos**

A aquisição de medicamentos implica um processo anterior de seleção. A seleção tem por base as necessidades do hospital e o FNM (4). Esta seleção é realizada pelo Farmacêutico responsável do Setor Armazém, sempre que se justifique a utilização de um medicamento que não conste do FNM este deve ser incluindo, em adenda, após aprovação pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (4).

O CHUCB dispõe do seu próprio Guia Terapêutico, criado com o objetivo de disponibilizar informação, a todos os profissionais de saúde, acerca dos medicamentos disponíveis para prescrição na instituição, que requer uma constante atualização. A introdução de um medicamento ou outro produto de saúde no Guia Terapêutico requer a solicitação à CFT, constituída por 3 Farmacêuticos, um deles afeto ao Setor de Armazém e 3 Médicos. Após avaliação do pedido, a CFT emite uma deliberação onde transmite a recusa do mesmo, ou a sua aprovação, para uso geral ou com restrições, seguida de atualização do Guia Terapêutico.

Faz parte do processo de seleção e das funções do Farmacêutico, responsável pelo armazém, a recolha de informação sobre o medicamento tendo em conta a sua utilização, a comunicação à CFT da possibilidade de centralização da prescrição num determinado medicamento de modo a otimizar a sua aquisição, bem como a realização de estudos de impacto económico de fármacos candidatos à inclusão no Guia Terapêutico do CHUCB.

O processo de aquisição é da responsabilidade do Farmacêutico e tem por base o Código Hospitalar Nacional do Medicamento. A aquisição implica a criação de um perfil de orientação de consumos mensais e diários, uma avaliação recorrente dos pontos de

encomenda, da quantidade a adquirir e *stocks* máximos e mínimos. Estes dados serão analisados no momento de realização de uma encomenda, e podem levar a alterações na listagem de encomenda elaborada automaticamente pelo Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), utilizado no CHUCB. É importante que se defina um *stock* de medicamentos considerados emergentes, tendo em conta a sua possível necessidade, ainda que não regular.

O pedido de compra é realizado informaticamente, e requer a análise e validação por parte do Serviço de Aprovisionamento.

A aquisição pode ser realizada segundo vários tipos de procedimentos:

- Aquisição centralizada, isto é, tendo em conta contratos públicos de aprovisionamento assinados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde e publicada no Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde
- Consulta ao abrigo do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde
- Concurso limitado
- Consulta direta a fornecedores
- Compra urgente a fornecedores locais (por exemplo, Farmácias Comunitárias)

#### **2.1.1. Aquisição de Medicamentos Sujeitos a Autorização de Utilização Excepcional**

O artigo 92º do Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto, define a possibilidade de aquisição, por parte dos SF, de medicamentos cuja utilização em Portugal não é permitida, carenciados de uma Autorização de Utilização Excepcional. A atribuição deste tipo de autorização, por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED), requer que o medicamento cumpra uma das seguintes condições:

- A sua utilização seja considerada imprescindível à prevenção, diagnóstico ou tratamento, mediante justificação clínica, e demonstração da inexistência de alternativa disponível em Portugal;
- Se demonstrarem essenciais para reverter/impedir a propagação de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos ou de radiação nuclear que causem efeitos nocivos.
- Aquisição excepcional, direcionada a um doente específico (5).

#### **2.2. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos**

A receção e registo de entrada dos medicamentos e outros produtos ao CHUCB é realizada primariamente pelo Serviço de Logística Hospitalar (SLH). Posteriormente é realizada,

normalmente no período da tarde, uma conferência conjunta entre um assistente do SLH e um TSDT, afeto ao armazém central (armazém 10) dos SF, em local próprio, e de fácil acesso ao armazém central.

A conferência é acompanhada através da respetiva guia de receção de encomenda, sendo que a conferência é qualitativa, avaliando-se se o produto corresponde ao pedido, e quantitativa, sem excluir a conferência de lote e prazo de validade, bem como as boas condições de transporte. Caso alguma inconformidade seja detetada, esta deve ser comunicada para resolução ou devolução do produto. O espaço de conferência de encomendas é dotado de um frigorífico onde é armazenada, temporariamente, toda a medicação de frio de modo a não quebrar a cadeia de frio. A guia de receção é então assinada pelo TSDT e arquivada nos SLH e SF.

Em casos específicos, produtos farmacêuticos como matérias-primas ou derivados do plasma, necessitam de se fazer acompanhar do seu boletim de análise e ficha de dados de segurança para que a receção seja possível.

A receção de medicamentos citotóxicos envolve cuidados especiais, como a utilização de luvas, e deve ser realizada separadamente dos restantes medicamentos. A análise da integridade física das embalagens é de extrema importância e em caso de derrame deve recorrer-se ao *kit* de acidentes envolvendo citotóxicos, localizado neste espaço.

A receção de produtos cujo prazo de validade é inferior a 6 meses deve ter em conta o consumo dos mesmos, e apenas é realizada segundo autorização do Farmacêutico responsável pela aquisição dos mesmos ou direção do serviço.

### **2.3. Armazenamento**

O armazenamento dos medicamentos é realizado no armazém central dos SF, equipado com um armário de prateleiras rolantes, estantes ou em câmaras frigoríficas destinadas a medicamentos termolábeis, sujeitos a controlo de temperatura, organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI).

O armário encontra-se dividido em medicamentos de uso geral e secções de armazenamento específicas por classe, como é o caso de medicamentos anestésicos, formas de uso oftálmico, antibióticos, material de penso, medicação dispensada apenas a nível de ambulatório, hemoderivados, produtos para estomatologia, contraceptivos e leites para pediatria, também organizados por ordem alfabética de DCI dentro do grupo. Dada a limitação espacial das

prateleiras, artigos cuja quantidade total não pode ser acondicionada no seu espaço próprio são colocados em prateleiras de reserva.

Todos os produtos de alimentação entérica e parentérica são armazenados em estantes independentes do armário. O mesmo acontece com os medicamentos citotóxicos, cuja estante se encontra devidamente identificada relativamente ao seu conteúdo e necessidade de cuidado na manipulação.

Os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) encontram-se armazenados em cofre metálico de dupla fechadura, como requerido, sendo submetidos a um controlo rigoroso. Neste caso o armazenamento é realizado por um TSDT (2).

Dadas as dimensões dos injetáveis de grande volume e desinfetantes, estes possuem uma sala própria ao seu armazenamento, o armazém 120.

Todos os produtos inflamáveis são armazenados em local individualizado, cumprindo as regras de segurança definidas para estes produtos (2).

Qualquer matéria-prima rececionada é armazenada diretamente no laboratório de farmacotécnica.

Além da identificação do medicamento por DCI, as prateleiras seguem outros parâmetros de sinalética desenvolvidos com o objetivo de evitar a troca de medicamentos. Medicamentos *Look-Alike*, *Sound-Alike* (LASA) são identificados colocando em letras maiúsculas todas as letras que diferem nos seus DCI's. Em casos cuja semelhança está relacionada com a embalagem do medicamento, a prateleira é identificada, como modo de alerta, com um sinal de *STOP*. Também os medicamentos potencialmente perigosos se encontram devidamente identificados com um triângulo amarelo. O mesmo medicamento pode estar disponível em diferentes dosagens, sendo importante a adoção de uma forma de distinção destes, assim os SF recorrem a uma sinalética de cores verde, amarela e vermelha, que representam respetivamente dosagem mais baixa, intermédia e mais alta. Determinados medicamentos requerem o registo obrigatório do lote, estando identificados com um sinal de cor azul que remete para esta obrigatoriedade.

O processo de armazenamento é realizado pelos AO afetos ao setor e deve seguir o princípio de "*First Expire, First Out*" (*FEFO*), isto é, pelo prazo de validade, caso o prazo de validade

seja igual deve seguir o princípio de “*First In, First Out*” (*FIFO*), isto é, o primeiro a chegar aos SF deve ser o primeiro a ser utilizado.

Todos os medicamentos devem estar devidamente rotulados, como tal, sempre que os mesmos não contenham toda a informação necessária para Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) são rotulados antes do seu armazenamento. A rotulação requer registo em documento próprio, para contabilização, e cabe ao TSDT a impressão dos rótulos, sendo responsabilidade dos AO a rotulagem e posterior conferência.

#### **2.4. Controlo de Validades**

O controlo de validades é da responsabilidade do TSDT afeto ao armazém central dos SF. Mensalmente é emitida uma listagem de todos os medicamentos e outros produtos, cujo prazo de validade expira num prazo 4 meses, tendo em conta a listagem emitida é realizada a sua localização em todos os *stocks* do CHUCB, e registo da respetiva quantidade. Esta informação é disponibilizada ao Serviço de Aprovisionamento, responsável por entrar em contacto com o respetivo distribuidor, com o objetivo de realizar uma troca ou crédito dos produtos. Caso a troca ou crédito sejam aceites é necessária a transferência dos produtos para o armazém central, estes serão enviados ao Serviço de Aprovisionamento em conjunto com um documento interno descritivo da situação, elaborado pelo Farmacêutico responsável. Esta devolução é posteriormente registada no sistema informático. Em casos cuja devolução não é possível, especialmente tratando-se de medicamentos pertencentes ao grupo A, isto é, de elevado custo, deve ser avaliada a possibilidade de envio do produto para um hospital de maiores dimensões e cujo consumo é previsível, efetuando uma troca de produtos.

No final de cada mês são recolhidos, de todos os setores dos SF, pelo TSDT do armazém 10, todos os medicamentos cujo prazo de validade expirou, e cuja devolução não foi autorizada, sendo estes armazenados no respetivo armazém de quarentena, armazém 18, aguardando a sua quebra.

No início do mês seguinte é realizada, em conjunto com um administrativo do SLH, a contagem física dos produtos a abater, bem como do *stock* que permanece na prateleira, comparada posteriormente com a existência registada informaticamente, em caso de discrepância esta deve ser analisada e corrigida. Após a realização deste processo o SLH realiza o seu abate informático e o envio de um relatório ao conselho de administração, devidamente justificado pelo farmacêutico do setor.

## 2.5. Controlo de *Stock*

O controlo de *stock* do armazém central dos SF é realizado semanalmente, e tem por base a lista de existências emitida através do sistema informático, comparada com a contagem física realizada.

De terça a quinta-feira, a contagem de *stock* tem por base a classificação ABC, que identifica os produtos que requerem uma maior atenção e tratamento adequado, sendo realizada nos armazéns 10 e 12. Uma vez por semana é realizada a contagem de *stock* de medicamentos termolábeis que constituem as arcas de refrigeração do armazém 10.

No caso de ser detetada alguma discrepância entre a contagem física e a listagem informática estas devem ser analisadas e corrigidas.

Durante o período de estágio neste setor, tive oportunidade de colaborar nas contagens de *stock* realizadas no armazém 10.

## 2.6. Recolha de Lotes

A ordem de recolha de lotes de medicamentos é enviada pelo INFARMED, firmas produtoras ou distribuidoras, e é rececionada pelos SF, sendo da responsabilidade do Farmacêutico afeto ao processo de logística, verificar na aplicação informática se o lote em causa deu entrada nos SF.

Caso os SF não sejam detentores do lote em questão, a ordem de recolha deve ser datada, assinada e arquivada. Se o lote em questão tiver dado entrada nos SF deve proceder-se à sua localização dentro da instituição, isto inclui todos os setores dos SF bem como o *stock* de qualquer Serviço Clínico (SC) do CHUCB, e transferência física e informática para o armazém central dos SF.

Após recolha, cabe ao TSDT, afeto ao armazém, elaborar uma listagem das quantidades existentes, por lote, e entrega desta ao Farmacêutico responsável, que em conjunto com o SLH irá contactar o laboratório em questão para devolução e compensação do CHUCB.

O incidente é então comunicado à direção dos SLH, através de documento interno, bem como a sua respetiva resolução, requisitando a alteração do *stock* da aplicação informática, e envio das unidades em questão ao SLH para devolução.

### **3. Distribuição**

O armazém central dos SF é o responsável pela distribuição de medicamentos aos restantes setores dos SF e SC.

#### **3.1. Distribuição Tradicional**

O processo de distribuição tradicional requer uma requisição eletrónica a partir de um perfil de *stock* predefinido. Cada SC possui o seu próprio perfil de consumo, no qual é definida, conjuntamente pelo Farmacêutico responsável, Diretor do Serviço e Enfermeiro Chefe/Farmacêutico responsável do armazém periférico em questão, a composição qualitativa e quantitativa do *stock*. O perfil de *stock* é gravado na aplicação e serve de base à requisição efetuada pelo Enfermeiro Chefe do Serviço ou Farmacêutico responsável do setor, tratando-se de um armazém periférico dos SF.

A requisição é impressa e preparada por um TSDT ou AO, sob supervisão, sempre que surja uma dúvida cabe ao TSDT contactar o responsável pela requisição.

Por uma questão de organização os SF atribuíram dias da semana a cada serviço, nos quais estes podem realizar as suas requisições. Em caso de necessidade de algum medicamento, os SC podem efetuar pedidos urgentes que serão preparados o mais rapidamente possível, sendo da responsabilidade do SC requisitante o levantamento do mesmo nos SF.

São preparados todos os pedidos de reposição efetuados até as 14 horas, pedidos gerados após essa hora serão preparados no dia útil seguinte. Após preparação, todas as requisições são conferidas pelo TSDT responsável, que deve realizar a satisfação informática ou através de PDA do pedido.

As requisições são então enviadas aos Serviços, pelos AO, em caixas devidamente identificadas com “transporte de medicamentos”, e entregues ao Enfermeiro chefe que deve realizar a conferência do pedido.

Este é o tipo de distribuição adotado para a maioria dos SC do CHUCB.

#### **3.2. Reposição de *Stocks* Nivelados**

A reposição por *stocks* nivelados é realizada através de carregamento e troca de carros. Aplica-se ao Serviço de Unidade de Cuidados Intensivos, Unidade de Acidentes Vasculares

Cerebrais, Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Pediátrica, Urgência Obstétrica, e Viatura Médica de Emergência e Reanimação.

À semelhança da Distribuição Tradicional este sistema de reposição segue um *stock*, qualitativa e quantitativamente, pré-definido de acordo com as necessidades dos SC. Para que a reposição seja realizada por *stocks* os SC devem ser dotados de um “carro” de armazenamento de medicamentos, onde estes se encontram disponíveis no SC e onde é realizada a sua reposição, segundo a composição fixa identificada no próprio carro.

Os dias semanais de reposição do carro foram definidos entre os SF e o respetivo SC, tendo em conta as suas necessidades, sendo que apenas os serviços de Neonatologia e Urgência Obstétrica realizam 2 reposições semanais e a Unidade de Cuidados Intensivos 3, a entrega do carro na FH é da responsabilidade do AO do SC. Os artigos carregados são imputados ao respetivo SC por leitura ótica do código de barras, registado na respetiva gaveta.

Após carregamento, pelo TSDT, o carro é entregue ao respetivo SC, por um AO dos SF. Apenas a Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais e Unidade de Cuidados Intensivos são detentores de 2 carros, permitindo a troca do carro em utilização pelo carro carregado, os restantes SC, por serem detentores de apenas um carro, requerem o seu carregamento e entrega no menor período de tempo possível.

No final de cada mês, é realizado o controlo de validades dos produtos que constituem o carro, sendo a sua execução registada em impresso próprio que acompanha o carro.

### 3.3. Distribuição Semi-automática através de Sistema Pyxis™

A Urgência Geral, Urgência Pediátrica, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados e Bloco Operatório possuem um sistema semiautomático de distribuição de medicamentos, o Pyxis™.

Também este sistema requer que o *stock* seja previamente definido entre o Farmacêutico responsável, Diretor do Serviço e Enfermeiro-Chefe. Além do *stock* máximo e mínimo, deve ser definida a periodicidade de carregamento, tendo em conta o perfil de consumo.

A medicação é retirada do Pyxis™, pelo Enfermeiro, no momento de administração, sendo assim gerado o consumo que pode ou não estar associado à prescrição médica. Quando algum medicamento atinge o seu *stock* mínimo este passa a fazer parte da listagem de mínimos. Os sistemas Pyxis™ encontram-se informaticamente conectados a um

computador localizado no armazém central dos SF, onde o TSDT pode consultar as suas existências. Desta forma, cabe ao TSDT afeto ao armazém 10 emitir a listagem de reposição, selecionando a reposição para um *stock* máximo. A própria listagem refere a quantidade a repor, a medicação é preparada pelo TSDT ou AO sob supervisão.

A reposição é realizada nos Serviços de Urgência Geral, Urgência Pediátrica e Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados após as 14 horas às segundas, quartas e sextas-feiras, por sua vez, o Pyxis™ do Bloco Operatório é repostado às segundas e quintas-feiras. A reposição é da responsabilidade do TSDT, afeto ao armazém central, que deve introduzir o seu nº mecanográfico e impressão digital para ter acesso à reposição, no momento de introdução do medicamento na respetiva gaveta, o prazo de validade mais curto é introduzido no sistema, sendo que o controlo mensal, de validades dos medicamentos que compõem o *stock* destes sistemas é da responsabilidade do TSDT.

### 3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A distribuição em dose unitária consiste na distribuição diária de medicamentos aos SC, para doentes em regime de internamento, para um período de 24 horas. É realizada de segunda a sexta-feira, sendo que às sextas-feiras a medicação é preparada para um período de 72 horas.

Por norma, a prescrição é eletrónica *online* e chega aos SF através do SGICM, sendo constituída pelos seguintes elementos: identificação do doente, data de prescrição, identificação dos medicamentos por DCI, dose, via de administração, frequência e horário de administração, e identificação do médico prescriptor. Em caso de prescrição manual é necessária a sua transcrição para o sistema informático (2).

Cabe ao Farmacêutico a validação das prescrições. Todos os medicamentos prescritos são avaliados, tendo em conta a sua indicação terapêutica, dose, forma farmacêutica e via de administração e frequência, com o objetivo de detetar possíveis duplicações e interações, aumentando a segurança da terapêutica (2). O SGICM permite a consulta do diagnóstico do doente e histórico, emite um alerta no caso de alergias e permite acesso às análises clínicas realizadas, dados úteis no caso de ser necessário ajuste do regime terapêutico. O SGICM permite também a consulta do Resumo das Características do Medicamento, bem como a informação do prontuário terapêutico e prontuário hospitalar, para consulta em caso de dúvida sobre o medicamento prescrito. A validação de Antibióticos de uso restrito implica uma justificação médica, que deve ser analisada pelo Farmacêutico. Aquando da existência de dúvidas relativas ao regime terapêutico o médico deve ser consultado.

Após validação o Farmacêutico emite um mapa de distribuição, por SC, organizado por doente, enviados, seguindo uma ordem específica definida pelos SF, aos equipamentos semi-automáticos e ao armazém 12, onde se irá realizar a preparação da medicação.

As cassetes de dose unitária são preparadas por TSDT de forma manual e com o auxílio de equipamentos semi-automáticos, o KARDEX e FDS.

O *stock* de dose unitária é constituído por toda a medicação presente na sala bem como a constituição dos equipamentos semi-automáticos. No armazém 12 a medicação encontra-se armazenada em gavetas organizadas por ordem alfabética de DCI, de modo a tornar a procura mais intuitiva, também com este intuito os medicamentos com a forma farmacêutica comprimidos localizam-se numa bancada diferente das formas farmacêuticas destinadas a administração parentérica. Este *stock* segue as regras de sinalética referidas anteriormente, incluindo a identificação com um sinal de  $\frac{1}{2}$  ou  $\frac{1}{4}$ , na embalagem individual, caso se trate de comprimidos fracionados. Medicamentos fotossensíveis são embalados em papel de alumínio ou sacos brancos evitando o contacto com a luz. O armazém 12 é ainda dotado de prateleiras, onde são colocadas embalagens de grande volume, como inaladores ou suplementos alimentares.

As cassetes são constituídas por gavetas, devidamente identificadas, com o nome do doente e nº da cama, em caso de nomes idênticos, sendo considerados nomes idênticos 2 ou mais nomes, a gaveta é identificada com uma etiqueta de alerta para este facto. As gavetas encontram-se divididas em 4 compartimentos correspondendo às administrações da manhã, almoço/tarde, jantar/noite e SOS, respetivamente, à exceção do serviço de Psiquiatria e Substâncias de Abuso cuja medicação da noite se encontra armazenada no quarto compartimento juntamente com a medicação de SOS. Dada a limitação espacial determinados medicamentos ou produtos não podem ser armazenados nas cassetes, para este efeito, cada serviço dispõe de uma caixa onde estes medicamentos são colocados, devidamente identificados com a identificação do doente ao qual se destinam. Essas caixas são enviadas aos SC, juntamente com a respetiva cassete. No caso de a prescrição possuir medicação de frio esta é identificada e armazenada no frigorífico, é feita referência a esta na respetiva gaveta, através de uma etiqueta onde se lê “Medicação de frio”, o mesmo acontece em casos em que a prescrição inclui Bolsas de Nutrição Parentérica (BNP).

Como referido anteriormente, a preparação das cassetes é realizada pelos TSDT, com o auxílio de um sistema de fornecimento semi-automático de medicamentos em doses individuais, o KARDEX. A utilização deste equipamento permite um aumento da qualidade

da distribuição, a redução de erros e do tempo despendido nesta tarefa, bem como a racionalização de *stocks* (2).

O KARDEX é constituído por prateleiras que se movem verticalmente, nas quais se encontram gavetas constituídas por um determinado medicamento. Como referido anteriormente, no momento de emissão dos mapas de medicação estes são enviados também ao equipamento, no momento de preparação o equipamento emite um sinal luminoso indicando a gaveta onde se encontra o medicamento, no monitor é indicado o número de unidades a serem retiradas do sistema e a cama à qual se destinam, a operação é repetida após o pressionamento de um botão. A dispensa é efetuada por medicamento, isto é, o equipamento avança para o próximo medicamento quando mais nenhum doente for querente do anterior. Nem todos os medicamentos se encontram no KARDEX, como tal, no final é emitida uma lista da medicação em falta nas cassetes que deve ser preparada manualmente.

Após a preparação das cassetes estas são enviadas para a sala de validação, juntamente com o respetivo mapa de distribuição, onde cabe aos Farmacêuticos a conferência das gavetas e caixas, bem como a respetiva identificação. Os erros identificados devem ser corrigidos e no caso de existência de doses parciais de medicamentos injetáveis, o mesmo deve ser sinalizado com uma etiqueta de “dose parcial”. A dispensa de medicamentos multidose, por exemplo inaladores, requer o seu registo nas observações da prescrição do doente, de modo a que seja enviado novamente apenas quando necessário. Quando é realizada a dispensa de medicamentos sujeitos a monitorização adicional o registo do seu lote no SGICM é obrigatório, de modo a garantir a sua rastreabilidade para posterior análise de farmacovigilância.

Todas as alterações de medicação ou novos internamentos, posteriores à preparação das cassetes são preparados pelo Farmacêutico e colocados na mesma, caso a cassette já tenha sido enviada ao SC, a prescrição é preparada num saco devidamente identificado com a identificação do doente e SC ao qual se destina. Finalizada a verificação, os serviços são imputados no sistema informático.

A entrega das cassetes é realizada por um AO que se faz acompanhar de uma tabela de registo de entregas, que deve ser assinada pelo enfermeiro do SC, após entrega os SC possuem 2 horas para comunicar qualquer inconformidade encontrada.

No dia seguinte são recolhidas, pelos AO, as cassetes dos vários SC, algumas destas cassetes possuem ainda medicação no seu interior, porque não foi necessária, por descontinuação da terapêutica ou em casos de alta. É função do TSDT a revertência da medicação, por doente, em casos em que a medicação já não se encontra associada a um doente a sua devolução é realizada tendo em conta o SC, sendo novamente devolvidos ao *stock* do armazém 12. Durante o processo de revertência é necessário ter em conta o prazo de validade e o estado do rótulo, em caso de inconformidade não deve ser reaproveitado.

Os SC podem enviar aos SF pedidos urgentes de medicação, em caso de necessidade de um medicamento não disponível no seu *stock*, este pedido é satisfeito pelos Farmacêuticos e entregue pelos AO nos respetivos SC às 9:30, 12, 16 e 17:30 horas, ou podem ser levantados na FH por um AO do SC.

O maior objetivo deste setor é a minimização de erros de medicação distribuída em dose unitária. Para monitorização dos mesmos foi criado um ficheiro Excel onde são registados diariamente o número de doentes por SC e número de erros identificados no processo de validação das cassetes, sendo que a percentagem de erros mensais deve ser inferior a 0,4%. Além do registo do número de erros, deve ser registado o tipo de erro.

Durante a minha passagem por este setor pude observar todo o processo de DIDDU, acompanhando a validação de prescrições, pude participar na preparação de pedidos urgentes e validação das cassetes dos SC, bem como a preparação de posteriores alteradas. A realização destas tarefas requer uma evada responsabilidade e atenção redobrada, uma vez que a ocorrência de erros pode influenciar o tratamento dos doentes internados.

### **3.5. Distribuição a doentes em Ambulatório**

O ambulatório, um dos setores da FH, é o único onde ocorre contacto com os doentes, sendo que o papel do farmacêutico neste setor se revela essencial dada a necessidade do aconselhamento farmacoterapêutico. Tem como objetivo a dispensa de medicamentos pelos SF, permitindo aos doentes a realização ou continuação do seu tratamento em regime de ambulatório. Além de ceder aos doentes estes medicamentos de forma 100% comparticipada, permite um acompanhamento individualizado, promovendo uma maior vigilância a nível de adesão terapêutica e possíveis efeitos adversos. Este tipo de distribuição permite ainda a redução de custos relacionados com internamento hospitalar, bem como os possíveis riscos inerentes a um internamento, uma vez que o doente poderá realizar o seu tratamento junto do seio familiar (2).

No CHUCB o setor ambulatorio encontra-se em funcionamento de segunda a sexta-feira, entre as 9 e as 17 horas, em instalações adequadas com a devida privacidade, trata-se de uma sala, devidamente separada das restantes áreas dos SF, com acesso exterior e interior a estes. No espaço exterior é possível encontrar cadeiras onde os doentes podem aguardar a sua vez de atendimento. Da constituição do setor ambulatorio fazem parte 2 secretárias, devidamente separadas, equipadas com 2 computadores, e cadeiras para os doentes, de modo a proporcionar-lhes privacidade e à vontade durante o seu atendimento, fazendo com que se este assemelhe a uma consulta.

O ambulatorio é também denominado de armazém 20, detentor de um *stock* próprio de medicamentos, constituído por um frigorífico, onde são armazenados todos os medicamentos termolábeis, mantendo as suas devidas condições de armazenamento, um sistema semi-automático, o CONSYS, um armário de armazenamento de medicamentos, e um armário metálico de dupla fechadura (cofre).

O CONSYS, um sistema semi-automático de dispensa, é um robot constituído por vários canais, cujas dimensões podem ser ajustadas ao tamanho da embalagem, calibrados especificamente para um medicamento. A inserção das embalagens no CONSYS requer a leitura digital do seu código de barras, o que acaba por se revelar uma desvantagem uma vez que perante o mesmo medicamento com código de barras diferente este não será reconhecido, implicando a exclusão do primeiro código no programa e a inserção do novo. Após a leitura do código o próprio CONSYS indica qual o canal em que o medicamento deve ser inserido. O CONSYS encontra-se diretamente associado ao SGICM utilizado pelos SF, permitindo através deste a sua dispensa e gestão de *stocks* de forma facilitada. No entanto este sistema permite apenas o armazenamento de caixas fechadas o que se revela uma limitação à sua utilização, uma vez que as dispensas em ambulatorio nem sempre são concordantes com o número de unidades da embalagem, havendo necessidade de abertura de caixas e ajuste da quantidade dispensada, surgindo assim a necessidade de um local de armazenamento complementar, o armário.

No armário de armazenamento podemos encontrar todos os medicamentos para dispensa, na sua embalagem de origem ainda selada, em embalagens já incompletas, devidamente assinaladas, ou em pequenas gavetas devidamente identificadas. De modo a facilitar a sua organização e tornando a sua procura intuitiva estes encontram-se também organizados por ordem alfabética de DCI, à exceção dos medicamentos de planeamento familiar que embora sigam essa regra, encontram-se na primeira prateleira do armário, exclusiva a estes. Tal

como na DIDDU, também o armazenamento segue as mesmas regras de sinalética adotadas pelo armazém 10.

O cofre é o local de armazenamento de estupefacientes e psicotrópicos, tratando-se de um armário de metal de dupla fechadura com prateleiras (2). Também neste armário, por uma questão de organização do setor, encontram-se armazenados alguns hemoderivados. A sala é também constituída por um armário de arquivos relativos a este setor, onde pode ser consultada, por exemplo, toda a legislação de suporte à dispensa de medicamentos em FH.

A dispensa em ambulatório é da responsabilidade do Farmacêutico, sendo que a este cabe a validação, verificação, autorização e preparação/confirmação da prescrição, bem como a transmissão de informação ao doente e esclarecimento de possíveis dúvidas. Este serviço é exclusivo a utentes provenientes da consulta externa, hospital de dia, casos de internamento no momento da alta e, em casos excepcionais, doentes provenientes da urgência geral do próprio CHUCB.

São dispensados em regime de ambulatório, medicamentos devidamente legislados por portarias ou despacho, sendo que cabe a cada hospital a seleção dos medicamentos e patologias passíveis de dispensa em ambulatório, tendo como critério as especialidades disponíveis no hospital. A lista de patologias e respetivos medicamentos legislados para dispensa em ambulatório pode ser consultada no *site* do INFARMED, bem como a respetiva legislação pela qual se regem. O hospital pode ainda decidir dispensar medicamentos não legislados, não detentores de Autorização De Introdução no Mercado ou destinados a utilização *off-label*, no entanto para que isto seja possível é necessária a aprovação do Conselho de Administração do Hospital, este pedido de autorização é realizado pelo médico especialista de forma devidamente fundamentada, esta autorização pode ser cedida de forma genérica por patologia ou caso-a-caso.

A lista de patologias para as quais o CHUCB cede medicamentos em regime de ambulatório encontra-se na Tabela 1. O único caso no qual o hospital dispensa medicamentos a doentes externos aos SC da instituição encontra-se legislado pela Portaria nº48/2016, de 22 de março, tratando-se de prescrições de consultas especializadas no diagnóstico e tratamento da Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Psoríase em Placas, nas quais o médico prescriptor mencionar expressamente o regime excepcional aqui previsto. A listagem dos medicamentos cedidos

segundo esta portaria, isto é o Registo Mínimo de Biológicos, deve ser enviada mensalmente pelos SF ao INFARMED (6).

Tabela 1 - Patologias abrangidas para distribuição a doentes em ambulatório no CHUCB.

|                           |                                                                                                      |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patologias legisladas     | Artrite idiopática juvenil poliarticular; Artrite psoriática; Artrite reumatoide; Psoríase em placas |
|                           | Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa                                                                   |
|                           | Esclerose Lateral Amiotrófica                                                                        |
|                           | Esclerose Múltipla                                                                                   |
|                           | Espondilite anquilosante                                                                             |
|                           | Hepatite C                                                                                           |
|                           | Infeção VIH                                                                                          |
|                           | Insuficiência renal crónica                                                                          |
|                           | Planeamento Familiar                                                                                 |
|                           | Doenças Metabólicas                                                                                  |
|                           | Foro oncológico                                                                                      |
| Patologias não legisladas | Hepatite B                                                                                           |
|                           | Hipertensão Pulmonar                                                                                 |
|                           | Lúpus                                                                                                |
|                           | Tuberculose                                                                                          |
|                           |                                                                                                      |

Como referido anteriormente a dispensa em ambulatório é realizada com auxílio do SGICM, que permite o acesso a todos os dados do doente, medicamentos dispensados, diagnóstico, reações adversas e custos, de forma atualizada. Esta dispensa é realizada através de prescrição médica eletrónica ao abrigo da Portaria nº 210/2018, de 16 de Julho (7). No entanto não seguem estas regras prescrições vindas de serviços exteriores ao CHUCB que seguem a Portaria nº 48/2016, de 22 de março, devendo estas ser apresentadas nos SF em suporte de papel.

Para a realização da dispensa e acesso à prescrição médica eletrónica *online* o doente deve identificar-se, mediante a apresentação do seu documento de identificação, caso o levantamento seja realizado por um cuidador este deve apresentar a sua identificação bem como a do doente. Da prescrição médica consta a identificação do doente (nome, nº de processo, entidade financeira responsável e número de beneficiário), a identificação do médico (nome e nº de cédula profissional), SC, grupo de prescrição no qual se insere, nº de episódio, data e nº da prescrição, data da próxima consulta, data da próxima cedência bem como toda a informação relativa ao medicamento (Identificado por DCI, forma farmacêutica, dose, via de administração, horário e número de unidades a dispensar). Caso a prescrição eletrónica seja apresentada em papel deve ser assinada pelo doente e pelo

Farmacêutico, se a prescrição eletrónica for *online* deve ser registado nas observações, no ato de dispensa, a data e identificação do responsável pelo levantamento.

Cabe ao Farmacêutico validar a prescrição, a dispensa é feita para 1 mês de tratamento, à exceção de medicamentos de planeamento familiar cuja dispensa é feita para 3 meses e doentes de VIH para 2 meses. Para estes últimos a dispensa poderá ser feita para 3 meses de tratamento, ao abrigo do Despacho nº13447-B/2015, em situações pontuais sinalizadas pelos médicos prescritores (8). Em casos excecionais a dispensa é realizada com pequenos ajustes de quantidade caso a data da próxima consulta se encontre próximo da data da próxima cedência. No ato de dispensa o Farmacêutico deve registar no serviço informático o número de unidades cedidas bem como o lote do medicamento, este registo por lote permite evitar erros garantindo a dispensa do medicamento correto.

A primeira dispensa deve ser realizada ao próprio doente, este deve assinar um termo de responsabilidade como forma de sensibilização à adesão da terapêutica e redução do desperdício. Para os mesmos efeitos, em casos cujo valor da medicação supera os 200€ o documento de custo é impresso e entregue ao doente.

A necessidade de que o ambulatório seja dirigido por um Farmacêutico é justificada pela importância da realização de aconselhamento e esclarecimento de dúvidas que podem surgir aos doentes. Além da informação verbal, no ato da primeira dispensa do medicamento é entregue ao doente um folheto informativo, onde constam os cuidados de conservação, administração, advertências e precauções e efeitos adversos, com o objetivo de reforçar a informação verbal. Também sob a forma de folheto podem ser obtidas informações que se revelem importantes como cuidados a ter com medicamentos fotossensíveis ou formas de combater lesões bucais em doentes oncológicos. A elaboração destes folhetos é da responsabilidade dos Farmacêuticos responsáveis do setor, através da consulta do Resumo das Características do Medicamento. Também como forma de reforço da informação e garantindo a orientação do doente foram desenvolvidas etiquetas com a posologia dos medicamentos, bem como os cuidados de armazenamento.

Todos os dias é realizada conferência da prescrição do dia anterior, confirmando o SC, grupo de prescrição e subsistema, posteriormente são enviadas à faturação todas as prescrições faturáveis, isto é, todas aquelas cujos encargos legais cabem a um subsistema de saúde, empresa seguradora ou entidade pública ou privada, do qual são exemplos as prescrições vindas do exterior.

Para determinadas doenças crónicas e medicamentos de elevado custo monetário foi criada, pelo setor de ambulatório, uma tabela em formato Excel com a identificação de cada doente e esquema terapêutico, organizados por especialidade, onde é registada a data de dispensa mensal, para que se possa realizar um seguimento farmacoterapêutico, este seguimento é posteriormente analisado, caso o doente se revele não aderente a situação é reportada ao médico mediante o preenchimento de um formulário criado para este efeito, na sua próxima consulta tentar-se-ão perceber quais as causas realçando a importância da adesão. Este seguimento permite também uma melhor gestão de *stock* e previsão de encomendas.

Todas as segundas-feiras é realizada a contagem de *stock* do armazém 20, à exceção de estupefacientes e psicotrópicos; qualquer incoerência deve ser analisada e se possível regularizada. Às terças-feiras é efetuado o pedido de reposição ao armazém central - o mesmo é entregue no dia seguinte, sendo realizada a sua conferência com o auxílio de um AO. Após a conferência são analisadas as faltas no pedido, avaliando-se a necessidade de antecipação de encomendas, e um novo pedido de reforço é realizado todas as quintas-feiras. Em casos cuja dispensa implique recorrer ao *stock* do armazém 10 a transferência deve ser efetuada no sistema informático para o armazém 20.

São indicadores de qualidade deste setor a revisão dos folhetos informativos trimestralmente, bem como a obtenção de um número de regularizações de *stock* inferior a 3% por mês.

Durante o período de estágio neste setor tive oportunidade de observar o atendimento aos doentes e auxiliar na dispensa dos seus medicamentos, onde considero essencial transmitir à vontade ao doente para que este veja todas as suas dúvidas esclarecidas. Participei nas rotinas diárias deste setor, como contagem de *stock* e registo das suas regularizações, receção de encomendas, conferência de prescrições e atualização do seguimento terapêutico. Tive também oportunidade de participar na elaboração de um folheto informativo (Dolutegravir + Truvada) e revisão de outros.

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

#### **3.6.1. Medicamentos Hemoderivados**

Os hemoderivados são medicamentos derivados do plasma, como a albumina humana, fatores de coagulação e fibrinogénio, estes são incluídos num circuito especial de distribuição dado o seu elevado risco de contaminação e transmissão de doenças infecciosas.

É função dos SF a dispensa de hemoderivados, à exceção de plasma fresco congelado, aos SC do hospital e doentes em regime de ambulatório provenientes da consulta externa do CHUCB, por exemplo, doentes hemofílicos.

A dispensa é realizada mediante a apresentação de um impresso próprio. Este impresso, de tamanho A4, é constituído por duas vias, “Viafarmácia”, autocopiativa, e “Viaserviço”.

No impresso devem estar preenchidos os Quadros A (identificações do médico e doente) e B (respetiva justificação pelo médico prescritor), cabe então ao Farmacêutico o preenchimento do Quadro C onde é anotado número sequencial do registo de distribuição, hemoderivado e respetiva dose, quantidade, lote, laboratório de origem e número de Certificado de Autorização de Utilização de Lote emitido pelo INFARMED, por fim o representante do serviço deve assinar a folha, comprovando a receção da medicação. Cada unidade é etiquetada com as devidas condições de armazenamento, identificação do serviço requisitante e doente ao qual se destina. A “Viafarmácia” é arquivada pelos SF, por sua vez a “Viaserviço” é enviada juntamente com o hemoderivado para o serviço requisitante, o preenchimento do quadro D, exclusivo desta via, é da responsabilidade do enfermeiro no momento de administração. Caso a administração não seja realizada no prazo de 24 horas, o hemoderivado poderá ser devolvido aos SF, tendo em conta as condições de conservação do rótulo, nestes casos o Quadro D é lavrado, e a devolução datada e assinada (9).

Em casos devidamente autorizados, doentes hemofílicos, a administração pode ser realizada em regime de ambulatório, mediante estas condições o processo é realizado do mesmo modo, sendo que a assinatura do representante do serviço é substituída pela assinatura do doente e respetivo número de documento de identificação. Nestes casos ambas as vias ficam arquivadas nos SF do Hospital.

Uma vez que este registo é feito em formato de papel, é necessária a posterior imputação da prescrição no programa informático, estes medicamentos são imputados ao doente, sendo que este fica associado ao respetivo hemoderivado. O número de imputação é registado no respetivo formulário e a sua conferência é realizada no dia seguinte através da consulta de consumos.

A contagem de *stock*, pedidos de reposição e receção de hemoderivados do armazém 20, é realizada em conjunto com a restante medicação que constitui o *stock* do armazém 20.

No âmbito dos medicamentos hemoderivados colaborei no preenchimento do respetivo impresso, sob a devida supervisão, bem como a sua imputação e respetiva conferência no

dia seguinte. Tive oportunidade de assistir a uma cedência em regime de ambulatório em que ambas as vias ficam arquivadas nos SF.

### 3.6.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Os MEP encontram-se ativamente ligadas a atividades de tráfico ilícito e dependência, surgindo a necessidade da sua integração num circuito especial distribuição, da responsabilidade do setor de ambulatório. O Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, bem como a lista de medicamentos por ele legislados (10).

Como referido anteriormente, o armazenamento deste tipo de substâncias é realizado num cofre de dupla fechadura como legislado, os SF do CHUCB são constituídos por 2 cofres, localizados nos armazéns 10 e 20.

A dispensa de MEP é exclusiva aos SC do CHUCB. Cada SC do hospital possui um *stock* de MEP definido segundo as suas necessidades, sendo que a sua reposição após consumo requer que um enfermeiro ou AO se dirija à FH. Tal não acontece nos Serviços de Urgência Pediátrica, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados, Urgência Geral e Bloco Operatório cujos MEP se encontram armazenados em gavetas próprias do Pyxis™.

A requisição destes medicamentos é efetuada com a apresentação de um livro de requisição próprio, o Anexo X, sendo que cada serviço é detentor do seu próprio livro. O Anexo X, de tamanho A5, é constituído pelo original autocopiativo e o duplicado, neste documento a requisição é feita segundo uma substância e não um doente. O preenchimento do Anexo X requer a identificação do SC, substância, forma farmacêutica e dosagem, sendo que posteriormente é registado pelo enfermeiro o nome e nº do processo, do ou dos doentes, e data de administração seguidos da assinatura do mesmo. No momento de requisição à FH cabe ao Farmacêutico garantir que o Anexo X se encontra devidamente preenchido para que a reposição possa ser feita. A coluna da quantidade é então lavrada e registado o total de unidades cedidas, acompanhado do nº de Lote, este processo é finalizado com a assinatura do Farmacêutico e responsável pela receção. O duplicado segue no livro do serviço e o original é arquivado nos SF. Em caso de quebra ou desperdício o serviço deve proceder ao registo na própria folha do Anexo X, validando o episódio com a assinatura de 2 enfermeiros.

A reposição de MEP nos serviços munidos de Pyxis™ não requer a utilização de Anexo X, uma vez que as requisições são realizadas através do programa informático e cabe à FH a

análise da listagem autorizadas pelo INFARMED, no entanto pode ser utilizado para que seja feita uma constituição de *stock* temporária, em casos em que os SC não dispõem da substância em questão, ou por motivos temporários requer um aumento de *stock*. Mediante esta situação o preenchimento do Anexo X não requer a identificação do doente, mas sim o registo de constituição, aquando da regularização do consumo as unidades extra devem ser devolvidas aos SF.

Após a dispensa dos medicamentos é necessário proceder à sua imputação no SGICM, o registo é efetuado ao serviço, identificando o SC requisitante, bem como a substância, quantidade e respetivo lote. À semelhança dos Hemoderivados o número de imputação é registado no original e a sua conferência realizada no dia seguinte. Após conferência, todos os Anexos X são assinados pelo Diretor dos Serviços Farmacêuticos. Trimestralmente é enviado ao INFARMED o consumo de MEP, segundo o modelo Mapa Geral de Estupefacientes e Psicotrópicos devidamente assinado pelo Diretor dos Serviços Farmacêuticos, o mesmo é digitalizado e arquivado.

Faz parte da rotina semanal do ambulatório a contagem de *stock* de MEP dos armazéns 10 e 20, realizada às sextas-feiras, com o auxílio de um Assistente Técnico. Em caso de não conformidade deve ser realizada uma nova contagem, caso esta se mantenha deve ser realizada uma análise detalhada da situação. Mensalmente é realizada a contagem de *stock* de MEP de todos os SC e conferência das suas validades.

À semelhança dos hemoderivados tive oportunidade de realizar o preenchimento do respetivo documento de prescrição, Anexo X, posteriormente confirmado pelo Farmacêutico, pude fazer a sua imputação e posterior conferência. Participei na contagem de *stock* semanal de MEP do armazém 10 e 20, e na sua reposição aos SC munidos de Pyxis™ para o devido efeito.

#### **4. Produção e Controlo – Farmacotecnia**

A área de farmacotecnia é responsável pelo processo de produção e controlo de medicamentos produzidos nos hospitais, dos quais fazem parte preparações que se destinam a doentes individuais e específicos, por exemplo fórmulas pediátricas, preparações assépticas e preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas. Este setor é também responsável pelo processo de reembalagem de doses unitárias sólidas e respetivo controlo. Esta produção requer instalações adequadas e procedimentos que garantam um “Sistema de Qualidade na Preparação de Formulações Farmacêuticas”, estes variam de acordo com o nível de exigência da preparação (2).

Nos SF do CHUCB as instalações destinadas à farmacotecnia encontram-se divididas em 3 espaços, a sala de preparação de produtos estéreis, onde são preparados citotóxicos e a nutrição parentérica, a sala de embalagem e um laboratório destinado à preparação de preparações não estéreis e água purificada.

#### 4.1. Preparação de Fármacos Citotóxicos

A preparação deste tipo de preparação estéril é realizada na sala de preparação de produtos estéreis dos SF do CHUCB, dotada de um sistema modular de salas limpas *Misterium*.

Este sistema é constituído por uma pré-sala e uma sala de trabalho, constituída por um pré-filtro e um filtro HEPA, responsável pela filtração do ar, e equipada com uma Câmara de Fluxo de ar Laminar Vertical, classe II tipo B, adequada à proteção do produto, ambiente e do manipulador (11). A verificação periódica da câmara é realizada semestralmente e é constituída por uma série de testes e operações gerais de manutenção. O sistema deve ser ligado 30 minutos antes da sua utilização, no momento de utilização a temperatura e o valor de pressão, de ambas as salas, deve ser registado, em impresso próprio, estes valores são de extrema importância uma vez que são um dos fatores responsáveis pela segurança. A temperatura deve ser sempre inferior a 25 °C, por sua vez a pressão na pré-sala deve ser superior a 1 mmH<sub>2</sub>O, permitindo que o ar se mova para a sala de preparação de produtos estéreis, por outro lado a pressão no interior da sala de trabalho deve ser inferior a 0 mmH<sub>2</sub>O com o objetivo de que o ar seja expulso do edifício. A sala de trabalho é constituída por um *transfer* de dupla porta, as duas portas nunca devem estar abertas em simultâneo, uma vez que isso comprometeria as diferenças de pressão e qualidade do ar interior da sala limpa, diminuindo a eficácia e segurança das condições de trabalho. A limpeza das salas é da responsabilidade de um AO e segue um protocolo estabelecido pelos SF do CHUCB.

Também este tipo de preparação requer uma prescrição médica, eletrónica, e têm por base protocolos de quimioterapia previamente estabelecidos e aprovados para um determinado diagnóstico, os protocolos preparados nos SF do CHUCB durante o meu período de estágio encontram-se listados em anexo (Anexo I). Determinados medicamentos citotóxicos necessitam de autorização caso a caso da CFT, como é o caso da Azacitidina, Bevacizumab, Bortezomib, Cetuximab, Cladribina, Nivolumab, Pembrolizumab, Rituximab, Trastuzumab e Vinflunina.

A prescrição é constituída pela identificação do doente, peso, altura, área de superfície corporal e clearance de creatina, dados importantes para o cálculo de doses. São também referidos na prescrição, e devem ser conferidos para validação, o esquema terapêutico, e

diagnóstico do doente, bem como a fase de tratamento (dia e nº do ciclo, e linhas terapêuticas), em caso de dúvida o farmacêutico deve contactar o médico.

Após validação, procede-se à emissão do mapa terapêutico, em duplicado, onde constam todas as informações essenciais à preparação e administração do tratamento. Um destes mapas é entregue em conjunto com a preparação e o outro será arquivado nos SF. São então emitidos os rótulos para identificação dos citotóxicos, onde consta a identificação do doente e serviço a que se destinam, bem como todas as informações de dose e constituição do citotóxico, informações de administração, estabilidade e modo de conservação após preparação, o rótulo deve apresentar a referência a citotóxico a vermelho e deve ser assinado pelo preparador.

A maioria das preparações tem como destino o Hospital de Dia do CHUCB, como tal o setor de farmacotecnia é contactado por este serviço para confirmação telefónica do doente, sendo registado, em impresso próprio, o horário de confirmação, apenas após confirmação o regime quimioterapêutico é preparado, por uma questão de organização.

Além da preparação dos citotóxicos o setor de farmacotecnia é responsável pela entrega da pré-medicação do tratamento, para este efeito a sala é dotada de duas cassetes de armazenamento desta medicação, onde as formas orais se encontram separadas das formas de administração venosa, seguindo o mesmo processo de identificação e sinalética adotados pelos restantes setores.

No CHUCB a preparação é realizada por um Farmacêutico com o treino necessário, conhecimento dos riscos de exposição e regras de laboração em assepsia (11). A preparação do manipulador implica a utilização de uma farda hospitalar para o efeito e a utilização de Equipamento de Proteção Individual. Este equipamento é colocado por uma ordem específica, da zona mais suja para a mais limpa, começando pelo cobre pés, touca, mascara bico de pato P2, bata esterilizada de frente fechada, mangas compridas e punhos elásticos e 2 pares de luvas, em que pelo menos o do exterior é estéril e próprio para a manipulação de citotóxicos, colocados por cima da bata (11).

Todo o material necessário é preparado num tabuleiro metálico, após registo dos lotes e quantidade dos produtos no sistema informático, juntamente com os rótulos, e é transferido para o interior da câmara através do *transfer*. Em alguns casos pode realizar-se o aproveitamento de determinados constituintes, em casos em que apenas é utilizada uma parcela do seu conteúdo, no entanto, este aproveitamento nunca excede as 24 horas de utilização após abertura, sendo que nunca são misturadas alíquotas de lotes diferentes. A

monitorização em valor do aproveitamento destas alíquotas faz parte dos indicadores de qualidade do setor de farmacotecnia.

Após a preparação dos citotóxicos estes são envolvidos em papel de alumínio, para proteção da luz, onde é colocado o rótulo do mesmo, e transportados para fora da sala de trabalho através do *transfer*, o farmacêutico que se encontra no exterior é responsável pela classificação do medicamento, tendo em conta o seu perigo, através de um pictograma: “Citotóxico” (não agressivo ou não classificado), “Irritante” ou “Vesicante”. Pode ser consultada na sala de farmacotecnia uma tabela de classificação de citotóxicos quanto ao seu grau de perigo. É posteriormente colocado num saco, de fecho adesivo, apropriado ao seu transporte, juntamente com a pré-medicação e fotocópia do regime quimioterapêutico do doente, este saco é por sua vez transportado numa maleta hermética, devidamente identificada com o seu conteúdo. Esta é enviada ao Hospital de Dia através de um AO que se faz acompanhar da tabela de registo de entrega e mapa do regime terapêutico para assinatura pelo enfermeiro.

No final do dia é realizado o registo do número de preparações enviadas, e da média do tempo de demora, desde a confirmação do tratamento à sua entrega, esta informação é posteriormente arquivada nos SF. É um objetivo de qualidade que a percentagem de preparações com o tempo de espera superior a 2 horas seja inferior a 3%.

Os resíduos não são misturados com lixo corrente. Todo o material cortante/perfurante e frascos de citotóxicos são colocados num contentor rígido amarelo, próprio para o efeito, posteriormente colocado em saco vermelho juntamente com o lixo não cortante, identificado com uma etiqueta de resíduos citotóxicos, posteriormente encaminhado para incineração. O material de papel é colocado num saco preto.

Os SF do CHUCB possuem um procedimento de resolução de acidentes envolvendo citotóxicos, que deve ser do conhecimento de todos os profissionais de saúde. Para resolução destes acidentes o serviço é dotado de um *kit*, devidamente identificado, com todo o material necessário (material de demarcação, equipamento de proteção individual, material absorvente, pá, soro fisiológico, agente de descontaminação- detergente alcalino, e formulário de ocorrência do acidente), este pode ser adquirido ou preparado pelo próprio serviço e deve ser repostado e selado imediatamente após a sua utilização (11). Existe um *kit* na divisão da sala limpa, armazém central e zona de receção de encomendas. Após resolução do acidente a ocorrência deve ser internamente reportada, através de impresso, e deve ser

consultado o folheto informativo e a ficha de segurança do citotóxico e/ou o Formulário Nacional do Medicamento para adoção de medidas específicas.

Durante o período de estágio tive oportunidade de observar o processo de preparação de fármacos citotóxicos, e auxiliar em todos os passos realizados no exterior do sistema de salas limpas, como a preparação do material necessário e armazenamento em condições adequadas para transporte ao serviço. Foi-me dada a oportunidade de analisar os protocolos realizados durante esta quinzena e a consulta de novos fármacos inerentes a este setor.

#### 4.2. Preparação de Nutrição Parentérica

À semelhança das preparações de fármacos citotóxicos também a nutrição parentérica é uma preparação estéril, e por isso a sua preparação é também realizada na sala de preparação de produtos estéreis, em sistema modular de sala limpa *Misterium*, no entanto, neste caso a sala de trabalho é constituída por uma Câmara de Fluxo de ar Laminar Horizontal, uma vez que apenas é necessário garantir a segurança do produto e não do manipulador (2). Pelo mesmo motivo a pressão em ambas as salas é positiva, sendo que na pré-sala deve ser entre 1-2 mmH<sub>2</sub>O e na sala de trabalho entre 3-4 mmH<sub>2</sub>O, para que o ar seja deslocado sempre para fora do sistema de salas limpas. Todas as operações de manutenção e limpeza são realizadas da mesma forma do sistema de salas de preparação de citotóxicos, bem como a preparação do manipulador e técnicas de assepsia.

As BNP do CHUCB são bolsas standard, comercializadas pela indústria, aos SF cabe apenas a sua reconstituição, tendo em conta as instruções do laboratório, e aditivação das mesmas. As BNP são constituídas por compartimentos de macronutrientes (glucose, lípidos e aminoácidos) e eletrólitos, sendo aditivadas principalmente com oligoelementos, multivitaminas e alanina-glutamina, os limites máximos de aditivação encontram-se afixados na sala de farmacotecnia. As bolsas disponíveis para prescrição no CHUCB encontram-se descritas no Anexo II.

A sua prescrição é realizada informaticamente, juntamente com a medicação de internamento fornecida pela DIDDU. No momento de preparação, o Farmacêutico deve selecionar o protocolo correspondente e registar o lote de todos os elementos, deve ainda ser registado nas observações o lote da água, n<sup>o</sup> da BNP e ritmo de perfusão. É necessária a emissão de um rótulo que identifique o doente a que se destina, serviço, identificação do médico, n<sup>o</sup> de identificação da preparação (sequencial), descrição quantitativa e qualitativa dos componentes da BNP e aditivos, ritmo de perfusão, data de preparação (assinado pelo

responsável da preparação) e administração (a preencher pelo enfermeiro), condições de armazenamento e prazo de utilização, volume total e via de administração.

No final da aditivação é essencial confirmar a integridade física da embalagem, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitado ou separação de fases, garantindo assim a conformidade do produto. As BNP são sensíveis à luz, por isso são envoltas em sacos fotoprotetores disponibilizados pelo laboratório, onde é colocado o rótulo, e posteriormente armazenadas no frigorífico.

Tal como acontece na preparação de citotóxicos todo o material é enviado para dentro da sala de trabalho através do *transfer* e os resíduos cortantes colocados em contentor rígido amarelo.

As preparações são enviadas ao serviço juntamente com a restante medicação de DIDDU, desta forma a preparação das BNP é diária, com exceção das sextas-feiras onde esta é realizada em triplicado, para um período de 72 horas.

Após observação da aditivação de BNP realizada por um Farmacêutico tive oportunidade de realizar esta atividade, sob a devida observação e cumprimento das boas práticas requeridas, uma vez que a realização desta tarefa deve ser realizada sem qualquer tipo de erro que influencie a sua qualidade. Auxiliei na preparação de todo o material necessário e na emissão dos respetivos rótulos.

#### **4.3. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis**

A preparação deste tipo de forma farmacêutica requer uma prescrição médica, pedido de SC ou requisição de outro setor dos SF. É realizada no laboratório de farmacotecnia, área apropriada e reservada para este efeito. A prescrição médica destas preparações pode surgir em contexto de calendarização, proveniente do ambulatório ou DIDDU, ou como pedido urgente. Podem ser destinadas a um doente em específico ou a um SC do CHUCB.

Por uma questão de organização os SF possuem calendarizados dias da semana para as requisições de cada SC. A receção da prescrição é realizada pelo Farmacêutico que após validação entrega a requisição ao TSDT responsável pela preparação de formas farmacêuticas não estéreis.

A Portaria nº 594/04 de 2 de Junho define as boas práticas que devem ser seguidas no processo de laboração de medicamentos manipulados (12). Os SF do CHUCB possuem, em

registo informático, todas as fichas de preparação de manipulados preparados nos SF, como tal no momento de preparação, tendo em conta a prescrição, cabe ao TSDT a seleção da ficha e produção do manipulado, onde constam todos os passos a seguir, matérias-primas e respetivas quantidades, e materiais necessários.

Todo o material e matérias-primas necessárias encontram-se no laboratório de farmacotecnia. Em oposição ao observado nos restantes setores, as matérias-primas não se encontram organizadas por ordem alfabética, dada a necessidade de cumprir as regras de incompatibilidades (tabela afixada no laboratório), no entanto todas elas se encontram devidamente identificadas, incluindo toda a sinalética de perigo. O material de trabalho e respetivo armário de armazenamento encontram-se identificados com sinalética de cor verde e vermelha, que simboliza o tipo de preparação a que se destinam tendo em conta o tipo de utilização do manipulado, “uso interno” e “uso externo”, respetivamente.

No ato de preparação devem ser garantidas as condições ambientais adequadas, bem como uma área de trabalho limpa e a presença de todos os materiais necessários à preparação. A pesagem das matérias primas é realizada pelo Farmacêutico ou sob a sua supervisão, sendo que o processo de preparação segue as boas práticas definidas para este tipo de preparação.

É essencial a realização de ensaios de verificação obrigatórios, no produto final, como a análise das características organolépticas em todas as preparações, e determinação do pH no caso de preparações aquosas para administração oral ou otológica; esta análise é realizada pelo TSDT. O Farmacêutico é responsável pela validação das matérias primas, excipientes e quantidades, pela confirmação dos cálculos necessários, validação dos ensaios de verificação e forma final da preparação bem como a respetiva documentação. Qualquer inconformidade deve ser registada informaticamente, contribuindo para o indicador de qualidade desta área.

Mensalmente é realizado um controlo de qualidade microbiológica das formas farmacêuticas não estéreis, são enviadas, em condições adequadas, 3 amostras de medicamentos manipulados, selecionados aleatoriamente, elaborados nos SF à Labfit (empresa externa), responsável por esta análise, os resultados desta análise fazem parte dos indicadores de qualidade do setor de farmacotecnia.

#### **4.4. Reembalagem**

O processo de reembalagem é de extrema importância para os setores de DIDDU e distribuição em ambulatório (2). São reembalados medicamentos orais, não

comercializados nas doses prescritas ou medicamentos em embalagens múltiplas, permitindo assim a obtenção do medicamento na dose necessária de forma individualizada, evitando riscos de contaminação e erros de administração (2).

O processo de reembalagem deve garantir a integridade do medicamento, mantendo a sua higiene e atividade farmacológica. Por vezes é utilizado em medicamentos que se encontram individualizados pela indústria de modo a proporcionar uma preparação mais rápida dos medicamentos em DIDDU.

Os SF do CHUCB dispõem de dois equipamentos de reembalagem, uma Máquina Semi-automática de Reembalagem (MSAR) e o *Fast Dispensing System* (FDS). O processo de reembalagem é realizado por um TSĐT, com formação e experiência adequada, devem ser cumpridas as regras de higiene e limpeza que este processo requer, bem como a utilização de bata limpa, touca e luvas. O processo é realizado numa sala reservada e apropriada ao efeito, a Sala de Reembalagem, dividida em área de fracionamento e desblisteração, área de reembalados não conferidos e área de reembalados conferidos. As instruções de funcionamento de cada equipamento encontram-se afixadas junto dos mesmos para possível consulta, sendo essencial garantir que os equipamentos se encontram devidamente limpos antes da sua utilização.

A MSAR permite a reembalagem de comprimidos fotossensíveis e citotóxicos, inteiros ou fracionados, e cápsulas de citotóxicos, por sua vez o FDS permite apenas a reembalagem de formas orais inteiras não citotóxicas, podendo ser utilizada, excecionalmente, na reembalagem de formas fracionadas em caso de indisponibilidade da MSAR, o que implica a adição de um pictograma indicativo do tipo de fracionamento.

A MSAR realiza a reembalagem de apenas um medicamento de cada vez, de modo a evitar erros e contaminações cruzadas. Quando necessário é realizada a desblisteração, normalmente manual, se a quantidade assim o justificar pode ser utilizada uma máquina para o efeito, Press Out®. O fracionamento é realizado apenas em medicamentos cujas características farmacocinéticas e libertação do princípio ativo não serão alteradas, é realizado com um bisturi, cuja lâmina é substituída para diferentes princípios ativos.

Após o processo de reembalagem, o lote fica em quarentena até que seja liberado por verificação do Farmacêutico responsável, esta verificação é essencial para garantir a qualidade do produto. Esta verificação implica uma avaliação integral da manga e de todos os elementos que constituem o rótulo, é feito um registo da verificação de modo a

possibilitar a consulta da história do lote, onde são anexadas as cartonagens como forma de comprovativo, qualquer inconformidade é registada.

O FDS é constituído por várias cassetes que funcionam como *stock* de medicamentos, é importante notar que cada cassette se encontra calibrada para um determinado medicamento, dosagem e lote, quando a cassette fica vazia a própria máquina emite um aviso de necessidade de carregamento, no momento de carregamento a cassette deve ser limpa com uma compressa embebida em álcool etílico 70%. Os dados do medicamento encontram-se registados no *software* do equipamento requerendo apenas a introdução manual do lote, prazo de validade e quantidade introduzida.

À semelhança do que acontece na reembalagem utilizando MSAR é necessária a validação do Farmacêutico que analisa o relatório diário do enchimento emitido pela máquina, anexando as cartonagens ao relatório para posterior arquivamento. O controlo diário das mangas saídas do FDS por SC é feito pelo TSDT como objetivo de detetar qualquer inconformidade, e requer registo para posterior avaliação do Farmacêutico e auxiliar o técnico do equipamento na resolução de problemas.

O prazo de validade de medicamentos reembalados é definido para um período de 6 meses após reembalagem, excetuando os casos em que o prazo de validade prévio é inferior.

Fazem parte dos indicadores de qualidade do setor de farmacotecnia, a monitorização de não conformidades na reembalagem utilizando FDS ou MSAR, na inserção de dados de carregamento ou na manga do FDS ou MSAR e ainda a monitorização do número de discrepâncias de *stock* no FDS no momento de carregamento.

#### **4.5. Produção de Água Purificada**

Para que seja possível a utilização de água purificada na preparação de medicamentos manipulados o laboratório de farmacotecnia é dotado de um purificador de água, Elgast Micromeg.

Esta água é utilizada na preparação de manipulados destinados ao uso externo, sendo que qualquer manipulado de uso interno deve ser preparado a partir de água para preparação de injetáveis, dado o seu carácter de segurança.

#### **4.6. Receção e Armazenamento de Matérias-primas e Material de embalagem**

A receção de matérias-primas é realizada pelo responsável da receção de medicamentos. Este deve conferir o produto, através do boletim da matéria-prima, quantidade

encomendada, a integridade e higiene dos respectivos recipientes, bem como o cumprimento das exigências de conservação de cada um. No caso de se tratar da primeira receção de uma matéria-prima perigosa, o fornecedor deve disponibilizar a ficha de dados de segurança em português (13). Após aceitação das matérias é preenchida a ficha de matéria-prima anexada ao boletim de análise da mesma, que será arquivada após registo informático do certificado de análise da matéria-prima. Em caso de rejeição o produto deve ser entregue ao serviço de aprovisionamento responsável pela devolução ao fornecedor.

O armazenamento das matérias-primas é realizado pelo Farmacêutico no laboratório de farmacotecnia, local onde são garantidas as condições de conservação adequadas, cada matéria-prima deve estar devidamente identificada com um rótulo com as seguintes informações: denominação farmacopeica da mesma, fornecedor, lote, condições de conservação, precauções de manuseamento, validade e quantidade. Deve ser tido em conta o princípio *FEFO* no momento de armazenamento, bem como as regras de incompatibilidades e boas práticas de segurança, dos quais são exemplos a necessidade de identificação na prateleira de que se trata de uma substância perigosa, as matérias-primas líquidas que são armazenadas nas prateleiras inferiores, ou as matérias primas inflamáveis armazenadas numa sala apropriada, sem exposição a fonte de luz forte ou calor, com porta corta fogo.

O material de embalagem utilizado nas formas farmacêuticas não estéreis preparadas no setor de farmacotecnia é requisitado, quinzenalmente, ao serviço de aprovisionamento, pelo Farmacêutico da farmacotecnia. Este é o responsável pela receção do pedido, cabendo-lhe a função de conferir o tipo e quantidade de embalagens proveniente da encomenda, avaliar a sua integridade e condições de higiene. Em caso de inconformidade a encomenda é devolvida ao serviço de aprovisionamento que deve proceder à sua devolução ou eliminação. Caso o material seja de vidro este é enviado ao serviço de esterilização antes de chegar aos SF.

Após conferência da encomenda cabe ao AO armazenar o material no laboratório de farmacotecnia, local que garante as condições de conservação adequadas, em armário devidamente identificado, “Material de uso interno”. Caso o material seja portador de prazo de validade o armazenamento deve ser armazenamento seguindo o critério *FEFO*, por outro lado o critério *FIFO* deve ser aplicado se o material não apresenta prazo de validade.

A contagem de *stock* das matérias-primas e materiais de embalagem, do laboratório de farmacotecnia é realizada mensalmente, procedendo-se ao seu registo informático.

Também mensalmente é emitida uma lista de matérias-primas e materiais cuja validade expira em 4 meses, havendo necessidade de avaliar a quantidade existente.

#### 4.7. Controlo Microbiológico

Uma vez que estas preparações são estéreis é necessário garantir que as áreas de preparação se encontram microbiologicamente limpas, além das Câmaras de Fluxo Laminar é também avaliado o ambiente circundante a esta e a respetiva sala limpa, como forma de garantia é realizado, regularmente, um controlo microbiológico(2). O setor de farmacotecnia realiza às quintas-feiras o controlo microbiológico, avaliando o produto, a superfície de trabalho, as “dedadas das luvas” e o ar passivo, amostras enviadas posteriormente para análise.

O controlo do produto consiste na avaliação de uma porção do produto estéril preparado com o objetivo de avaliar a técnica assética do manipulador. Dado o perigo associado à manipulação de citotóxicos são preparadas duas amostras constituída por 2,5ml de cloreto de sódio 0.9% e água para preparação de injetáveis (em substituição do citotóxico). No caso das preparações de nutrição parentérica são recolhidas duas amostras, de 5 ml, após a realização da aditivção. Esta recolha é realizada semanalmente.

O controlo da superfície é realizado quinzenalmente com o auxílio de uma zaragatoa em tubo estéril, e consiste em passar a zaragatoa em dois locais distintos das câmaras de fluxo de ar laminar, uma no centro da superfície de trabalho, uma vez que se trata do local de maior contaminação, e outra em local rotativo da superfície. Este controlo é também realizado, mensalmente, na sala limpa, passando a zaragatoa nas paredes da mesma.

O controlo das “dedadas de luvas” tem como objetivo avaliar a esterilidade das luvas usadas pelo manipulador, desta forma são colocadas em duas placas de gelose-sangue as dedadas dos 5 dedos das luvas de ambas as mãos do manipulador, este teste é realizado, quinzenalmente, dentro das câmaras de fluxo laminar, para garantir as mesmas condições de preparação dos produtos.

O ar passivo é avaliado, a cada 15 dias, pelo contacto deste com placas de gelose-sague. São colocadas duas placas dentro das câmaras de fluxo laminar e outras duas nas respetivas salas limpas. Apenas uma das placas se encontra aberta, a placa fechada é utilizada como controlo, as placas devem ser mantidas em contacto com o ar passivo durante 4 horas com a câmara e sistema modular de salas limpas ligados.

Cada um destes controlos é enviado ao serviço de patologia clínica acompanhado pelo respetivo registo em impresso próprio, onde será registado o resultado da análise, arquivado informaticamente. Em caso de deteção de contaminação o resultado deve ser comunicado à Comissão de Controlo e Infeção. A realização deste controlo microbiológico faz parte dos indicadores de qualidade do setor.

Durante as duas semanas de passagem pelo setor de farmacotecnia tive oportunidade de observar a realização de todos os controlos microbiológicos realizados semanal e quinzenalmente.

## **5. Farmacovigilância**

O Despacho Normativo nº107/92, de 27 de Junho criou em 1992 o Sistema Nacional de Farmacovigilância, com o objetivo de promover a saúde e prevenção da doença (2).

O processo de farmacovigilância é realizado quando existe suspeita de uma Reação Adversa ao Medicamento (RAM), é realizada a recolha de dados sobre o tipo de RAM's observadas após a utilização do medicamento em questão, estes dados devem ser comunicados ao INFARMED e à CFT do hospital. A comunicação de RAM's ao INFARMED é obrigatória em casos de reações adversas graves ou não esperadas, esta pode ser realizada por qualquer profissional de saúde ou pelo próprio doente. No CHUCB cabe ao Farmacêutico a notificação de RAM's ao INFARMED, esta pode ser realizada em papel ou através do Portal de Notificação de Reações Adversas (14).

O CHUCB possui ainda um programa de Farmacovigilância Ativa, realizando a sua própria análise do perfil terapêutico do medicamento, neste programa são incluídos medicamentos de monitorização adicional, identificados com um triângulo preto invertido no seu Resumo das Características do Medicamento e folheto informativo, medicamentos classificados como potencialmente perigosos, e novos medicamentos introduzidos no hospital sem dados robustos relativos a RAM's. De modo a serem facilmente rastreados a imputação destes medicamentos é sempre realizada com registo do lote.

Cabe ao Farmacêutico a consulta do Médico, Enfermeiro do SC, ou próprio doente sobre a ocorrência de RAM's e registo no impresso, desenvolvido para este efeito, do respetivo medicamento, onde consta a identificação do doente. Este impresso é arquivado nos SF para posterior análise. Da sua análise pode resultar a notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, caso se justifique, isto é, caso se trate de uma RAM grave não descrita, ou cuja frequência apresente um aumento.

A farmacovigilância é realizada não só a nível de internamento mas também em regime de ambulatório, neste caso através da consulta do próprio doente no ato da próxima dispensa. Faz parte dos objetivos deste programa um nível de monitorização do acompanhamento terapêutico e interligação com os SC superior a 85 %, a cada 3 meses.

No período de estágio não foi notificada nenhuma RAM ao INFARMED, no entanto acompanhei um Farmacêutico na abordagem de enfermeiros sobre a ocorrência de RAM's em processo de farmacovigilância ativa.

## **6. Participação do Farmacêutico em Ensaios Clínicos**

A realização de ensaios clínicos é legislada pela Lei nº21/2014, de 16 de abril, e a nível hospitalar envolve a participação dos SF (15).

Após apresentação do ensaio clínico aos Serviços Hospitalares, e da garantia de que este é dotado das capacidades necessárias à sua realização o ensaio é apresentado, pelo seu promotor, aos Farmacêuticos envolvidos que serão responsáveis por todo o processo de receção, armazenamento, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento, com a responsabilidade de elaborar um documento descritivo de todos estes passos (15).

No ato de receção da encomenda cabe ao Farmacêutico a conferência das várias embalagens, bem como do respetivo lote e validade, tendo de enviar uma confirmação de receção da encomenda, geralmente on-line. O armazenamento é feito numa sala destinada ao efeito, separada da restante medicação, equipada com armários de armazenamento à temperatura ambiente, e um frigorífico para medicamentos termolábeis, estando organizados por ensaio clínico.

É da responsabilidade do Farmacêutico, no ato de dispensa, fornecer ao doente toda a informação necessária.

É política deste tipo de estudo a recolha de todas as embalagens do medicamento, vazias ou com medicamentos não tomados, de modo a avaliar a adesão à terapêutica, estas serão armazenadas na sala ensaios clínicos em armário próprio para o efeito até recolha.

Após encerramento do ensaio, os SF devem manter em arquivo toda a documentação afeta a este durante um período de 15 anos.

A temperatura do ambiente envolvente dos medicamentos é avaliada durante o processo de transporte por *loger* de registo de temperatura que acompanha a encomenda, e cujos dados devem ser descarregados e analisados, também durante o seu armazenamento há um acompanhamento dos valores de temperatura. Qualquer variação deve ser comunicada à entidade responsável que avalia a viabilidade dos medicamentos após a ocorrência.

São indicadores de qualidade afetos a esta área dos SF a *compliance* dos doentes participantes nos ensaios e a contagem mensal de *stock* físico de todos os ensaios clínicos.

## **7. Farmacocinética Clínica – Monitorização de Fármacos na Prática Clínica**

Os SF são responsáveis por avaliações farmacocinéticas de medicamentos administrados em regime de internamento no CHUCB.

Este tipo de estudo é requerido pelo médico responsável pelo doente, em casos nos quais se revela necessário o conhecimento das concentrações séricas do medicamento, dos quais são exemplo fármacos de margem terapêutica estreita, como a Vancomicina e Gentamicina. Para este efeito o médico deve preencher um impresso próprio desenvolvido pelo hospital, após a entrega do mesmo ao Farmacêutico este dá início ao estudo sendo da sua responsabilidade a recolha dos dados necessários, como peso, altura e níveis de creatinina, introdução dos mesmos no sistema informático apropriado a esta análise e posterior monitorização para elaboração de um relatório sugestivo de um novo regime posológico.

A percentagem de respostas aceites após elaboração do relatório é avaliada trimestralmente, sendo o objetivo dos SF um nível de aceitação  $\geq$  a 90%.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de acompanhar um estudo farmacocinético, realizando a introdução dos dados no sistema, avaliação dos mesmos, e comunicação do resultado da monitorização para eventual ajuste de terapêutica.

## **8. Acompanhamento da Visita Médica**

Os SC do CHUCB realizam semanalmente visitas médicas onde se encontram presentes Médicos, Farmacêuticos e Enfermeiros.

Nestas visitas é realizada uma apresentação clínica do doente, com apresentação dos exames realizados e regime terapêutico. Faz parte da intervenção do Farmacêutico

participar sobre possíveis alterações que melhorem o regime farmacoterapêutico do doente e racionalização da terapêutica. Esta intervenção implica uma análise precedente da prescrição dos doentes, procurando alternativas a medicamentos, que se demonstrem inadequados, ou possíveis alterações de dose. Na preparação destas visitas é dado um especial ênfase à prescrição de antibióticos, principalmente de uso restrito, tendo em conta a duração do regime.

Durante o período de estágio tive oportunidade de participar em visitas médicas de diferentes serviços, auxiliar na análise dos regimes terapêuticos e pesquisa de possíveis alterações.

## **9. Informação e Documentação**

Como referido anteriormente, é função do Farmacêutico ceder informações relativas aos medicamentos, tanto aos doentes como a outros profissionais de saúde. Para este efeito são elaborados folhetos informativos de especial importância para os doentes no setor de ambulatório.

De modo a manter a informação acessível a qualquer profissional de saúde do CHUCB são publicados documentos, elaborados pelos SF, que revelem informação pertinente. Os SF realizam ainda a publicação de *Newsletters*, quadrimestrais, onde são divulgadas informações associadas à FH, como por exemplo a introdução de novos medicamentos.

Dada a impossibilidade de divulgar informação sobre todos os medicamentos os SF do CHUCB desenvolveram um programa de “Informação de medicamentos” onde podem ser registadas questões dos profissionais de saúde e doentes, cabendo ao Farmacêutico a elaboração de uma resposta, registada no mesmo programa, informação acessível a consulta posterior.

O número de registos de informação é contabilizado anualmente, os SF do CHUCB definiram como meta de qualidade um mínimo de 36 registos.

Foi também desenvolvido um programa de “Registo de intervenções” onde são registadas pelos SF intervenções realizadas no sentido de melhorar o regime terapêutico dos doentes, após registo esta informação fica disponível para consulta.

Tive oportunidade de participar na pesquisa e registo de informação de medicamentos e registo de intervenções, o que me permitiu adquirir novos conhecimentos.

## 10. Bibliografia

1. INFARMED. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. Legis Farm Compil [Internet]. 1962; Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf)
2. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, Pinheiro E. Manual de Farmácia Hospitalar, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. 2005; Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
3. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 2018;1-76.
4. INFARMED. Despacho n.º 2061-C/2013, de 1 de fevereiro. Legis Farm Compil [Internet]. 2013;1-4. Disponível em: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)
5. INFARMED. Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. Legis Farm Compil. 2006;
6. Ministério da Saúde. Portaria 48/2016, de 22 de Março. Diário da República. 2016;6394-7.
7. Ministério da Saúde. Portaria nº 210/2018. Diário da República. 2018;8976-9.
8. Ministério da Saúde. Despacho n.º 13447-B/2015. Diário da República [Internet]. 2015; Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/71066529/details/normal?l=1>
9. INFARMED. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Legis Farm Compil. 2000;1-4.
10. INFARMED. Decreto-Lei n.º 15 de 22 de Janeiro 1993. Legis Farm Compil [Internet]. 1993; Disponível em: [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_III/o68-DL\\_15\\_93\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/o68-DL_15_93_VF.pdf)
11. Gouveira APNM, Silva ASB, Bernardo DMB, Fernandes JMSS, Martins MAE, Cunha MTF, Borges SIT, Sernache SAM. Manual de Preparação de Citotóxicos, Ordem dos Farmacêuticos. 2013; Disponível em: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/ManualPreparacaoCitotoxicos/index.html>
12. Ministério da Saúde. Portaria nº. 594/2004, de 2 de Junho. Diário da República. 2004;3441-5.
13. Ministérios da Economia da S e do A. Portaria n.º 732-A/96, de 11 de dezembro. Diário da República. 1996;

14. Portal RAM - Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
15. INFARMED. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Legis Farm Compil. 2014;1–41.



# **Capítulo II – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária – Farmácia Moderna, Macedo de Cavaleiros**

## **1. Introdução**

A Farmácia Comunitária representa atualmente a área de maior incidência de trabalho dos Farmacêuticos, como tal, torna-se fundamental a existência de um período de contacto com esta realidade no processo de formação de estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o objetivo de aplicar, em casos práticos, os conhecimentos adquiridos durante 5 anos de formação teórica e ampliar competências.

A Farmácia Comunitária apresenta como principal objetivo a dispensa de medicamentos, e acompanhamento de todo o processo envolvente. O papel do Farmacêutico demonstra-se crucial na interligação entre a saúde e o utente, uma vez que é o responsável pela prestação de Cuidados Farmacêuticos. Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas de Farmácia Comunitária, quando nos referimos a Cuidados Farmacêuticos referimo-nos a “um conjunto de processos clínicos tais como a cedência, a indicação, a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, o seguimento farmacoterapêutico, e no âmbito geral o conceito designado como o uso racional do medicamento”, que envolve uma atualização permanente (1).

Na atualidade, o papel do Farmacêutico vai muito além da preparação oficial de medicamentos, passando pela promoção da saúde, individualmente, e em conjunto com outros profissionais de saúde.

O relatório apresentado relata a experiência vivida no período de estágio, em ambiente de Farmácia Comunitária, no período de 11 de novembro de 2019 a 24 de janeiro de 2020, na Farmácia Moderna, em Macedo de Cavaleiros, sob a orientação da Dra. Maria Raquel Moreno, Diretora Técnica da mesma.

## **2. Organização da Farmácia**

### **2.1. Recursos Humanos**

Os recursos humanos que constituem o quadro de uma farmácia são uma peça essencial ao bom funcionamento da mesma, uma vez que são responsáveis pelo contacto com a população. Nos termos legais, uma farmácia deve dispor de pelo menos um Diretor Técnico

e outro Farmacêutico, podendo ser coadjuvados por Técnicos de Farmácia, ou outro pessoal devidamente habilitado, sendo que os Farmacêuticos devem constituir a maioria dos funcionários da mesma (2).

O quadro de pessoal da Farmácia Moderna era, à data, constituído por 6 Farmacêuticos, 2 Técnicos de Farmácia, e 1 funcionário indiferenciado.

### **2.1.1. Diretor Técnico Responsabilidades e Função**

O cargo de Diretor Técnico da farmácia é ocupado por uma das Farmacêuticas que constitui o quadro de pessoal, a Dra. Maria Raquel Moreno. Os deveres inerentes ao seu cargo encontram-se legislados no Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº171/2012, de 1 de Agosto (2,3).

É competência do Diretor Técnico, assumir a responsabilidade de qualquer ato farmacêutico realizado na farmácia, bem como assegurar que são prestados todos os esclarecimentos necessários sobre a utilização dos medicamentos, garantir a promoção do uso racional do medicamento, e assegurar que a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem apresentação de receita apenas é realizada perante casos de força maior, justificados. Faz também parte das suas funções garantir o bom estado de conservação dos medicamentos e outros produtos fornecidos, assegurar que a farmácia é dotada de capacidade suficiente de aprovisionamento dos mesmos. Deve garantir as condições de higiene e segurança da farmácia bem como o asseio e higiene do quadro de funcionários, e garantir o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica (2,3).

### **2.2. Espaço Físico Exterior**

A apresentação exterior da farmácia é de extrema importância de modo a tornar a sua identificação intuitiva, como tal, é definido pelo nº2 do Artigo 28º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de Agosto, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei nº171/2012, de 1 de Agosto, que, no exterior da farmácia, deve ser inscrito o vocábulo “farmácia” ou o símbolo “cruz verde” (2,3).

Seguindo a legislação, consta da apresentação exterior da farmácia, o símbolo “cruz verde” (perpendicular à fachada), bem como um letreiro identificativo, onde se pode ler “Farmácia Moderna”, devidamente iluminados em noites de serviço. No exterior da farmácia é também possível encontrar outras informações, como o nome do diretor técnico, horário de funcionamento e escalas de turnos das farmácias do município.

Faz também parte do espaço exterior a montra da farmácia. A Farmácia Moderna dispõe de 3 montras individualizadas, as montras têm como objetivo a divulgação de informação, aos utentes, relativas a campanhas ou atividades a decorrer, tendo sempre em conta a sua adequação à época do ano e eventos. É organizada mensalmente a planificação das montras, tendo em conta os prazos de validade das campanhas e material de exposição disponível.

### **2.3. Espaço Físico Interior**

As instalações de uma farmácia devem seguir requisitos, que se encontram definidos no Artigo 29º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de Agosto, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei nº171/2012, de 1 de Agosto, de modo a garantir a segurança, conservação e preparação adequadas dos medicamentos, bem como a acessibilidade, comodidade e privacidade essenciais aos utentes e funcionários (2,3).

O cumprimento dos parâmetros referentes às instalações implica a existência de pelo menos quatro divisões: Sala de Atendimento ao público, Armazém, Laboratório e Instalações sanitárias (2).

O acesso à Farmácia Moderna, embora constituído por escadas, é dotado de um dispositivo que facilita a entrada a deficientes motores, permitindo o acesso a qualquer potencial utente, conduzindo diretamente à sala de atendimento. Este espaço é constituído por 6 balcões de atendimento, devidamente separados, de modo a assegurar a privacidade dos utentes. O espaço envolvente, é maioritariamente constituído por produtos de dermocosmética, devidamente organizados por marca, uma secção de higiene íntima feminina, e uma secção destinada a produtos capilares. Esta sala dispõe ainda de uma zona destinada a produtos ortopédicos e puericultura. Podem também ser encontrados expositores alusivos a campanhas em vigor. A parte traseira dos balcões de atendimento é também constituída por prateleiras de exposição de produtos de venda livre.

A zona de atendimento permite acesso a dois gabinetes de atendimento reservado, um destes, exclusivo, e devidamente equipado para administração de vacinas, o outro gabinete destina-se a outros serviços farmacêuticos disponíveis na farmácia.

A área que constitui o armazém possui ligação direta com a sala de atendimento, o aprovisionamento dos medicamentos é realizado em gavetas, adequadas ao seu efeito. Este sistema de arrumação encontra-se dividido, teoricamente, em 3 zonas. A zona G1 representa o local de armazenamento de medicamentos éticos, organizados por ordem alfabética de

denominação comercial, a zona de medicamentos não sujeitos a receita médica organizada segundo as mesmas regras, G2, e uma zona exclusiva de medicamentos genéricos, G3, organizados por ordem alfabética de princípio ativo. É ainda possível encontrar uma coluna de gavetas, intitulada G5, onde são armazenadas outras categorias de medicamentos.

As substâncias psicotrópicas encontram-se armazenadas numa gaveta especial, dotada de fechadura, dado o seu caráter de armazenamento especial e isolado dos restantes medicamentos.

É possível encontrar gavetas destinadas a determinadas categorias de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), devidamente identificadas, como é o caso de produtos destinados a uso ocular, higiene íntima, nasal e auricular, xaropes antitússicos e expetorantes, chás, suplementos e vitaminas, antiparasitários tópicos e medicamentos destinados ao aparelho digestivo.

O armazenamento de substâncias termolábeis é realizado num frigorífico, de uso exclusivo para o devido efeito, onde os produtos se encontram conservados à temperatura requerida e organizados por ordem alfabética.

O armazém é ainda dotado de uma zona de armazenamento de *stock* extra, dotado de prateleiras e um KARDEX®. No armazém é ainda possível encontrar um balcão destinado à receção de encomendas.

Como previsto legalmente faz parte da sua constituição um laboratório devidamente equipado. A Farmácia Moderna dispõe ainda de duas instalações sanitárias adequadas às necessidades dos utentes e funcionários da farmácia.

Além das zonas obrigatórias, a farmácia dispõe de um gabinete de trabalho do Diretor Técnico, localizado no andar superior, e uma zona de trabalho disponível a todos os funcionários.

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

A Farmácia Moderna localiza-se na Rua Dr. Luís Olaio, próxima do centro da cidade, zona privilegiada dada a sua proximidade ao Centro de Saúde, Hospital e Serviço de Urgências. Dada a sua localização, diariamente são recebidos utentes provenientes destas instituições de saúde.

A farmácia encontra-se aberta entre as 9 horas e as 19 horas de segunda a sexta-feira, e apenas no período da manhã, entre as 9 horas e as 13 horas, aos sábados. Dada a necessidade da existência de serviço permanente assegurando por parte de uma das farmácias do município, a farmácia encontra-se em funcionamento durante 24 horas a cada 4 dias.

## 2.5. Recursos Informáticos

O computador é uma das principais ferramentas de trabalho da farmácia. Cada posto de atendimento é dotado de um computador. Como referido anteriormente, o armazém é dotado de uma zona exclusiva às encomendas, equipado com um computador exclusivo ao processo de encomendas, e outro computador, na zona de trabalho, acessível a todos os funcionários da farmácia, para realização de tarefas ou consulta de informação e ainda outro computador no Gabinete do Utente, que permite o registo de parâmetros nas fichas dos utentes, bem como efetuar um atendimento privado quando necessário.

Todos os computadores encontram-se equipados com o *software* informático Sifarma 2000®. O Sifarma 2000® foi desenvolvido pela Glintt® - Global Intelligent Technologies, e é atualmente a ferramenta de gestão e atendimento mais utilizada nas Farmácias Comunitárias em Portugal (4).

Esta ferramenta é de extrema importância, é através dela que se realizam a maioria das operações da farmácia. A plataforma encontra-se dividida em 6 separadores, respetivamente, “Atendimento”, “Gestão de Encomendas”, “Receção de Encomendas”, “Gestão de Lotes por Faturar”, “Gestão de Utentes” e “Gestão de Produtos”, dispondo cada um deles de variadas funcionalidades, abordadas posteriormente. A sua utilização é simples e intuitiva dada a sua estruturação.

Sendo que o Sifarma 2000® é parte integrante do dia-a-dia da farmácia teve oportunidade de trabalhar diariamente com o programa, sendo portadora de um código de acesso próprio, contactando com as suas variadas funcionalidades.

## 3. Informação e Documentação Científica

Dado o rápido e constante desenvolvimento científico, torna-se essencial a atualização de informação relacionada com os medicamentos, desta forma consta da área de trabalho da Farmácia Moderna um arquivo, diariamente atualizado, com circulares emitidas pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), Associação

Nacional das Farmácias (ANF), Circulares Informativas, bem como outros documentos, contendo informações pertinentes, emitidos por distribuidores ou laboratórios.

Faz parte dos requisitos legais a cumprir pelas farmácias de oficina, a existência de uma biblioteca atualizada, que permita a consulta de informação, sempre que os profissionais de saúde considerem necessário. É de caráter obrigatório a existência da Farmacopeia Portuguesa e outros documentos indicados pelo INFARMED na biblioteca da farmácia (2).

Além dos documentos obrigatórios, a Farmácia Moderna dispõe de documentos complementares, como é exemplo o Índice Nacional Terapêutico, Simpósio Terapêutico e Dicionário Médico, entre outros considerados oportunos.

O próprio programa informático, Sifarma 2000®, disponibiliza acesso a informação sobre o medicamento, o que possibilita a consulta imediata no ato de dispensa.

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

Na Farmácia Moderna a dispensa de medicamentos, associada ao aconselhamento, representa a grande maioria de atendimentos realizados diariamente ao público, sendo essencial que os Farmacêuticos, e restantes profissionais de saúde, conheçam estes conceitos, bem como a respetiva legislação associada.

O estatuto do medicamento encontra-se definido no Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de Agosto, sujeito a várias alterações, e define medicamento como, “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;” (5).

Numa época de grande desenvolvimento do mercado farmacêutico, associado aos medicamentos genéricos, é de extrema importância entender o seu conceito, entende-se por medicamento genérico qualquer “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bio equivalência como medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;” (5).

O estatuto do medicamento dispõe de um capítulo referente à dispensa ao público, Capítulo VII, onde é realizada uma classificação dos medicamentos tendo em conta as regras de dispensa ao público. Esta classificação passa pela divisão em MNSRM, que podem ser de venda exclusiva em farmácia, e MSRM, estes últimos podem ainda ser divididos em 3 categorias tendo em conta o tipo de receita: Medicamentos de receita médica renovável, Medicamentos de receita médica especial, Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (5).

São comercializados na Farmácia Moderna outros produtos de saúde que não se enquadram nos conceitos anteriores, dos quais são exemplo, medicamentos e produtos veterinários, produtos naturais e fitoterapêuticos, dispositivos médicos, suplementos alimentares e vitaminas, produtos de alimentação especial e dietéticos, produtos de puericultura, produtos de dermocosmética e higiene, e produtos de conforto, todos eles serão abordados posteriormente neste relatório.

## **5. Aprovisionamento e Armazenamento**

O sistema informático utilizado na Farmácia Moderna, Sifarma 2000®, é peça fundamental à gestão e receção de encomendas, bem como à gestão de produtos.

É de extrema importância que o processo de aquisição e de entrada de medicamentos e outros produtos de saúde na farmácia ocorra de forma ordeira e ágil, de modo a garantir que as necessidades dos utentes sejam satisfeitas. Este processo vai além do conhecimento farmacológico e de saúde, requer do Farmacêutico, ou responsável, ferramentas de gestão, pois embora a farmácia de oficina tenha como objetivo principal a prestação de cuidados de saúde, não deixa de representar um negócio com objetivos financeiros.

### **5.1. O Grupo**

A Farmácia Moderna encontra-se inserida, juntamente com outras farmácias, num grupo de compras. Este grupo concede, às farmácias membro, melhores condições comerciais de aquisição e descontos em produtos disponíveis no grupo. Estes produtos podem ser adquiridos por qualquer farmácia incluída no grupo, desde que disponíveis, o que requer perspicácia da parte da farmácia, tendo em conta as suas necessidades que são de uma variabilidade constante.

## 5.2. Fornecimento de Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

Os distribuidores são parte fulcral quando se trata da aquisição de medicamentos e produtos de saúde, a Farmácia Moderna trabalha com 4 distribuidores: Cooprofar, OCP, Alliance Healthcare e Empifarma/Magium.

São efetuadas diariamente, a horas pré-definidas, de segunda a sexta-feira, 4 encomendas à Cooprofar, o que se torna possível uma vez que a localização do armazém do distribuidor é em Macedo de Cavaleiros, 2 encomendas diárias à OCP e Alliance Healthcare, e 1 encomenda por dia aos restantes distribuidores. No período de fim-de-semana, a entrega de encomendas é assegurada apenas pela Cooprofar no período da manhã, ou durante todo o dia, caso a farmácia se encontre em serviço de permanência. Estas encomendas diárias são constituídas por todos os medicamentos e produtos de saúde cujo *stock* se encontra abaixo do *stock* máximo definido pela farmácia. Embora estas encomendas sejam geradas de forma automática pelo Sifarma 2000®, recorrendo ao separador “Gestão de Encomendas”, encontram-se sujeitas a validação e a alterações por parte do responsável de encomendas no momento de envio.

O sistema permite ainda, a realização de encomendas instantâneas para qualquer um dos distribuidores com os quais a farmácia trabalha. Esta funcionalidade é utilizada, principalmente, quando é necessária a realização de uma reserva direcionada a um utente, por se tratar de um medicamento ou produto que não existe na farmácia ou cujo *stock* desta é insuficiente.

Consta da ficha de cada medicamento e produto de saúde, o seu distribuidor preferencial, tendo em conta o preço de compra ou condição oferecida por cada um destes, no entanto esta realidade encontra-se sujeita a alterações pontuais, tendo em conta a urgência de aquisição.

Além das encomendas diárias realizadas a estes armazenistas, são realizadas de forma esporádica e agendada encomendas diretas, de grande volume de medicamentos, a alguns laboratórios, o que permite a obtenção de melhores condições financeiras. Por norma, as encomendas de outros produtos de saúde, são planeadas para grandes períodos de tempo (por exemplo 6 meses, com entregas planeadas), em conjunto com o delegado responsável pela marca, tendo em conta as suas ofertas.

### 5.3. Receção de Encomendas e Controlo de Medicamentos e Produtos em *stock*

A zona de receção de encomendas encontra-se equipada com um computador e um leitor de código de barras. As encomendas dão entrada na farmácia em caixas devidamente identificadas, caso conste do seu conteúdo medicação de frio a sua existência é referenciada no exterior das caixas de transporte, de modo a que o seu armazenamento seja realizado o mais rápido possível, caixas contendo medicamentos psicotrópicos encontram-se igualmente identificadas, dado o seu controlo apertado. No ato de entrega a encomenda faz-se acompanhar da respetiva fatura, onde podem ser consultados os produtos que a constituem e respetiva quantidade, bem como o Preço de Venda à Farmácia (PVF), Preço de Venda ao Público (PVP), quando aplicável, e eventuais descontos aplicados, faz também parte da fatura o valor total da encomenda.

Como referido anteriormente, o Sifarma 2000® dispõem de um separador de “Receção de encomendas”, onde é possível consultar todas as encomendas enviadas através do programa, no momento de receção é necessária a seleção da encomenda em questão, de notar que é possível agrupar encomendas enviadas separadamente para serem rececionadas em simultâneo, caso constem da mesma fatura.

Após seleção, o sistema requer a leitura do código de barras da fatura ou inserção manual do número de fatura. Procede-se então à leitura do código de barras de cada produto, em simultâneo, deve ser verificado o bom estado da embalagem, atualização da data de validade no sistema, caso esta seja inferior à validade das embalagens constituintes do *stock* da farmácia, ou caso este seja zero, e confirmação de que o PVP registado no sistema corresponde ao PVP inscrito na embalagem, quando aplicável.

Antes de finalizar a entrada da encomenda no sistema devem ser conferidos os preços de compra, por norma PVF, de cada medicamento ou outro produto, seguindo a fatura, no final o número total de embalagens e valor total deve encontrar-se de acordo com a fatura. De notar que a introdução de uma encomenda, através do Sifarma 2000®, irá atualizar automaticamente o *stock* da farmácia.

Cada um destes passos é de extrema importância, garantindo que são detetados/evitados quaisquer erros.

Dado o grande controlo de substâncias psicotrópicas e estupefacientes, caso este tipo de medicação conste da encomenda, no ato de finalização o sistema requer a introdução ou

leitura de um código inscrito na fatura, que corresponde à guia de requisição de psicotrópicos e estupefacientes, comunicando a receção por parte da farmácia.

A falta de produtos pedidos na encomenda é uma realidade mais comum do que o desejável, tratando-se geralmente de produtos esgotados, estes produtos destacam-se numa janela que alerta sobre a sua ausência no momento de finalização da receção da encomenda. Caso se trate de uma encomenda da Cooprofar, a primeira abordagem passa pela consulta da sua aplicação, tentando perceber se o produto será enviado posteriormente, provindo de outro armazém, caso tal não se verifique, ou tratando-se de outros distribuidores, os produtos podem ser transferidos para outro distribuidor ou eliminados das encomendas pendentes.

### **5.3.1. Marcação de Preços**

É definida pela Lei nº25/2011, de 16 de junho, que procede à quarta alteração ao Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto, que define o estatuto do medicamento, a obrigatoriedade da indicação do PVP na rotulagem dos medicamentos através de impressão, etiqueta ou carimbo (6).

Qualquer medicamento de uso humano sujeito a receita médica possui um PVP fixado pelo concelho diretivo do INFARMED. O PVP a aplicar a cada produto tem em conta o Preço de Venda ao Armazenista (PVA), margem de comercialização do distribuidor grossista, margem de comercialização do retalhista, taxa sobre a comercialização de medicamentos e Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), e encontra-se impresso ou etiquetado na embalagem, assim sendo não pode ser feita qualquer alteração ao preço de comercialização por parte da farmácia (7).

Tratando-se de MNSRM ou qualquer outro tipo de produto comercializado na farmácia, cabe à própria, definir o preço de venda do produto. O preço atribuído ao produto tem em conta o preço ao qual é adquirido, PVF, e a margem de lucro a obter, esta varia com o tipo de produto.

### **5.3.2. Gestão de Devoluções**

A devolução de um medicamento ou produto de saúde, ao respetivo fornecedor, deve ser acompanhada de uma justificação, são situações passíveis de devolução a danificação, durante o processo de entrega da encomenda, da embalagem ou acondicionamento primário do produto, a encomenda do produto por engano, ou ainda, em casos cujo produto foi adquirido para um utente, cujo levantamento não foi realizado no prazo estipulado pela farmácia. A juntar a estas situações, a devolução de produtos pode ser realizada, após

aprovação pelo representante do laboratório, quando estes apresentem validade reduzida ou expirada. Embora tal não se tenha verificado durante o meu período de estágio, a retirada de um medicamento do mercado, emitida pelo INFARMED, justifica a devolução dos mesmos.

A devolução deve ser registada através do Sifarma 2000®, garantindo que o processo é realizado conforme, uma vez que este realiza a comunicação direta à Autoridade Tributária sobre o transporte do produto. A emissão da guia de devolução requer, o registo do produto, fornecedor ao qual será devolvido, o número da fatura de aquisição e a causa que motiva a devolução. No final do registo de devolução, é emitida a respetiva guia, esta deve ser impressa em triplicado, todas as vias são carimbadas e assinadas pelo operador. O original e duplicado são enviados juntamente com o produto, o triplicado, por sua vez, é assinado pelo responsável pelo transporte e arquivado até resolução do processo de devolução.

O passo seguinte passa pela emissão de uma nota de crédito, por parte do fornecedor, quer de forma monetária, isto é, devolução do valor de aquisição do produto à farmácia, podendo ser sujeito a depreciação do valor de aquisição, ou na forma de produtos.

Em caso de rejeição da devolução, o produto é novamente enviado à farmácia, que deve incluir o produto na sua lista de quebras, arcando com os prejuízos.

### 5.3.3. Armazenamento e Parâmetros de Conservação

No seguimento da descrição do espaço interior da farmácia foi feita referência à existência de gavetas, devidamente organizadas e identificadas, para o armazenamento de medicamentos ou outros produtos de saúde, bem como a existência de um frigorífico que assegure a conservação de medicamentos termolábeis.

Terminada a introdução da encomenda no sistema informático da farmácia, segue-se o armazenamento dos produtos no seu respetivo lugar. É de extrema importância que este processo seja realizado de forma correta de modo a tornar a procura dos medicamentos durante o atendimento rápida e intuitiva.

O processo de arrumação deve seguir o princípio “*First Expire, First Out*” (FEFO), isto é, a disposição na gaveta deve garantir que produtos de validade inferior são dispensados primeiro, por norma, produtos que já fazem parte do *stock* possuem prazo de validade inferior aos produtos rececionados, devendo ser dispensados em primeiro lugar. Em casos cuja validade é igual o processo de armazenamento deve seguir o princípio “*First In, First*

*Out*” (FIFO), ou seja, produtos que se encontravam anteriormente no *stock* devem abandonar em primeiro lugar a farmácia.

O local de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde deve seguir condições de luminosidade, temperatura, humidade e ventilação, pré-definidas, que assegurem as condições de segurança e conservação destes (1). O registo dos parâmetros de temperatura e humidade é realizado diariamente, de modo a garantir um controlo apertado destes, e deteção de alterações que possam ser prejudiciais.

#### 5.3.4. Controlo de Prazos de Validade

O controlo de prazos de validade é um processo essencial, uma vez que, a dispensa de produtos com prazo de validade expirado pode constituir um perigo à saúde. Faz parte do controlo de validades, a atualização das mesmas, durante o processo de receção de encomendas, como referido anteriormente, no entanto é necessário proceder ao controlo das validades do *stock* já existente na farmácia.

É emitida mensalmente, recorrendo às funcionalidades do Sifarma 2000®, uma listagem dos produtos, cuja validade apresenta término nos 6 meses seguintes à data de emissão da lista. A emissão da mesma tem como objetivo a contagem física do produto, permitindo a confirmação de *stock*, e análise da validade de todas as unidades.

Se o prazo de validade não se encontrar atualizado, cabe ao Farmacêutico responsável, realizar a respetiva alteração na ficha do produto. Caso se verifique a veracidade do prazo de validade, os produtos com validade entre três e seis meses devem ser transferidos para uma estante, localizada no armazém da Farmácia Moderna, identificada como “Validades Curtas”, com o objetivo de lhes oferecer destaque, para um possível escoamento. A venda de produtos cujo prazo de validade se aproxima do fim, requer, por questões éticas, a comunicação desse facto ao utente.

No caso de produtos cujo prazo termine nesse mês ou no mês seguinte, e em função da dimensão e posologia habitual desse medicamento, a devolução é processada para o fornecedor responsável pela sua faturação.

Como abordado anteriormente, a devolução de produtos expirados, ao respetivo fornecedor pode ser negociada. No caso de produtos comprados diretamente a laboratórios e caso seja aprovada a devolução dos produtos, estes são transferidos para o armazém “Validades”,

deixando de fazer parte do *stock* disponível na farmácia, até recolha por parte do delegado do laboratório responsável pelo seu levantamento.

Em casos cujo escoamento não foi possível, e a devolução rejeitada, os produtos são igualmente transferidos para o armazém “Validades”, onde devem permanecer até à realização de quebras, no final do ano, para comunicação à Autoridade Tributária. A quebra destes produtos permite à farmácia a recuperação do valor do IVA, minimizando o prejuízo.

## **6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

A atividade do Farmacêutico, em farmácia de oficina, vai além do seu conhecimento científico e dispensa de medicamentos. O Farmacêutico é a ponte entre o utente, o medicamento e a saúde. O código deontológico da ordem dos farmacêuticos, define como seu dever geral a execução de qualquer tarefa que envolva o medicamento, bem como qualquer processo de educação para a saúde pública, garantindo que a saúde do cidadão se encontra em primeiro lugar (8).

O Farmacêutico comunitário deve promover a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos, garantindo que a dispensa é realizada cumprindo todos os requisitos legais, e acompanhada da informação correta sobre a sua utilização, todo este processo deve ser dirigido com a máxima qualidade (8). As capacidades de comunicação dos farmacêuticos são de extrema importância, de forma a criar empatia e conquistar a confiança do utente, para que este se sinta à vontade para expor, de forma clara, a situação que o leva a recorrer à farmácia ou esclarecimento de dúvidas. O atendimento deve assemelhar-se a uma conversa, e não a uma consulta.

Dada a natureza pessoal das informações cedidas, acerca do próprio utente, é dever do Farmacêutico, como profissional de saúde, garantir que a privacidade do mesmo é assegurada, estando sujeitos a sigilo profissional.

### **6.1. Informação acerca do uso correto do Medicamento**

Como referido anteriormente, a dispensa de medicamentos, ou outros produtos de saúde, deve fazer-se acompanhar de informação da sua correta utilização. Cabe ao Farmacêutico a transmissão desta informação, durante o atendimento (1). Esta informação, verbal, é por vezes esquecida ou parcialmente incompreendida, o que leva a Farmácia Moderna a utilizar uma ferramenta de reforço desta.

O sistema informático permite a impressão de etiquetas, onde se encontra inscrito o nome do utente, bem como do medicamento e respetiva posologia, por norma, a informação encontra-se pré-definida com a informação que consta da receita médica, no entanto podem ser realizadas quaisquer alterações, com o objetivo de a tornar mais clara para o utente. A utilização destas etiquetas também permite, como opção, a sua impressão com pictogramas que são mais adequados quando estamos perante utentes limitados, como é o caso de analfabetos. De salguardar que a utilização desta ferramenta não substitui a necessidade de total esclarecimento do utente durante o atendimento.

## **6.2. Farmacovigilância**

“A Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação, e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos.” (1). O Despacho normativo nº107/92, de 27/06/92, marcou o desenvolvimento da farmacovigilância em Portugal uma vez que deu origem à criação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, atualmente à responsabilidade do INFARMED (9,10).

A notificação de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) é de extrema importância, e por isso, torna-se essencial a colaboração do Farmacêutico neste procedimento, em Farmácia Comunitária. Tirando partido do contacto direto que mantêm com os utentes, os Farmacêuticos devem ser capazes de identificar situações passíveis de RAM e recolher todas as informações essenciais à notificação.

A notificação pode ser realizada por qualquer profissional de saúde ou pelo próprio utente. É elaborada no Portal RAM, desenvolvido para o efeito, ou pelo correio através do envio da ficha de notificação (11).

## **6.3. VALORMED**

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos, sobre a qual recai a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Esta iniciativa requer o trabalho conjunto da indústria farmacêutica, distribuidores e Farmácias Comunitárias (12).

À Farmácia Comunitária cabe a sensibilização para a necessidade de tratamento adequado dos resíduos de medicamentos, realçando a importância da entrega das embalagens vazias na farmácia.

Para que todo este processo possa ocorrer as farmácias dispõem de um contentor de cartão, devidamente identificado, onde podem ser colocados todos os resíduos de embalagens de medicamentos, contendo ou não restos de medicamentos, bem como produtos veterinários vendidos para animais domésticos, em ambiente de Farmácia Comunitária (12).

Após recolha das embalagens, o contentor é fechado e pesado, é dada saída do mesmo, da farmácia, através do Sifarma 2000®, e o comprovativo de expedição é impresso em duplicado, este deve ser datado e assinado pelo responsável, sendo anexado ao contentor. O processo de levantamento do contentor cabe a um dos distribuidores com os quais a farmácia trabalha. Estes contentores são encaminhados para incineração, garantindo o seu tratamento adequado.

Durante o período de estágio tive oportunidade de sensibilizar os utentes para a entrega das suas embalagens na farmácia, e participar no processo de encerramento e envio do respetivo contentor.

## **7. Dispensa de Medicamentos**

É no momento de dispensa de medicamentos que o Farmacêutico dá uso às suas capacidades e conhecimentos adquiridos, através do aconselhamento. O modo através do qual a dispensa de medicamentos é conduzida tem em conta o tipo de medicação, bem como, caso exista, o tipo de documento apresentado pelo utente.

### **7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica**

Por definição legal, estabelecida pelo Estatuto do medicamento, requerem a apresentação de receita médica medicamentos capazes de causar risco para a saúde do doente, quer sejam usados para o fim ao qual se destinam, sem vigilância médica, quer utilizado para outro fim com regularidade, qualquer substância, ou preparação que a contenha, cuja atividade ou efeitos secundários não sejam totalmente conhecidos(2). Qualquer medicamento destinado a administração parentérica necessita igualmente de apresentação de prescrição (2).

A prescrição de medicamentos é realizada, obrigatoriamente, através da indicação da Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação e posologia. Em casos excecionais, o DCI pode ser substituído pela denominação comercial (por marca ou nome do titular da autorização de introdução no mercado), são passíveis de tal medicamentos de margem ou índice terapêutico estreito, aprovados pelo INFARMED (Exceção a), histórico de possível intolerância a outro medicamento com a mesma substância ativa mas de outra denominação comercial (Exceção

b), ou em casos cujo medicamento se destina a assegurar a continuidade de um tratamento cuja duração é superior a 28 dias (Exceção c) (2,13,14). A Lei nº11/2012, de 8 de Março, que procede à sexta alteração do Decreto-Lei nº16/2006, e 30 de Agosto, define que a prescrição é realizada via eletrónica, e excecionalmente, via manual (13).

#### 7.1.1. Dispensa de Medicamentos a partir de uma Receita Manual

Como referido anteriormente, a prescrição manual de medicamentos, pode ser realizada apenas em casos de carácter excecional, as situações que sustentam esta possibilidade encontram-se definidas no nº1 do Artigo 8º, da Portaria 224/2015, de 27 de julho, redigida com o objetivo de consolidar a informação relativa às novas regras de prescrição:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação do prescriptor, confirmada pela respetiva Ordem;
- Prescrição ao domicílio;
- Outras situações, até 40 receitas médicas mensais (15).

A dispensa, através de uma receita manual, requer uma maior atenção e perspicácia por parte do Farmacêutico, pois requer uma validação da prescrição prévia ao aviamento da mesma.

Cada receita é dotada de um número próprio, deve constar da receita médica manual a identificação do utente, entende-se como identificação deste, nome e número de utente, e número de beneficiário da entidade financeira, se aplicável. São também campos de preenchimento obrigatório, a identificação do médico, que deve incluir o número de cédula profissional e especialidade, local de prescrição, referência à entidade de comparticipação em causa, e regime especial de comparticipação, se aplicável. É essencial o preenchimento da justificação do formato da receita, data e assinatura do prescriptor (14,15).

Por se tratar de uma receita manual a sua validade restringe-se a 30 dias, sendo a data de prescrição alvo de especial atenção (14,15).

É também elemento de validação, a quantidade de embalagens prescritas, sendo que cada receita pode apresentar no total, um máximo de 4 embalagens, em que apenas 2 podem ser iguais entre si (14).

Tal como se verifica em qualquer tipo de dispensa envolvendo receitas médicas, é selecionado no programa informático a opção “Com comparticipação”, pertencente ao

separador “Atendimento”, onde é realizada a introdução do número de receita, código do médico e local de prescrição, seguindo-se a leitura do código de barras das embalagens dos medicamentos e seleção do plano de participação aplicável.

Por se tratar de uma prescrição manual, é necessária a impressão, no verso da mesma, do comprovativo de dispensa, posteriormente assinado pelo utente, confirmando o levantamento dos medicamentos, carimbado, datado e assinado pelo responsável pela dispensa.

#### **7.1.2. Dispensa de Medicamentos a partir de Receita Eletrónica Desmaterializada ou Receita sem papel**

A dispensa deste tipo de receita não implica a presença física desta no ato de dispensa. A prescrição encontra-se acessível, à farmácia, através do sistema central de prescrições, necessitando apenas da apresentação física da guia de tratamento, ou mensagem enviada para o telemóvel do utente no momento de prescrição. A apresentação de um destes elementos prende-se com a necessidade de acesso aos elementos que permitem aceder à prescrição no Sifarma 2000®, o número da prescrição, código de acesso e código de direito de opção (14).

Este tipo de prescrição permite um máximo de 6 embalagens por linha, com uma validade de 6 meses, caso se trate de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração (14,16). Medicamentos destinados a tratamento de curta ou média duração são prescritos num máximo de 2 embalagens por linha, com validade de 60 dias após prescrição (14,16). Medicamentos que se apresentem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritos até 4 embalagens, ou 12, em casos de tratamento de longa duração (14).

Todos os dados da receita são carregados automaticamente, o que representa uma vantagem, evitando erros associados a uma interpretação errada da receita médica, por parte do Farmacêutico. Outra vantagem prende-se com o facto de ser possível apresentar, na mesma receita médica, medicamentos ou dispositivos médicos, cujo plano de participação é diferente, uma vez que o plano aplicado é carregado por linha de prescrição, como é o caso de produtos para diabéticos. O levantamento de uma embalagem da prescrição não implica o levantamento de todas as unidades, permitindo ao utente a dispensa parcelada e em diferentes locais.

### **7.1.3. Dispensa de Medicamentos a partir de Receita Materializada**

Este tipo de prescrição apresenta as mesmas informações que uma prescrição eletrônica desmaterializada, além de se apresentar em formato de papel, segue determinadas especificações, como por exemplo, a necessidade de referência ao tipo de receita, de acordo com a lista presente nas normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, do INFARMED (14).

A validade e quantidade de embalagens permitidas por receita, segue as mesmas regras de uma prescrição manual, no entanto tratando-se de medicamentos de embalagem unitárias a exceção segue o princípio descrito no ponto 7.1.2. (14).

A renovação da receita é uma característica exclusiva deste formato, desde que se trate de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração. Esta renovação pode resultar num máximo de 3 vias, devidamente identificadas, com validade de 6 meses.

### **7.1.4. Dispensa de Medicamentos que contêm Substâncias Estupefacientes e Psicotrópicos**

A dispensa de medicamentos contendo substâncias estupefacientes e psicotrópicos requer um procedimento específico, pois como referido anteriormente, este tipo de substância requer um controlo especial. A apresentação de uma receita médica é de carácter obrigatório, e segue as regras descritas anteriormente, caso esta seja manual ou materializada o medicamento deve ser o único constituinte da receita.

Qualquer medicamento contendo qualquer substância presente nas tabelas I e II do Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, ou no nº1 do artigo 86º do Decreto-Regulamentar nº61/94, de 12 de outubro, encontra-se sujeito a registo informático de dispensa (17,18). Perante a dispensa de um medicamento incluído nesta categoria, o Sifarma 2000® abre automaticamente um boletim de registo de dispensa de substâncias estupefacientes e psicotrópicos, onde devem constar os dados da farmácia, nome e número de conferência de faturas, número de prescrição, identificação do medicamento bem como número de registo e quantidade fornecida, data da dispensa, e identificação do utente ou representante responsável pela dispensa da receita médica, o que requer a apresentação do documento de identificação (15). Finalizada a dispensa é impresso um recibo de venda de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, este recibo deve ser carimbado e assinado, para posterior arquivação em local próprio, estes comprovativos devem ser mantidos na farmácia por um período de 3 anos (14).

Todas as dispensas destas substâncias realizadas através de uma receita manual, requerem a impressão de uma cópia da mesma a ser enviada ao INFARMED.

#### 7.1.5. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em geral

A dispensa de MSRM é realizada com o auxílio do Sifarma 2000®, no separador “Atendimento”, selecionando a opção “Com Participação”.

Como referido anteriormente a prescrição é, por norma, realizada segundo a DCI e não por denominação comercial, o que, na maioria dos casos, implica a escolha de um dos medicamentos aplicáveis. O processo de decisão deve envolver o utente, sendo este informado sobre a possibilidade de aquisição de um medicamento genérico face a um medicamento ético. De notar que, tratando-se de um medicamento genérico, este encontra-se incluído num grupo homogéneo, caso exista, sendo de existência obrigatória na farmácia 3 dos 5 medicamentos mais baratos, pertencentes ao grupo homogéneo. Caso a opção do utente recaia sobre um medicamento genérico, cabe ao Farmacêutico a seleção do medicamento mais barato, de entre os 3 existentes por obrigatoriedade na farmácia, no entanto, o utente dispõe de direito de opção, sendo livre de optar por outro medicamento pertencente ao grupo independentemente do seu preço. Em caso de inexistência de grupo homogéneo, o Farmacêutico deve igualmente direcionar a dispensa ao medicamento mais barato, que cumpra a prescrição, exceto se o utente decidir exercer o seu direito de opção.

Foram referenciados anteriormente, as exceções que permitem a prescrição de medicamentos através de denominação comercial, sendo dever do Farmacêutico, o cumprimento da prescrição, estas indicações apenas podem ser alteradas caso:

- Exceção a) – aplicação desta exceção de forma errada, isto é, a um medicamento que não constante da lista, permite que a dispensa siga os princípios de uma prescrição realizada por DCI;
- Exceção c) – é dado ao utente a possibilidade de optar por um medicamento similar ao prescrito, desde que de preço inferior (14).

## 8. Automedicação

Entende-se por automedicação, a instauração de um tratamento envolvendo MNSRM por iniciativa do doente, para alívio e tratamento de queixas de saúde temporárias e sem gravidade (1). Esta prática tem vindo a aumentar cada vez mais, uma vez que o acesso à informação é cada vez mais fácil nos dias que correm, bem como a aquisição deste tipo de medicação, cuja maioria não é de venda exclusiva em farmácia.

Para que a utilização de MNSRM seja realizada de forma responsável e segura, é essencial a orientação do Farmacêutico, que deve direcionar este processo para uma indicação adequada (1,19).

Perante uma situação destas, cabe ao Farmacêutico realizar uma avaliação das necessidades do doente, o que inclui a recolha do máximo de informação possível acerca de sintomas, duração e tratamentos prévios. Compete ao Farmacêutico classificar a situação como passível de automedicação ou direcionar o utente a uma consulta médica, se entender que os sintomas podem estar associados a uma patologia grave (1). Com o objetivo de auxiliar esta avaliação foi criada uma lista de situações de automedicação, que pode ser consultada no Despacho nº17690/2007, de 23 de julho, que revoga o Despacho nº2245/2003, de 16 de janeiro, esta lista encontra-se no Anexo III deste documento (19).

### 8.1. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

A venda de MNSRM, como o próprio nome indica, não requer a existência de uma receita médica, embora estes possam fazer parte de uma prescrição, sempre que o médico considerar a sua utilização benéfica.

Embora não dependentes de uma prescrição, alguns destes medicamentos são de venda exclusiva em farmácia, esta classificação tem em conta o seu perfil de segurança e indicações terapêuticas (19).

Fazem parte desta categoria os medicamentos homeopáticos, desde que não cumpram qualquer critério referido no Artigo 114.º do Decreto-Lei nº176, definidos como “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios;” (19).

O sistema informático permite a dispensa deste tipo de medicamentos no separador “Atendimento”, selecionando a opção “Sem Participação”, uma vez que, estes medicamentos não são participáveis, salvo em casos previstos em legislação (19).

Durante o período de estágio a venda de MNSRM recaiu essencialmente sobre antigripais e xaropes, antitússicos e expetorantes, sem prejuízo de outras situações pontuais de automedicação.

## **9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

Encontra-se definido pelo Decreto-Lei 307/2007, de 31 de Agosto, quais os produtos que podem ser vendidos ao público em farmácia comunitária, além dos medicamentos e substâncias medicamentosas, referidos anteriormente (2).

A Farmácia Moderna dispõe, de entre a lista do nº1 do Artigo 33º do Decreto-Lei supracitado, de Medicamentos e produtos de uso veterinário, Medicamentos e Produtos Homeopáticos, Produtos Naturais, Dispositivos médicos, Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, Produtos Fitoterapêuticos, Produtos cosméticos e de higiene corporal, Artigos de puericultura, Produtos de conforto.

À semelhança dos medicamentos, a dispensa deste tipo de produtos de saúde não prescinde de aconselhamento farmacêutico.

### **9.1. Medicamentos e Produtos Veterinários**

A Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é a entidade responsável pelo setor agropecuário, fazendo parte das suas funções a promoção da saúde e proteção dos animais (20).

Os medicamentos e produtos veterinários dispõem de legislação própria, onde é definido medicamento veterinário como “toda a substância, ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;”(21)(22). Produtos de Uso Veterinário são definidos como “substância ou mistura de substâncias, sem indicação terapêutica ou profilática, destinada:

- i) Aos animais, para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando acções de tratamento, de profilaxia ou de maneio zootécnico, designadamente o de reprodução;
- ii) Ao diagnóstico médico-veterinário;
- iii) Ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações;” (23).

A dispensa deste tipo de medicamento torna-se semelhante ao descrito no caso dos medicamentos de uso humano, uma vez que estes se encontram divididos em

Medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, Medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária e Medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários.

Dada a época do ano de realização do estágio, o setor de veterinária não apresentou muita procura no que se trata a desparasitantes externos ou internos. Não tive oportunidade de realizar a dispensa de um medicamento veterinário sujeito a receita médica, no entanto, pude verificar uma elevada procura de anticoncepcionais para animais, e participar na dispensa dos mesmos.

## 9.2. Produtos Naturais e Fitoterapia

O interesse da população em produtos naturais, e à base de plantas tem aumentado cada vez mais, por se considerarem, de forma errada, inofensivos para o organismo. O estatuto do medicamento define como medicamento à base de plantas todos aqueles que contenham “exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” considerados MNSRM, salvo casos que preencham o Artigo 114º do estatuto do medicamento (5).

Qualquer dispensa envolvendo este tipo de medicamentos, está igualmente sujeita a avaliação por parte do Farmacêutico, sendo essencial despistar qualquer incompatibilidade com outra medicação habitual do doente. Esta família de medicamentos abrange uma vasta categoria de indicações terapêuticas.

Durante o estágio tive oportunidade de contactar com medicamentos de fitoterapia destinados ao tratamento da obstipação, distúrbios do sono e apetite, xaropes para o tratamento da tosse, e chás para diversos fins. Pude ainda notar a elevada procura deste tipo de produto no auxílio da redução do colesterol como primeira abordagem terapêutica.

## 9.3. Dispositivos médicos

O Decreto-Lei nº145/2009, de 17 de junho, estabelece as regras referentes aos dispositivos médicos e respetivos acessórios. É considerado dispositivo médico “ qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material, ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua

função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da concepção.”(24).

Tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e os riscos associados à utilização destes foi estipulada uma classificação de dispositivos médicos, dividindo-os em 4 classes, I, IIa, IIb e III, esta classificação pode ser consultada no Anexo IX do Decreto-Lei nº145/2009, de 17 de junho (24).

Fazem parte dos dispositivos médicos, com maior grau de dispensa na Farmácia Moderna, tiras e lancetas, por parte de utentes diabéticos. No entanto, durante o período de atendimento foi-me solicitada a venda de ligaduras, seringas, termómetros, tensiómetros, uma câmara expansora, testes de gravidez e frascos de recolha de urina, entre outros pertencentes à classe dos dispositivos médicos.

#### 9.4. Suplementos Alimentares e Vitaminas

Tal como os medicamentos veterinários e produtos de uso veterinário, a DGAV é a entidade responsável pela regulamentação de suplementos alimentares. Os suplementos alimentares são considerados “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas” (25,26).

A ideia de que a utilização de um suplemento alimentar será sempre benéfica deve ser desmistificada, sendo dever dos profissionais de saúde avaliar a necessidade da sua introdução, atendendo às características do utente, sendo de igual importância que o utente entenda que a sua utilização não terá propriedades curativas ou preventivas, uma vez que não se trata de um medicamento.

Durante o meu processo de atendimento ao público, tive oportunidade de contactar com variadas situações que motivaram a dispensa deste tipo de produtos, nomeadamente, fadiga física e mental, problemas associados ao foro capilar, e casos específicos que motivam a introdução destes suplementos do qual é exemplo a gravidez.

### 9.5. Alimentação especial e Produtos dietéticos

Entende-se por alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para o consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” (27).

Estes produtos podem constituir a única fonte de alimentação do utente, sempre que se considere completo, a fórmula de cada produto pode encontrar-se adaptada a uma doença ou anomalia, bem como a uma situação sanitária específica. Sempre que se considerem nutricionalmente incompletos os produtos alimentares não se encontram adequados a uma utilização como fonte alimentar única (27).

Em Farmácia Comunitária, e como tive oportunidade de verificar durante o período de estágio, estes produtos dietéticos são frequentemente procurados, como alternativa à alimentação normal, como alimentação prévia à realização de colonoscopias, dada a necessidade de realização de uma dieta que evite determinados alimentos que podem mascarar a parede do intestino.

Podem ser incluídos nesta categoria os produtos dietéticos infantis. Uma alimentação adequada é essencial ao desenvolvimento saudável do bebé. São vários os motivos que podem levar à impossibilidade de alimentação com leite materno, nestes casos deve recorrer-se a leites em pó, adequados às necessidades do bebé, sendo de extrema importância o aconselhamento farmacêutico no momento de escolha do produto, e esclarecimento de todas as informações acerca da preparação do mesmo. Podem também ser adquiridos na Farmácia Moderna, papas, adequadas a uma fase mais avançada de desenvolvimento do bebé.

### 9.6. Produtos de Puericultura

Em seguimento do ponto anterior, faz parte do *stock* da Farmácia Moderna uma panóplia de produtos de puericultura, dedicados ao bebé, e ao processo de maternidade. Estes produtos vão desde biberões, chupetas e acessórios, brinquedos, fraldas, toalhetas e outros

produtos de higiene. No que concerne à mãe, os produtos disponíveis focam-se essencialmente no combate a estrias e alterações corporais associadas à gravidez.

### 9.7. Produtos de cosmética e higiene

O Decreto-Lei nº189/2008, de 24 de setembro, alterado pelo Decreto-Lei nº113/2010, de 21 de outubro, vem transpor as diversas diretivas emanadas, relativas aos produtos cosméticos e de higiene corporal. Entende-se por produto cosmético “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. Assim sendo, fazem parte desta categoria de produtos preparações de aplicação tópica com a finalidade anteriormente referida, produtos de higiene diária, como géis de lavagem e shampoos, higiene íntima ou oral, sem esquecer os produtos de beleza e maquilhagem (28,29).

A dermocosmética representa uma das grandes apostas da Farmácia Moderna, sendo que o espaço envolvente à sala de atendimento é maioritariamente constituído por lineares destes produtos.

A incidência de vendas recai sobre diferentes produtos tendo em conta a estação do ano, dado que o período de estágio se realizou durante o inverno, a procura destes produtos recaiu sobre produtos de hidratação. Fazem parte das vendas constantes, produtos de higiene diária, bem como produtos de higiene oral, principalmente de fixação de próteses dentárias, ou de higiene íntima. É também independente da estação do ano a procura de cremes de uso diário com direcionamento específico ao tipo de pele ou efeito desejado, o que torna o papel do Farmacêutico de extrema importância no aconselhamento deste tipo de produtos, e igualmente difícil dada a grande variedade de produtos disponíveis.

Uma vez que o período de estágio abrangeu a época natalícia, foi notória a procura de produtos de beleza que pudessem constituir um presente, o que permitiu um grande contacto com estes produtos.

A nível de cosmética são variadas as marcas com as quais a Farmácia Moderna trabalha, de entre estas destaca-se a Avène®, LIERAC®, Vichy®, Nuxe® e Papillon®.

A área da cosmética encontra-se em constante evolução, o que requer atualização recorrente, acerca dos produtos comercializados, por parte dos Farmacêuticos, este processo de atualização é normalmente promovido pelo delegado do respetivo produto que, de um modo sintético, introduz o produto à equipa.

### **9.8. Produtos de conforto**

A promoção da saúde passa pela garantia do bem-estar. Na farmácia podem ser adquiridos variados produtos cuja função é garantir um maior conforto ao utente. Fazem parte destes produtos ortopédicos, como sapatos e palmilhas. Podem ser incluídos nesta categoria artigos classificados como dispositivos médicos, como é o caso de meias de compressão ou outros dispositivos elásticos, para suporte e apoio do utente.

## **10. Cuidados de saúde prestados na Farmácia**

O regime jurídico das farmácias de oficina, Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto, define no seu Artigo 36º, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, que as farmácias “podem prestar serviços farmacêuticos de promoção de saúde e do bem-estar dos utentes” (2,3).

A Portaria nº1429/2007, de 2 de novembro, com alterações introduzidas pela Portaria nº97/2018, de 9 de abril define os serviços farmacêuticos passíveis de serem prestados em farmácias:

- a) “Apoio domiciliário;
- b) Administração de primeiros socorros;
- c) Administração de medicamentos;
- d) Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;
- e) Administração de Vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação;
- f) Programas de cuidados farmacêuticos
- g) Consultas de nutrição;
- h) Programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos, assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos;
- i) Realização de testes rápidos para o rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB (testes *‘point of care’*), incluindo o aconselhamento pré e pós-teste e a orientação para as instituições hospitalares dos casos reativos, de acordo com as redes de referência hospitalar aprovadas e os procedimentos estabelecidos pelas entidades do Ministério da Saúde com competência na matéria;

- j) Serviços simples de enfermagem, nomeadamente tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados;
- k) Cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético, de acordo com as orientações estabelecidas pela Direção-Geral de Saúde.” (30,31).

De entre a lista anteriormente enunciada, cabe ao Diretor Técnico da Farmácia, a seleção dos serviços farmacêuticos prestados pela mesma. A Farmácia Moderna presta os serviços enunciados e descritos nos pontos seguintes.

Seja qual for o serviço farmacêutico prestado, devem ser garantidas as boas condições para a sua realização, isto é, que a temperatura, humidade e luminosidade se encontram adequadas, sem dispensar as condições de privacidade.

De notar que a determinação de qualquer parâmetro bioquímico ou fisiológico, é atividade exclusiva de um Farmacêutico habilitado (1).

#### **10.1. Determinação de parâmetros bioquímicos**

A Farmácia Moderna realiza a determinação da glicémia e colesterol total, esta determinação pode ser requerida por qualquer utente, normalmente, para controlo mais rigoroso da doença ou até avaliação do efeito da terapia instituída.

A medição é realizada por espectrofotometria, recorrendo a um espectrofotómetro utilizando células de análise, específicas para cada parâmetro, ou que permitam a determinação dos 2 parâmetros em simultâneo, o BI-test, e enzimas adequadas. À semelhança de outros métodos, nesta determinação é necessária a recolha de uma pequena amostra de sangue num capilar, através de uma simples e rápida picada no dedo. A realização destes testes é, geralmente, realizada em jejum com o objetivo de tornar os resultados mais precisos.

Após a determinação, é função do Farmacêutico informar o utente dos resultados obtidos, realizando o seu enquadramento clínico, tendo em conta os valores recomendados. Em caso de valores alterados, é importante realizar uma avaliação das possíveis causas e sensibilizar o utente para modificações que possam contribuir para a normalização destes valores, como a adoção de um estilo de vida saudável, que inclua exercício físico, bem como o cumprimento da medicação prescrita, ou até direcionar o utente para uma consulta médica, se assim achar necessário.

## 10.2. Determinação de parâmetros fisiológicos

A Farmácia Moderna dispõe de uma balança onde é possível obter de forma analógica, o peso e altura do utente, a balança é ainda dotada de um sistema que realiza, de forma automática, o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Tendo em conta este valor cabe ao Farmacêutico alertar o utente para os perigos decorrentes de um IMC, acima, ou abaixo do recomendado para o seu caso em específico, recomendando hábitos de vida saudável.

## 10.3. Medição do valor de pressão arterial

A determinação da pressão arterial na Farmácia Moderna é realizada utilizando um tensiómetro automático, que fornece os valores de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca. Esta medição deve ser realizada 2 vezes, no mesmo braço, em ambiente tranquilo e após um repouso de 5 minutos. São fatores que influenciam seriamente esta determinação a ingestão prévia de café, álcool ou o facto de ter fumado, em qualquer um destes casos, é recomendado que o utente aguarde 30 minutos até à medição.

Tal como acontece na determinação de outros parâmetros, o Farmacêutico é responsável pela comunicação dos valores obtidos e respetivo valor clínico, promovendo a adesão à terapêutica e alterações não farmacológicas que se reflitam benéficas na regularização dos valores de pressão arterial.

Os valores de pressão arterial, bem como de parâmetros referidos em 10.1 e 10.2 podem ser registados na ficha do utente, suportada pelo Sifarma 2000®, permitindo um acompanhamento por parte dos profissionais de saúde.

## 10.4. Administração de injetáveis

A administração de injetáveis na farmácia encontra-se regulamentada pela Deliberação nº139/CD/2010, de 21 de outubro, alterada pela Deliberação nº145/CD/2010, de 4 de Novembro, de modo a assegurar a qualidade e segurança do serviço (32,33).

É definido legalmente, que a administração de um injetável deve ser executada por um Farmacêutico, dotado de formação adequada, e reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, ou Enfermeiro contratado para este efeito. O bem-estar do utente é de extrema importância, por isso, é de carácter obrigatório a existência de um gabinete de atendimento personalizado, devidamente equipado (32,33).

Como referido no ponto 2.3, a Farmácia Moderna dispõe de um espaço apropriado à prestação deste tipo de serviço, bem como, de profissionais devidamente habilitados a esta prática.

#### **10.5. Nutrição, Podologia e Audiologia**

Estes são serviços disponíveis na Farmácia Moderna, no entanto nenhuma destas áreas abrange os conhecimentos dos Farmacêuticos, e, segundo o nº1 do Artigo 3º da Portaria nº97/2018, de 9 de abril, qualquer serviço prestado deve ser realizado por um profissional legalmente habilitado (31).

Cumprindo as especificações, a Farmácia Moderna dispõe de consultas de nutrição semanais, realizadas por uma nutricionista, que procura satisfazer as necessidades dos utentes, criando um plano de alimentação adequado, e, sempre que necessário, recorrendo a medidas farmacológicas disponíveis na farmácia. O mesmo se verifica no que diz respeito à podologia, de especial importância para diabéticos, cujos cuidados devem ser reforçados, e utentes de faixa etária mais avançada, assim, de modo a promover a saúde dos pés, é possível consultar, quinzenalmente, uma podologista que se desloca à farmácia. Ao nível da audição, podem destacar-se rastreios auditivos, gratuitos, realizados regularmente, por uma profissional devidamente apta.

### **11. Medicamentos Manipulados**

A preparação de medicamentos manipulados tem vindo a diminuir de forma exponencial nos dias que decorrem. Apesar de dotada de instalações adequadas, e devidamente equipadas, com o equipamento mínimo de existência obrigatória (Anexo IV), definido na Deliberação 1500/2004, de 7 de dezembro, a Farmácia Moderna realiza a preparação de poucos manipulados (34). Uma vez que a sua procura é escassa, têm sido evidentes os desperdícios de matérias-primas, em ordem a evitar desperdícios, a Farmácia Moderna recorre a outras farmácias pertencentes ao mesmo grupo de farmácias, que realizam a preparação destes manipulados.

A Portaria 594/2004, de 2 de junho, define as boas práticas de preparação de manipulados, visando a garantia da qualidade e segurança das preparações, definindo estes medicamentos como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico;” (35).

A dispensa de um medicamento manipulado requer a apresentação de uma prescrição médica, que deve ser impressa de forma isolada. Esta prescrição pode ser realizada como

sendo um preparado oficial, isto é, “medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”, ou tendo em conta uma fórmula magistral, definida como “ medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”, na prescrição de uma fórmula magistral, é de extrema importância que o médico se certifique da segurança e eficácia da mesma para o doente (35,36).

No que concerne às funções do Farmacêutico, a dispensa de um manipulado requer a mesma avaliação e transmissão de informação que a dispensa de outro medicamento ou produto de saúde. Assim sendo a prescrição deve ser avaliada, tendo em conta as substâncias ativas nela presentes, garantindo que todas elas são substâncias autorizadas e nenhuma faz parte do conjunto de substâncias proibidas (36).

O laboratório da Farmácia Moderna encontra-se também equipado com bibliografia que pode auxiliar o processo de preparação, como o Formulário Galénico Português e Farmacopeia Portuguesa, bem como um dossiê onde constam todas as fichas de preparação dos manipulados realizados na farmácia, e informações referentes à preparação.

O preço de venda do manipulado é calculado segundo a fórmula apresentada no artigo 5º, da Portaria 769/2004, de 1 de julho, que tem em conta os honorários, o valor das matérias-primas e materiais de embalagem ao qual é acrescentado o IVA (37).

A comparticipação de medicamentos manipulados é de 30% do seu preço, e encontra-se restrita às fórmulas magistrais com substância(s) e forma farmacêutica, ou um dos critérios de exceção, que conste do anexo do Despacho nº18694/2010, de 18 de novembro (38).

Durante o período de estágio tive a oportunidade de observar a preparação de uma fórmula magistral, bem como o preenchimento da ficha de preparação e cálculo do respetivo preço.

## **12. Preparações Extemporâneas**

A reconstituição de preparações extemporâneas é realizada no momento de dispensa, se o utente assim o desejar. Quando falamos em preparações extemporâneas referimo-nos ao processo de adição de água, a uma substância por norma instável em meio aquoso.

O processo é simples e requer apenas a suspensão do conteúdo, prévia à adição da água, que deve atingir o traço de referência. Após a adição da água a preparação deve ser agitada de forma a garantir a homogeneidade da preparação. Por se tratar de uma substância pouco estável em meio aquoso é essencial alertar o utente para as necessidades especiais de conservação e agitação prévia à administração.

No estágio tive oportunidade de, durante o processo de dispensa, realizar a preparação de preparações extemporâneas, dando especial ênfase à importância de uma conservação no frio e agitação antes da utilização.

### **13. Conferência do receituário e faturação**

A Portaria 223/2015, de 27 de julho, alterada pela Portaria 255/2016, de 27 de setembro, estabelece o procedimento de pagamento da comparticipação do estado no PVP, para que seja reembolsada, a farmácia deve realizar o processo de faturação, dispondo de 10 dias após o término do mês correspondente (39,40).

O processo começa com a conferência do receituário, realizada diariamente, por dois Farmacêuticos, de forma independente. Neste processo de verificação, o objetivo passa por garantir que as receitas médicas materializadas, se encontram devidamente preenchidas, uma vez que o incumprimento das regras de preenchimento pode levar à rejeição do reembolso. Como referido anteriormente a dispensa de receitas materializadas implica a impressão do comprovativo de dispensa no seu verso. Deste comprovativo deve constar a identificação da farmácia, data de dispensa, PVP de cada medicamento, comparticipação do estado, encargo do utente, valor total da receita, assinatura do utente e responsável pela dispensa e carimbo da farmácia, seguido da data.

No início de cada mês, o Farmacêutico responsável, emite a Relação Resumo de Lotes de cada organismo, onde consta toda a informação dos lotes e fatura mensal. A faturação implica a organização do receituário por entidades de comparticipação, divididos por lote, sendo que cada lote dispõe de 30 receitas com exceção do último que pode estar incompleto (41). Estes lotes devem ser enviados para o Centro de Conferência de Faturas, fazendo-se acompanhar do respetivo verbete de identificação, um exemplar da Relação Resumo de Lotes, dois exemplares da fatura mensal (original e duplicado) (triplicado fica na farmácia e quadruplicado enviado à contabilidade), e dois exemplares de notas de débito ou crédito, caso existam, de notar que tratando-se de receituário eletrónico a sua comunicação é automática, no entanto, não dispensa o envio dos restantes documentos (41).

A identificação de erros por parte do Centro de Conferência de Faturas é comunicada no dia 25 de cada mês, reenviando à farmácia os documentos relativos às receitas inconformes, acompanhados da relação-resumo com o valor da inconformidade, e respetiva justificação. Cabe então à farmácia realizar as correções necessárias, podendo enviar novamente o lote no mês seguinte.

Sistemas de comparticipação que não pertençam ao SNS, como é o caso de algumas entidades privadas ou seguradoras, dos quais são exemplos com que contactei: Sãvida, Caixa Geral de Depósitos e Serviço de Assistência Médico Social (SAMS) têm de ser identificados no momento de dispensa, e aplicados através da seleção da funcionalidade do Sifarma 2000® “Planos”, apenas com esta seleção a comparticipação é aplicada, ficando disponíveis os documentos essenciais à sua faturação, neste caso realizada com intermédio da ANF.

## **14. Farmácias Portuguesas**

A ANF tem como função a representação dos proprietários de farmácias, ajudando na valorização das farmácias perante a população.

A Farmácia Moderna faz parte do grupo das Farmácias Portuguesas, criado pela ANF. Uma das iniciativas da ANF passa pela promoção do Cartão Saúde, cartão de fidelização às Farmácias Portuguesas, proporcionando aos utentes o acesso a campanhas de descontos, bem como a acumulação de pontos, que poderão posteriormente ser trocados por produtos de saúde, ou transformados em vales de desconto. O Sifarma 2000® integra o processo de utilização do Cartão Saúde e funcionalidades associadas às Farmácias Portuguesas.

Durante a experiência de atendimento, realizei diariamente o rebate de pontos e a sua troca por vales monetários.

## **15. Formações**

Durante o período de estágio tive a oportunidade de participar em formações, realizadas nas instalações da farmácia, cedidas por representantes de duas marcas. Estas formações tinham como objetivo dar a conhecer os produtos disponíveis, desenvolvendo as aptidões dos profissionais de saúde, aperfeiçoando o aconselhamento farmacêutico a situações passíveis de utilização destes produtos.

## **16. Campanhas solidárias**

O mundo da solidariedade tende a reverter as dificuldades vivenciadas pelos cidadãos mais carenciados nos dias atuais. A saúde e bem-estar da população portuguesa são uma preocupação atual, que leva ao desenvolvimento de campanhas que ajudem a reverter a falta de cuidados de saúde.

O Programa *abem* é um programa solidário da Associação Dignidade, que além do setor social, tem como parceiro o setor da saúde, representado pela ANF e Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, apoiando-se nestes para o desenvolvimento e promoção de programas solidários, cujo objetivo passa pela angariação de fundos que revertem a favor de pessoas cuja situação econômica não lhes permite adquirir os medicamentos de que necessitam (42).

No decorrer do meu estágio tive oportunidade de participar na promoção de uma campanha desenvolvida por este programa, intitulada “Dê troco a quem precisa”, que decorreu entre 16 e 25 de dezembro, apelando ao espírito solidário dos utentes, através do arredondamento do seu troco, revertendo para esta causa.

## 17. Bibliografia

1. Qualidade CN da. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 2009;3ªEdição.
2. INFARMED. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Legis Farm Compil [Internet]. 2007;1-35. Disponível em: [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](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. Infarmed. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Legis Farm Compil. 2012;1-30.
4. glintt - SIFARMA [Internet]. [citado 5 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
5. INFARMED. Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. Legis Farm Compil. 2006;
6. Assembleia da República. Lei 25/2011, de 16 de Junho. Diário da República. 2011;3178.
7. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 97/2015 , de 1 de junho. Diário da República. 2015;3453-64.
8. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998;1-9.
9. Ministério da Saúde. Despacho Normativo n.º 107/92 [Internet]. Diário da República. 1992. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/302983>
10. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 242/2002, de 5 de Novembro. Diário da República. 2002;
11. Portal RAM - Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
12. VALORMED [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
13. Infarmed. Decreto-Lei n.º 11/2012, de 8 de março. Legis Farm Compil. 2012;
14. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2014;1-23. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/Normas\\_prescricao.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf)

15. INFARMED. Portaria n.º 224/2015, de 27 de Julho. Legis Farm Compil. 2015;
16. INFARMED. Deliberação n.º 051/CD/2014. 2014; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.025><http://dx.doi.org/10.1038/nature10402><http://dx.doi.org/10.1038/nature21059><http://journal.stainkudus.ac.id/index.php/equilibrium/article/view/1268/1127><http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2577>
17. INFARMED. Decreto-Lei n.º 15 de 22 de Janeiro 1993. Legis Farm Compil [Internet]. 1993; Disponível em: [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_III/o68-DL\\_15\\_93\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/o68-DL_15_93_VF.pdf)
18. INFARMED. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Legis Farm Compil. 1994;1–45.
19. INFARMED. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Legis Farm Compil. 2007;1–3.
20. Direção-Geral de Alimentação e Veterinária [Internet]. [citado 15 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <http://srvbamid.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?actualmenu=59989&generico=3630726&cboui=3630726>
21. Ministério da Agricultura DDREDP. Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de Junho. Diário da Repub. 2008;5048–95.
22. Ministério da Agricultura do DR e das P. Decreto-lei nº314/2009, de 28 de Outubro. Diário da República. 2009;8106–215.
23. Ministério da Agricultura do DREDP. Decerto-Lei nº237/2009, de 15 de Setembro. D da República. 2009;6473–82.
24. Infarmed. Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho. Legis Farm Compil. 2009;
25. Ministério da Agricultura DDREDP. Decreto-Lei nº136/2003, de 28 de Junho. Diário da República. 2003;3724–8.
26. Ministério da agricultura e do mar. Decreto-Lei nº118/2015, de 23 de junho. Diário da República. 2015;
27. Ministério da Agricultura DREDP. Decreto-Lei nº 216/2008. Diário da Repub. 2008;7874–9.
28. INFARMED. Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de Setembro. Legis Farm Compil.

2008;

29. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de Outubro. Diário da República [Internet]. 2010;4679–727. Disponível em: <http://dre.pt/pdfisdisp/2010/10/20500/0467904727.pdf>

30. Ministério da Saúde. Portaria n.º1429/2007 de 2 de Novembro. Diário da República. 2007;7993.

31. Ministério da Saúde. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da Repub [Internet]. 2018;1556–7. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/114380395>

32. INFARMED. Deliberação n.º139/CD/2010. 2010;

33. INFARMED. Deliberação n.º145/CD/2010. 2010;1–2.

34. INFARMED. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Legis Farm Compil. 2004;

35. Ministério da Saúde. Portaria n.º594/2004, de 2 de Junho. Diário da República. 2004;

36. INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Legis Farm Compil [Internet]. 2004; Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL\\_95\\_2004.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf)

37. Ministérios da Economia e da Saúde. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Diário da República [Internet]. 2004; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>

38. Infarmed. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de Novembro. Legis Farm Compil. 2010;

39. Ministério da Saúde. Portaria n.º223/2015, de 27 de julho. Diário da República [Internet]. 2015;5034–7. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/69879390>

40. Ministério da Saúde. Portaria n.º 255/2016, de 27 de setembro. Diário da República [Internet]. 2016;3341. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/75415905>

41. ACSS. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Facturas do SNS. 2017; Disponível em: [https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual de Relacionamento de Farmácias v1.25.pdf](https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual_de_Relacionamento_de_Farmacias_v1.25.pdf)

42. ABEM [Internet]. [citado 26 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://abem.dignidade.org/como-funciona/>

# **Capítulo III – Eficácia da Administração Intranasal de Micro e Nanoemulsões na Biodisponibilidade e Direcionamento Cerebral de Fármacos de Baixa Massa Molecular**

## **1. Introdução**

A administração intranasal (IN) foi desenvolvida com o objetivo de proporcionar um efeito local, no entanto, ao longo os últimos anos a sua utilização foi alargada às terapêuticas sistêmicas e substâncias direcionadas ao cérebro, dada a necessidade clínica de desenvolver vias alternativas à administração oral e parentérica, que permitam uma resposta adequada na administração de péptidos e proteínas, e situações de emergência (1,2).

A cavidade nasal é dotada de características que tornam a sua utilização apelativa, suscitando um elevado interesse. É constituída por uma (relativamente) elevada área de superfície, extremamente vascularizada e de epitélio fino, fatores que promovem uma elevada permeação e taxa de absorção (2–4).

Além das suas características fisiológicas, extremamente favoráveis, a administração IN é caracterizada por um baixo metabolismo enzimático, que permite contornar a degradação do trato gastrointestinal, bem como o efeito de primeira passagem, esta via é ainda considerada um caminho direto ao cérebro, uma vez que não requer a passagem através da barreira hematoencefálica (1–4). Todas estas características levam a um início de ação rápido, e ao aumento da biodisponibilidade do fármaco no cérebro quando comparada à via oral, o que possibilita, eventualmente, a diminuição das doses de administração, reduzindo consequentemente os efeitos adversos uma vez que a exposição sistémica é reduzida (1,3,5,6). As vantagens da via IN vão além dos seus efeitos clínicos, pois trata-se de uma administração não invasiva, e cuja administração pode ser realizada em regime de automedicação, aumentando deste modo a *compliance* (1,2,4).

As doenças neurodegenerativas e psiquiátricas representam atualmente uma preocupação dada a elevada taxa de população que afetam, limitando as suas vidas; em 2019 a doença de Alzheimer e outras demências foram a causa de morte de quase 2 milhões de pessoas (7,8). O tratamento destas patologias implica a biodisponibilidade de fármacos no cérebro, dificultada pela travessia da barreira hematoencefálica, uma vez que a grande maioria dos

fármacos não dispõem das características necessárias para realizar esta travessia, na totalidade ou em concentrações terapêuticas (7,9).

A cavidade nasal, onde é realizada a administração, pode dividir-se em duas áreas, as áreas olfativa e respiratória, sendo que em ambas pode existir direcionamento do fármaco para o cérebro. A área olfativa direciona o fármaco ao cérebro através do nervo olfativo (2,3,7). Por sua vez a área respiratória é responsável pelo transporte direto do fármaco via nervo trigêmeo. No entanto o fármaco pode também atingir a circulação sistêmica a partir das duas áreas, contudo, esta fração pode não ser totalmente perdida uma vez que pode igualmente alcançar o cérebro, caso o fármaco seja dotado das características que permitem atravessar a barreira hematoencefálica (Figura 1) (2,3,7).

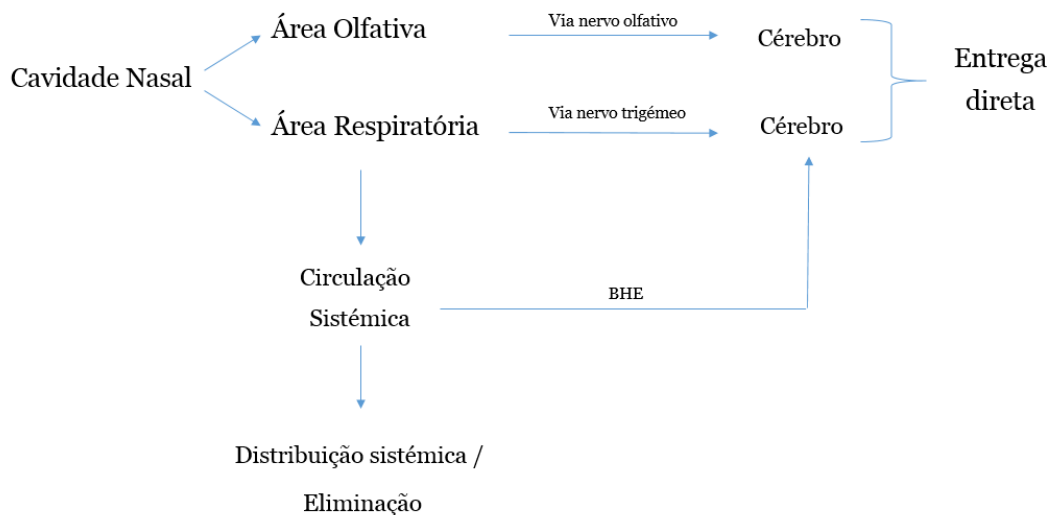


Figura 1 - Representação esquemática da entrega de fármacos ao cérebro através da via intranasal. BHE - Barreira Hematoencefálica.

Vários são já os estudos que demonstram que a administração IN é eficiente na veiculação de fármacos, em particular quando são usados sistemas nanométricos (2). O sucesso do uso de nanotecnologia na formulação de fármacos para a via IN tem sido expressivo e satisfatório para efeitos de direcionamento ao cérebro (2,4). A utilização de nanossistemas proporciona também um aumento da absorção e permite contornar problemas associados à via IN, como a baixa solubilidade dos fármacos, *clearance* mucociliar e o reduzido tempo de permanência na cavidade nasal, atividade enzimática e transporte de efluxo (4,7).

Apesar de todas as vantagens associadas à administração de nanossistemas IN, são aplicadas muitas vezes outras estratégias que visam otimizar a biodisponibilidade dos fármacos, sendo comum recorrer à adição de agentes mucoadesivos que prolonguem o

tempo de permanência da formulação na cavidade nasal, com o objetivo de diminuir ou atrasar a *clearance* mucociliar (3,5).

São objeto de estudo deste trabalho de revisão bibliográfica nanossistemas da classe das emulsões, por ser o grupo sobre o qual recaem a maioria dos estudos publicados com fármacos de baixo peso molecular e com avaliação *in vivo* do direcionamento para o cérebro, comparativamente à via intravenosa (IV) como revisto por P. C. Pires & A. O. Santos, no seu trabalho de revisão da mesma índole (10). Estes nanossistemas podem ser da classe das microemulsões ou nanoemulsões, no entanto a sua distinção não é clara. As microemulsões são sistemas termodinamicamente estáveis que apresentam gotículas dispersas de tamanho compreendido entre 10-100 nm, enquanto que as nanoemulsões são caracterizadas por gotículas de tamanho variante entre 20-200 nm, sendo que este segundo grupo é também caracterizado por uma elevada estabilidade física do ponto de vista cinético e capacidade de proteção do fármaco (10).

## **2. Objetivo**

O objetivo desta análise bibliográfica foi verificar se existe uma evidência alargada de que a administração IN de nanossistemas, nomeadamente micro e nanoemulsões, produzem direcionamento e acumulação no cérebro mais favoráveis face a uma administração IV ou à administração de uma solução IN, bem como avaliar quais os principais fatores que contribuem para o sucesso da estratégia, incluindo o efeito da utilização de agentes mucoadesivos nestas formulações. De forma específica, foram analisados atributos dos nanossistemas como: Tamanho das gotículas; Índice de Polidispersão (PDI); Potencial Zeta; Viscosidade; pH; Presença ou ausência de agente mucoadesivo. A análise farmacocinética das formulações passou pela análise de: *drug targeting efficiency* (DTE%); *direct transport percentage* (DTP%); *Comparative brain bioavailability* ( $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ ).

## **3. Métodos**

### **3.1. Pesquisa bibliográfica**

Para a realização deste trabalho a recolha de dados passou pela pesquisa em duas bases de dados. A pesquisa na “*Web of Science*” foi realizada a 17/05/2020, sendo limitada a artigos publicados entre 2018 e 2020, uma vez que já tinham sido recolhidos dados até essa data, por P. C. Pires, A. O. Santos, para realização de uma análise no mesmo âmbito, e tendo como base os seguintes termos: “*nanoemulsion*”, “*microemulsion*”, “*submicron emulsion*”, “*emulsion*”, “*miniemulsion*”, “*brain*”, “*in vivo*”, “*animal*”, “*biodistribution*”, “*pharmacokinetics*”, “*pre-clinical*”, “*non-clinical*”, “*nasal*” e “*intranasal*” (10).

Tendo por base os mesmos termos de pesquisa foi realizada, a 18/06/2020, uma pesquisa na base de dado “*PubMed*”, limitada às publicações dos últimos 5 anos.

### 3.2. Critérios de inclusão e exclusão

A seleção dos artigos passíveis de integrar este trabalho teve por base o tipo de artigo, uma primeira análise direcionada ao título, posteriormente uma análise do seu resumo e finalmente uma avaliação do conteúdo dos artigos.

Foram definidos como critérios de inclusão a aplicar nesta análise: artigos de trabalho experimental com dados de farmacocinética, mais concretamente valores de área sob a curva entre a concentração no cérebro ( $AUC_{\text{brain}}$ ) e sangue ( $AUC_{\text{blood}}$ ) e o tempo decorrido, da administração IN do nanossistema e administração IV de uma formulação, em modelos animais avaliando a veiculação de fármacos de baixo peso molecular por via nasal e intravenosa.

Foram critérios de exclusão: dados farmacocinéticos inexistentes ou insuficientes; conteúdo não adequado ou considerado sem qualidade; artigos que datem entre 2014 e 2017 (uma vez que já tinham sido alvo de pesquisa anterior, por P. C. Pires & A. O. Santos, encontrando-se os dados previamente resumidos em tabela) (10).

### 3.3. Parâmetros de avaliação da eficiência do direcionamento e acumulação no cérebro

O cálculo de variáveis que permitam avaliar o sucesso da distribuição dos fármacos para o cérebro é essencial para que possa ser realizada uma análise dos resultados obtidos, tanto de forma individual como para que seja possível uma comparação entre vários estudos.

No processo de recolha de dados a ausência dos valores de alguns destes parâmetros foi notória, bem como a utilização, por parte dos autores, de diferentes fórmulas de cálculo, tal como já tinha sido verificado por P. C. Pires & A. O. Santos, levando à realização de um recálculo destes valores, garantindo que todos teriam como base a mesma fórmula (10).

O valor de DTE% representa a razão de acumulação do fármaco no cérebro comparativamente ao sangue após administração IN e IV (11). Resultados acima de 100% refletem um direcionamento/acumulação no cérebro mais favorável após administração IN face à administração IV, por outro lado valores de DTE% inferiores a 100% indicam que a taxa de fármaco que atinge o cérebro é superior quando este é administrado pela via intravenosa(10). Este parâmetro é calculado pela equação 1:

$$DTE\% = \frac{(AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{blood}})_{\text{IN}}}{(AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{blood}})_{\text{IV}}} \times 100 \quad [1],$$

onde AUC é a área sob a curva entre a concentração (no sangue ou cérebro) e o tempo decorrido ( $AUC_{0-t}$ ) após administração IN e IV.

O cálculo de DTE% permite aferir sobre qual a via de administração mais favorável ao direcionamento ao cérebro, no entanto não permite uma análise quantitativa da percentagem de fármaco que foi entregue por via direta. Desta forma é calculado o valor de DTP%, parâmetro que representa a quantidade de fármaco transportado diretamente ao cérebro (via nervo olfativo e trigêmeo) (12). Os valores de DTP% iguais ou inferiores a 0 indicam incapacidade do fármaco de atingir o cérebro através da via direta proporcionada pela administração IN, valores superiores a 0 indicam o transporte de fármaco através da via direta, sendo que valores de 100 indicam que a totalidade do fármaco foi entregue ao cérebro através das vias do nervo olfativo e trigêmeo (10). Este valor é obtido através da equação 2:

$$DTP\% = \frac{AUC_{\text{brainIN-F}}}{AUC_{\text{brainIN}}} \times 100 \quad [2],$$

em que o valor de F é obtido pela equação 3:

$$F = \frac{AUC_{\text{brainIV}}}{AUC_{\text{bloodIV}}} \times AUC_{\text{bloodIN}} \quad [3],$$

O  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  avalia a acumulação do fármaco no cérebro com o objetivo de comparar os resultados de uma administração IN com a administração IV (equação 4). Valores de  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  superiores a 100 traduzem-se numa percentagem de acumulação superior através da via IN, valores inferiores a 100 indicam que a via IV se revela favorável (10).

$$B\%_{\text{brainIN/IV}} = \frac{AUC_{\text{brainIN}}}{AUC_{\text{brainIV}}} \times 100 \quad [4],$$

O valor de *relative brain bioavailability* ( $RB\%_{\text{brain}}$ ) foi calculado uma vez que permite uma comparação entre a administração dos nanossistemas por via IN e uma solução do fármaco, também ela IN (equação 5). Valores superiores a 100 demonstram que entre as duas formas farmacêuticas para administração IN a que permite a obtenção de melhores resultados é a forma de nanossistema, revelando uma acumulação no cérebro superior, desta forma a fórmula passa a ser a seguinte (10):

$$RB\%_{\text{brain}} = \frac{(AUC_{\text{brainIN}})_{\text{Nanosystem}}}{(AUC_{\text{brainIN}})_{\text{Solution}}} \times 100 \quad [5],$$

Com o objetivo de realizar o mesmo tipo de comparação entre nanossistemas IN e a respectiva solução IN também os valores relativos de DTE% e DTP% foram calculados, aplicando as equações 6 e 7 (10):

$$RDTE\% = \frac{DTE\%IN_{Nanosystem}}{DTE\%IN_{Solution}} \times 100 \quad [6],$$

$$RDTP\% = \frac{DTP\%IN_{Nanosystem}}{DTP\%IN_{Solution}} \times 100 \quad [7],$$

Durante a análise de resultados alguns parâmetros foram expressos na sua forma logarítmica, com o objetivo de normalizar a sua distribuição.

### 3.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada através da utilização do *software* Prism, versão 8.4.3, da GraphPad.

A primeira fase passou pela avaliação da normalidade da distribuição das variáveis aplicando o teste *D'Agostino-Pearson omnibus*. Em representações de apenas duas variáveis foi aplicado *t tests, unpaired t test* no caso de uma distribuição normal, e, *Mann-Whitney test*, em distribuição sem normalidade. A avaliação de 3 variáveis foi realizada aplicando *Kruskal-Wallis test*.

A pesquisa de *outliers* foi realizada aplicando o método ROUT (*Robust regression and Outlier removal*), aplicando um valor de Q de 0,1%.

## 4. Resultados e discussão

### 4.1. Resultados da pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica identificou um total de 143 artigos, 50 da “*Web of Science*” e 93 da “*PubMed*”; desses, apenas 13 se adequaram aos critérios de inclusão definidos, 7 da primeira base de dados e 6 da segunda. Aos resultados obtidos foram adicionados 25 artigos duma pesquisa realizada anteriormente pelas orientadoras, para realização de um trabalho da mesma índole em 2017 (P. C. Pires & A. O. Santos), e de outra pesquisa no ano de 2018, que cumpriam os requisitos de inclusão definidos (10). Desta forma, para a análise de dados encontraram-se disponíveis 38 artigos, totalizando 69 emulsões diferentes avaliadas *in vivo*.

A análise da origem dos artigos selecionados revelou que a Índia revela elevado interesse no tema, representando 76,3% dos resultados obtidos, seguida da China com uma percentagem

de 13,2%, desta lista faz ainda parte o Egito, com uma participação de 10,5% dos artigos obtidos (Figura 2A).

Todos os artigos selecionados foram publicados entre 2004 e a data de realização da pesquisa bibliográfica. O ano de 2016 apresenta o maior número de publicações, representando 21,1% do total da bibliografia recolhida, a percentagem de publicações dos seguintes anos até ao presente, embora inferior, revela que continua a existir um elevado interesse no tema (Figura 2B).

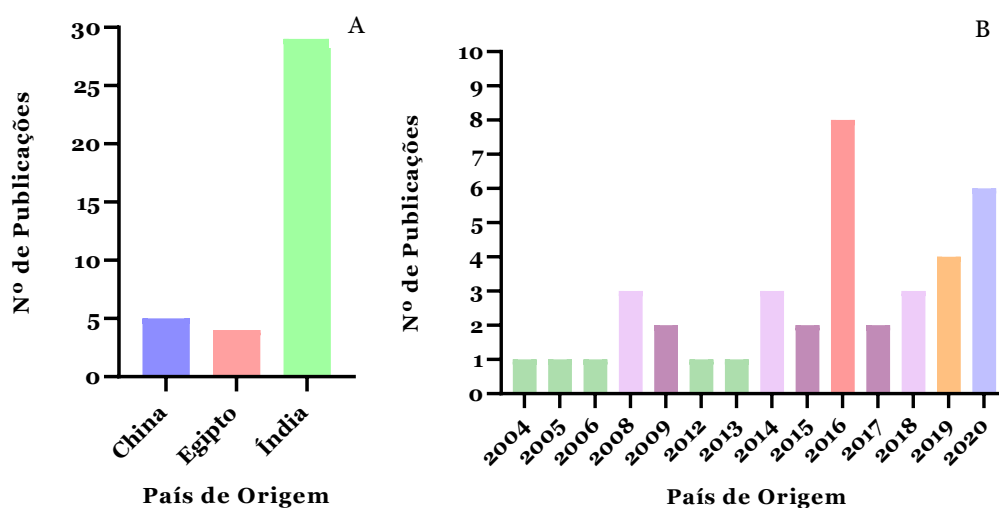


Figura 2 - Distribuição de pesquisa bibliográfica por país de origem (A) e distribuição de pesquisa bibliográfica por ano de publicação (B).

#### 4.2. Fármacos

Do total de 69 formulações reportadas nos 38 artigos analisados, fazem parte 31 fármacos diferentes. Os grupos mais abordados foram os fármacos antipsicóticos e antidemenciais (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos fármacos e número formulações e respetivos artigos por classe terapêutica da *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATCC).

| ATCC                                                                                 | Fármaco                  | Nº de formulações | Nº de artigos | Referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------|------------|
| Co4A Vasodilatadores periféricos                                                     | Mesilato de Codergocrina | 1                 | 1             | (13)       |
| Co8C Inibidores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares | Nimodipina               | 1                 | 1             | (14)       |
| Jo5A Antivirais de ação direta                                                       | Mesilato de Saquinavir   | 1                 | 1             | (15)       |
| Lo4A Imunossuppressores                                                              | Teriflunomida            | 1                 | 1             | (16)       |
| No2A Opioides                                                                        | Tramadol                 | 2                 | 1             | (17)       |

|                                             |                                           |   |   |         |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|---|---|---------|
| No2C Preparações anti-enxaqueca             | Zolmitriptano                             | 5 | 3 | (18–20) |
|                                             | Sumatriptano ou Succinato de Sumatriptano | 4 | 1 | (21)    |
| No3A Antiepilépticos                        | Carbamazepina                             | 2 | 1 | (22)    |
|                                             | Clonazepam                                | 6 | 2 | (23,24) |
| No4B Agentes dopaminérgicos                 | Ropinirole ou Cloridrato de Ropinirole    | 3 | 2 | (25,26) |
|                                             | Cabergolina                               | 2 | 1 | (27)    |
| No5A Antipsicóticos                         | Haloperidol                               | 1 | 1 | (11)    |
|                                             | Fumarato de Quetiapina e Quetiapina       | 3 | 2 | (28,29) |
|                                             | Olanzapina                                | 5 | 2 | (30,31) |
|                                             | Paliperidona                              | 2 | 1 | (32)    |
|                                             | Risperidona                               | 2 | 1 | (33)    |
|                                             | Maleato de Asenapina                      | 2 | 1 | (34)    |
| No5B Ansiolíticos                           | Cloridrato de Buspirona                   | 3 | 1 | (35)    |
|                                             | Clobazam                                  | 2 | 1 | (36)    |
|                                             | Diazepam                                  | 2 | 1 | (37)    |
| No6A Antidepressivos                        | Agomelatina                               | 1 | 1 | (38)    |
| No6D Fármacos antidemenciais                | Cloridrato de Tacrina                     | 2 | 1 | (39)    |
|                                             | Rivastigmina hydrogen tartrate            | 2 | 1 | (40)    |
|                                             | Memantina                                 | 1 | 1 | (41)    |
|                                             | Galantamina                               | 3 | 1 | (42)    |
|                                             | Donepezilo                                | 4 | 2 | (43,44) |
| No7X Outros fármacos para o sistema nervoso | Tetrabenazina                             | 1 | 1 | (45)    |
| Derivados de plantas                        | Curcumina                                 | 1 | 1 | (46)    |
| Experimentais                               | Resveratrol                               | 1 | 1 | (12)    |
|                                             | Huperzina A                               | 3 | 1 | (47)    |
|                                             | Naringenina                               | 1 | 1 | (48)    |

A utilização de fármacos diferentes, por parte dos autores, nos vários estudos levanta dificuldades na comparação de dados, uma vez que diferentes comportamentos podem dever-se às diferentes características de cada substância em questão, além de diferenças no modelo animal, desenho experimental e características das formulações, como foi também discutido por P. C. Pires & A. O. Santos (10).

#### 4.3. Classificação das formulações

O número de formulações obtidas demonstrou-se superior ao número de artigos recolhidos, tal deve-se ao facto de que 23 dos 38 artigos para análise debruçam-se sobre o estudo de 2

ou mais tipos de nanossistema, com diferentes propriedades, sendo o caso mais comum a adição de um agente mucoadesivo, ou a utilização de diferentes tipos e/ou concentrações de excipientes. Desta forma, a recolha de dados permitiu obter 69 formulações diferentes, sendo que as análises que se seguem têm em conta cada uma destas formulações de forma individual.

No processo de recolha de dados foi criado um sistema de classificação das formulações, dividido em 4 níveis (Tabela 3): a primeira classificação tem em conta a forma farmacêutica e é transversal a todas as amostras uma vez que o estudo inclui apenas emulsões; o nível II é referente ao seu subtipo, permitindo a divisão das formulações em microemulsões ou nanoemulsões, e teve em conta a classificação atribuída pelos autores (apesar de existir um carácter pouco uniforme no que toca à distinção destes dois tipos de emulsões); o terceiro parâmetro de classificação teve apenas como intuito a distinção das Formulações Mucoadesivas (FM) e Formulações Não Mucoadesivas (FNM); e o último nível de classificação baseia-se na composição das emulsões, classificando-as em função da natureza oleosa ou aquosa das fases interna e externa em emulsões óleo-em-água (O/A) ou emulsões água-em-óleo (A/O) e, ainda, em formulações anidras. Entende-se por uma nanoemulsão anidra uma solução isenta de água, que quando em contacto com esta dá origem à nano ou microemulsão.

Tabela 3 – Classificação das formulações em 4 níveis.

| Parâmetros     | Nível I            | Nível II     |             | Nível III                 |     | Nível IV                 |     |        |
|----------------|--------------------|--------------|-------------|---------------------------|-----|--------------------------|-----|--------|
|                | Forma Farmacêutica | Subtipo      |             | Propriedades Mucoadesivas |     | Composição da formulação |     |        |
|                | Emulsão            | Microemulsão | Nanoemulsão | Sim                       | Não | O/A                      | A/O | Anidra |
| Nº de Amostras | 69                 | 46           | 23          | 21                        | 48  | 62                       | 2   | 5      |

#### 4.4. Desenho dos estudos farmacocinéticos

##### 4.4.1. Modelo animal e duração dos estudos

Nos estudos adequados à análise pretendida 87 % das formulações foram avaliadas em ratos, sendo que as restantes 13% foram avaliadas em murganhos.

A duração dos estudos variou entre as 3 e as 48 horas, sendo que se verificou uma elevada incidência nos estudos de 8 horas, aproximadamente 52% das preparações.

#### 4.4.2. Administração intravenosa

Além da administração IN do nanossistema, todos os estudos incluíram a administração IV do fármaco, de modo a proporcionar uma comparação entre as duas vias de administração, como referido nos critérios de inclusão. Das 69 análises recolhidas, 36 realizaram uma administração IV do nanossistema, 32 a administração IV de uma solução ou suspensão do fármaco e apenas 1 estudo incluiu ambas as formas farmacêuticas na administração IV. Tal como discutido previamente embora ambas as formulações sigam a mesma via de administração, e se trate do mesmo fármaco, a sua administração em diferentes formas farmacêuticas pode influenciar o comportamento farmacocinético do fármaco, originando diferenças (10). Foi possível observar esta variação através da análise de dados da publicação cuja administração IV foi realizada tendo em conta ambas as formas farmacêuticas, onde foi utilizado pelos autores, para o cálculo de parâmetros, a AUC da administração IV do nanossistema, resultando em valores de DTE% e DTP% superiores e um valor de  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  significativamente inferior, quando comparados aos valores obtidos no recálculo, utilizando o valor de AUC da administração IV de uma solução (Anexo V) (29).

A administração IV é essencial ao cálculo de DTE%, DTP% e  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ , estes cálculos devem ser realizados, preferencialmente, tendo em conta uma administração IV de uma solução, uma vez que no processo de produção dos nanossistemas estes são otimizados para a sua administração IN.

A recolha de dados durante os estudos farmacocinéticos envolve a utilização de métodos analíticos: 58% dos estudos recorreu a técnicas cromatográficas, os restantes 42% optou por técnicas de radiomarcagem.

#### 4.5. Atributos dos nanossistemas

##### 4.5.1. Tamanho de gotículas e Índice de Polidispersão

O tamanho de gotícula e PDI da quase totalidade das formulações foram determinados utilizando um equipamento denominado Zetasizer (da marca Malvern) por um método de análise dinâmica da difração da luz pelas gotículas.

No que toca à administração IN de fármacos com vista à entrega ao cérebro, o tamanho de gotícula é de especial importância, daí o interesse no desenvolvimento de nanossistemas que permitam este tipo de entrega. Gotículas de tamanho pequeno, geralmente indicado como inferior a 100 nm, permitem uma libertação do fármaco do sistema mais fácil, apresentam ainda uma elevada área de contacto com o epitélio nasal o que promove numa

absorção mais eficiente, que se reflete numa boa taxa de entrega do fármaco ao cérebro pela via intranasal (28,42,44,49).

Faz parte dos atributos das formulações o PDI, uma medida, de extrema importância, que baseada no tamanho das partículas avalia a sua distribuição permitindo avaliar a uniformidade das formulações (50). O valor de PDI pode refletir a estabilidade física das formulações, e varia entre 0 (sistemas mono dispersos) e 1 (sistemas de elevada dispersão), recomenda-se que as formulações apresentem pelo menos um valor de PDI inferior a 0,5, representando uma dispersão relativamente uniforme das gotículas (45,48,49).

No que diz respeito ao tamanho de gotícula todas as microemulsões apresentaram valores favoráveis, isto é, inferiores a 100 nm (Figura 3A). Por sua vez, no grupo de nanoemulsões foram identificadas 9 formulações cujas gotículas não podem ser classificadas como sendo de tamanho pequeno, sendo que apenas 6 destas se afastam significativamente do intervalo de valores favoráveis (Figura 3A).

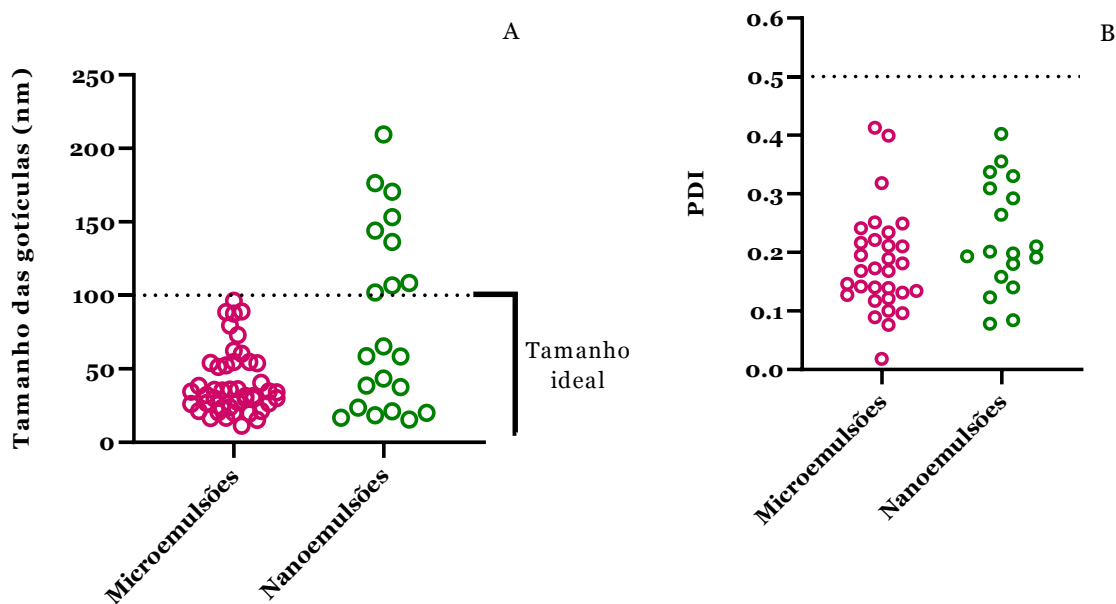


Figura 3 – Tamanho das gotículas (A) e PDI (B), por grupo de nanossistema. Os dados correspondem aos valores individuais. Análise estatística realizada aplicando *Mann-Whitney test*; \*p = 0.0199; PDI – Índice de Polidispersão.

Baseada na hipótese de que gotículas de tamanho inferior a 100 nm são preferíveis, foi realizada uma análise comparativa entre estas e as 6 formulações cujo tamanho foi considerado significativamente superior a 100 nm, no entanto não foi possível denotar diferenças ao nível dos parâmetros de avaliação da eficiência do direcionamento e acumulação no cérebro (descritos da secção 4.6). Tal pode justificar-se por estes valores não

se demonstrarem significativamente superiores, ou devido a outros fatores inerentes aos nanossistemas que contornem as dificuldades que podem advir da utilização de partículas de maior tamanho. Na secção 4.6.1 é apresentada e discutida uma análise complementar a esta.

Todas as formulações foram consideradas relativamente uniformes uma vez que apresentaram valores de PDI inferiores a 0,5 (Figura 3B).

#### 4.5.2. Potencial zeta

Entende-se por potencial zeta o potencial elétrico ao nível do plano de cisalhamento das gotículas, fortemente dependente da carga da superfície das gotículas, que determina o equilíbrio das forças de atração e repulsão entre estas, sendo assim um indicador da estabilidade física da dispersão, sobretudo em sistemas termodinamicamente instáveis sem (ou de baixa) estabilização estérica (16,44,49,51). Tendo em conta a sua definição o potencial zeta pode caracterizar-se tanto por valores positivos como negativos.

Valores elevados de potencial zeta, sejam eles positivos ou negativos, considerando-se estes valores superiores ou inferiores a 20 mV, refletem repulsão entre as gotículas do nanossistema. Este distanciamento previne a ocorrência de coalescência das gotas, promovendo uma maior estabilidade cinética na emulsão (12,45,49). Além disso, a carga de superfície da gota pode modificar a sua interação com o muco ou com as células epiteliais, promovendo a sua retenção na mucosa ou até a sua internalização celular, ou, por outro lado, dificultar a sua difusão através do muco devido à associação às glicoproteínas do muco.

Os valores de potencial zeta variam com o fármaco em causa, bem como os excipientes adicionados e quantidades de ambos. Contudo dependem também do solvente utilizado na análise do potencial zeta, uma vez que a sua composição salina e pH podem influenciar estes valores, pelo que isto deve ser tido em conta na interpretação de resultados apresentados.

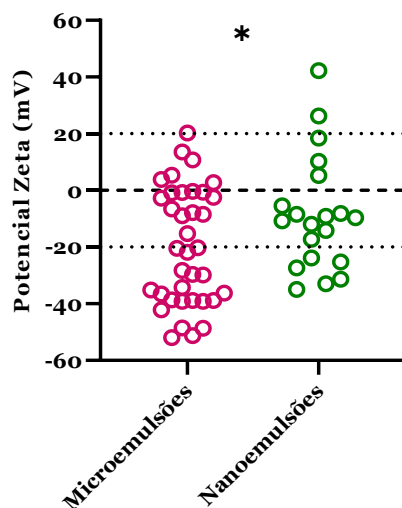


Figura 4 – Potencial zeta, por grupo de emulsão. Dados correspondem aos valores individuais. Análise estatística realizada aplicando Mann-Whitney test; \* $p = 0.1137$

Apenas em 57 das formulações foi avaliado o valor de potencial zeta, sendo que aproximadamente 46% destas apresentaram um potencial zeta inferior a -20 mV, e 5% valores superiores a 20 mV (Figura 4).

#### 4.5.3. Viscosidade

A viscosidade apresenta uma grande importância no que toca à administração IN, uma vez que influencia o tempo de permanência das formulações na cavidade nasal, proporcionando uma penetração otimizada, permitindo minimizar os inconvenientes da *clearance* da mucosa nasal (42,48). Valores elevados de viscosidade traduzem-se num tempo de permanência na cavidade nasal mais elevado, o que se revela uma vantagem, no entanto constitui um entrave à absorção, que será muito mais lenta e dificultada (28,42,49).

Foi possível observar um aumento da viscosidade em formulações mucoadesivas associado à adição dos respetivos agentes mucoadesivos, quando comparadas com a mesma preparação isenta destes.

#### 4.5.4. pH

É de esperar que o pH das formulações seja próximo ao pH da secreção da mucosa nasal humana (5 – 6,5) de forma a garantir que as formulações são seguras, e que a sua administração não causará alterações do pH normal da mucosa nasal, evitando o aparecimento de afeções (28,42,52).

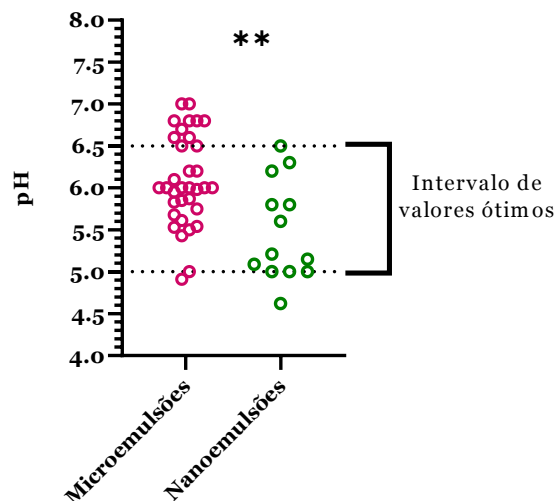


Figura 5 – pH, por grupo de emulsão. Dados correspondem aos valores individuais. Análise estatística realizada aplicando *t*-test; \*\**p* < 0,01.

Os valores de pH registados, em 47 das formulações, durante a realização dos estudos variam entre 4,62 e 7, sendo que apenas 2 destes se encontram ligeiramente abaixo do intervalo recomendado, foram 9 as formulações que apresentaram um pH superior ao valor máximo preferível, ainda assim não alcalino, e por isso não representando um inconveniente (Figura 5).

#### 4.6. Farmacocinética

O recálculo dos valores de DTE%, DTP% e  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  foi realizado pois permite garantir a uniformidade no que toca ao método de cálculo, apresentando-se os resultados em anexo (Anexo V). Estes valores promovem uma comparação mais fidedigna entre formulações, uma vez que os valores de DTE% e DTP% passam a demonstrar uma correlação perfeita, com um coeficiente de *Spearman* igual a 1 (Figura 6).

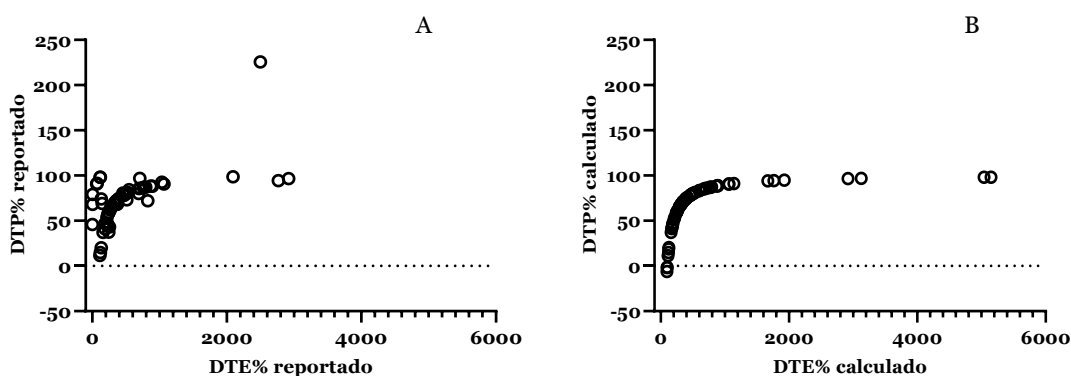


Figura 6 - Correlação entre DTE% e DTP%. Representação dos valores de DTE% vs DTP% reportados nos artigos ( $r_s = 0.6021$ ) (A) e dos valores de DTE% vs DTP% calculados ( $r_s = 1.0000$ ) (B). DTE - *Drug targeting efficiency*; DTP - *Direct transport percentage*.

Em alguns casos seria obrigatória a realização destes cálculos, uma vez que, aproximadamente, 12% e 13% das formulações não reportam o valor de DTE% e DTP%, respetivamente. No que toca ao  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  apenas 16% das formulações apresentavam o seu valor calculado pelos autores (Figura 7).

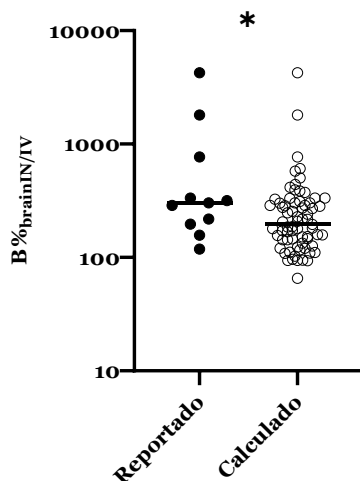


Figura 7 - Representação dos valores de  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  reportados e  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ . Os dados correspondem aos valores individuais e mediana. Análise estatística realizada aplicando Mann-Whitney test; \* $p < 0.05$   $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  - Comparative brain bioavailability (IN vs IV).

Foi possível notar diferenças significativas, em aproximadamente 36% das formulações, entre os valores de DTE% recolhidos e calculados (Anexo V). Estas variações podem ter variadas origens, tal com apontado por P. C. Pires & A. O. Santos (10), tendo sido identificados neste trabalho causas como, a utilização, por parte dos autores, de uma fórmula de cálculo diferente (formulações 26, 27, 30, 59, 60, 69, Anexo V), e a utilização do valor de AUC da administração IV do nanossistema no cálculo destes valores, gerando uma diferença em relação aos valores calculados, uma vez que é preferencialmente utilizada a AUC da administração IV de uma solução quando existente (formulação 46, Anexo V). Não foram identificáveis as causas das variações entre valores reportados e calculados nas restantes (formulações 10, 11, 12, 13, 14, 28, 29, 37, 39, 40, 41, 42, 61, 62, 65, 67, 68, Anexo V).

No que diz respeito à análise de valores, apenas 3 formulações (formulações 55, 56, 57, Anexo V) apresentaram DTE% inferior a 100%, demonstrando uma eficiência de veiculação do fármaco ao cérebro superior quando a sua administração é IV.

São também 3 as formulações, as mesmas referidas acima, que apresentam DTP% inferior a 0, o que se traduz na incapacidade da formulação atingir o cérebro diretamente. De entre os valores obtidos que se encontram entre 0 e 100% apenas 11 formulações apresentam uma

taxa inferior a 50%. Durante a análise de resultados reportados foi possível encontrar um valor de DTP% superior a 100, valor que se encontra fora do intervalo de valores possíveis para este parâmetro, demonstrando a importância do recálculo dos mesmos.

A avaliação da acumulação total no cérebro após administração IN vs administração IV, ou seja,  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ , revelou que apenas 6 formulações demonstraram uma taxa de acumulação maior quando a administração é IV, isto é, apresentam valores inferiores a 100% (formulações 15, 32, 33, 41, 45, 55, Anexo V).

Além da administração IN do nanossistema alguns autores avaliaram também a administração IN da mesma substância ativa sob a forma de solução, recolhendo-se os dados farmacocinéticos de um total de 29 soluções IN. À semelhança do que foi realizado anteriormente também para estas formulações os valores de DTE%, DTP% e  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  foram recalculados e apresentam-se no Anexo VI. A avaliação deste tipo de formulação revela um especial interesse uma vez que pode ser considerado como um grupo controlo, sendo possível uma comparação entre ambas as formulações.

Foi realizada uma análise para identificar possíveis *outliers* (ROUT,  $Q = 0,1\%$ ).

De um modo geral a administração IN de nanossistemas revelou melhores resultados quando comparada à administração da solução, apresentando valores medianos de DTE%, DTP% e  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  claramente superiores (Figura 8), à semelhança dos dados obtidos por P. C. Pires & A. O. Santos (10).

O leque de valores obtidos em ambos os grupos não se apresentou homogêneo (Figura 8), o que já seria expectável, pois tal como referido por P. C. Pires & A. O. Santos, embora a forma farmacêutica seja a mesma, grande parte das formulações não é constituída pelos mesmos fármacos e excipientes, o que influencia a biodisponibilidade do mesmo no cérebro, também o *design* do estudo pode ser o responsável pela variação nos valores de AUC que geram variações nestes parâmetros (10).

Em ambos os grupos de administração IN foram detetados valores de DTE% e DTP% abaixo do desejado, inferiores a 2 (por se encontrarem na sua forma logarítmica) e 0, respetivamente (Figura 8).

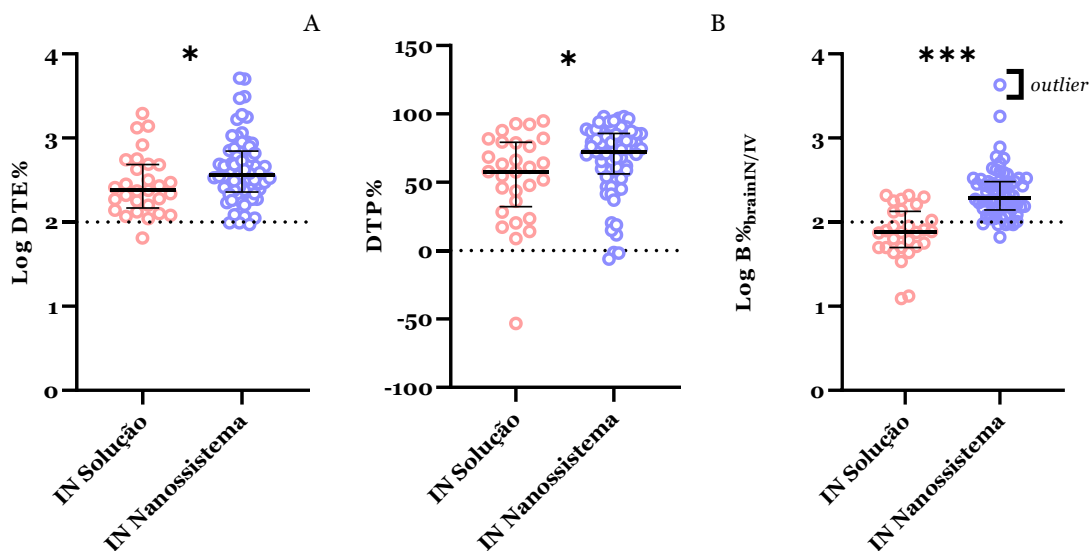


Figura 8 - Comparação de parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro, comparação entre administração IN de soluções e nanossistemas. Log DTE% (A), DTP% (B) e Log B%<sub>brainIN/IV</sub> (C) de soluções IN e nanossistemas IN. Os dados correspondem aos valores individuais e mediana com intervalo interquartil. Análise estatística realizada aplicando Mann-Whitney test; \* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.0001$ . B%<sub>brainIN/IV</sub> - Comparative brain bioavailability (IN vs IV); DTE - Drug targeting efficiency; DTP - Direct transport percentage.

No grupo de soluções IN os valores de DTE% e DTP% que se encontram fora do intervalo desejado são referentes à formulação AB (AnexoVI), uma solução de cloridrato de ropinirole, a mesma formulação administrada sob a forma de nanossistema, formulação 65 (Anexo V), apresenta valores adequados (Figura 8A e B). Foram 3 os nanossistemas (formulações 55, 56, 57, Anexo V), que se demonstraram não conforme o pretendido no que toca ao valor de DTE% e DTP%, todas elas correspondem à administração de huperzina A (Figura 8A e B). Embora alguns destes desvios não se demonstrem significativos a administração IV é considerada vantajosa nestes casos.

No que toca aos valores de B%<sub>brainIN/IV</sub> foram várias as formulações que se demonstraram não satisfatórias (valores inferiores a 2), maioritariamente do grupo de soluções IN (Figura 8C). Foi identificado um *outlier* no grupo de nanossistemas (Figura 8C), que corresponde à administração de mesilato de saquinavir (formulação 15, Anexo V), embora o seu valor revele um resultado extremamente bom, este afasta-se bastante dos valores obtidos pela administração dos restantes nanossistemas, tal é justificado pelos fracos resultados obtidos através da administração IV do mesmo fármaco, uma vez que este é caracterizado por possuir uma fraca capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (53).

A análise do T<sub>max</sub><sub>brain</sub> de todas as formulações, sejam elas administradas por via IN ou IV, demonstrou a existência de três potenciais *outliers*, todos com um T<sub>max</sub><sub>Brain</sub> de 4 horas, pertencendo ao grupo de administração IN (Figura 9A). Os *outliers* em causa correspondem

às formulações AB (Anexo VI), constituída por cloridrato de ropinirole, e formulações I e 24 (Anexos V e VI), representativas do mesmo estudo com zolmitriptano. A análise das formulações I e 24 faz parte do trabalho de revisão de P. C. Pires & A. O. Santos, onde o elevado valor de  $T_{max\text{brain}}$ , da administração destas formulações de zolmitriptano já tinha sido avaliado, sendo justificado por estes pela sua quantificação, no estudo, no fluido cefalorraquidiano, local onde a chegada do fármaco pode levar mais tempo, em oposição ao que acontece nos restantes estudos, cuja quantificação é realizada no cérebro, desta segunda análise de resultados não foi identificada outra possível causa que justifique os valores obtidos estando de acordo com a hipótese anteriormente colocada (10).

Uma avaliação da razão entre a  $AUC_{\text{brain}}$  e  $AUC_{\text{blood}}$  demonstrou, como esperado, que no que toca às administrações IV a permanência no sangue se demonstra superior ao alcance ao cérebro. De uma forma geral, no que toca à administração IN, os nanossistemas revelaram melhores resultados face à administração de uma solução, apresentando um valor mediano superior e significativamente diferente (Figura 9B).

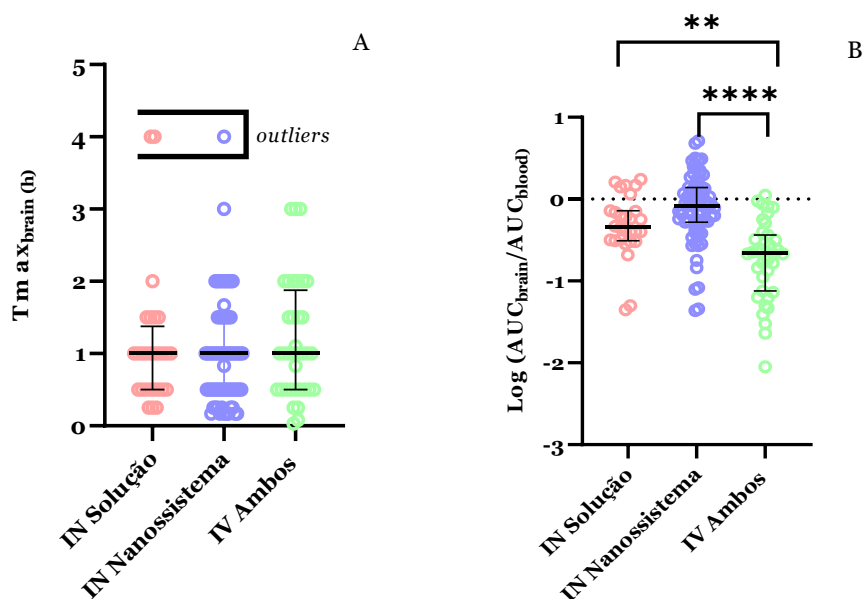


Figura 9 - Comparação da administração IN de soluções e nanossistemas, ambos IV.  $T_{max\text{brain}}$  (A) e  $\text{Log}(AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{blood}})$  (B) de soluções IN e nanossistemas IN e ambas as formulações IV. Os dados correspondem aos valores individuais e mediana com intervalo interquartil. Análise estatística realizada aplicando one-way ANOVA com Kruskal-Wallis test de comparação múltipla; \*\* $p < 0.01$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

Os parâmetros de DTE%, DTP% e  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  foram também comparados entre os dois tipos de nanossistema abordados neste trabalho, no entanto não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos (Figura 10A, B, C).

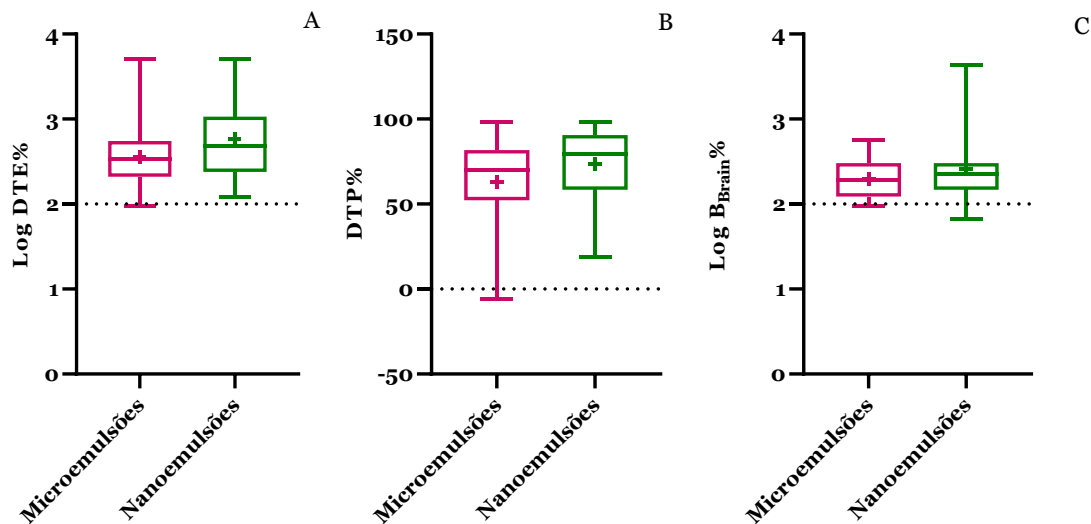


Figura 10 - Comparação de parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro, comparação entre microemulsões e nanoemulsões. Log DTE% (A), DTP% (B) e Log B<sub>Brain</sub><sup>IN/IV</sup> (C) representados para ambos os grupos. Dados correspondem a um gráfico box and whiskers; B<sub>Brain</sub><sup>IN/IV</sup> - *Comparative brain bioavailability (IN vs IV)*; DTE - *Drug targeting efficiency*; DTP - *Direct transport percentage*.

Tal como no trabalho de P. C. Pires & A. O. Santos, foi realizado o cálculo dos valores relativos dos parâmetros de análise, permitindo uma comparação entre a administração IN dos nanossistemas e respectivas soluções IN (apenas nos estudos que incluíram a administração IN de uma solução), tendo em vista destacar apenas as vantagens da utilização de uma formulação nano, uma vez que esta comparação anula o efeito das características do fármaco e desenho experimental (10).

Para mostrar uma melhor abordagem através da utilização de nanossistemas IN os valores relativos devem demonstrar-se superiores a 1, no entanto, por se apresentarem na sua forma logarítmica são considerados valores de RDTE% e RB<sub>Brain</sub><sup>IN/IV</sup> favoráveis todos os que forem superiores a 0. Pode considerar-se que a maioria dos casos a administração IN de nanossistemas se demonstra mais eficiente. Em todos os parâmetros, e considerando ambos os grupos, os seus valores médios e medianas encontram-se significativamente acima daqueles que são os valores mínimos favoráveis (Figura 11). Também no estudo de P. C. Pires & A. O. Santos, os grupos de micro e nanoemulsões, através da via IN, demonstraram uma capacidade superior de atingir o cérebro quando comparados à via IV (10).

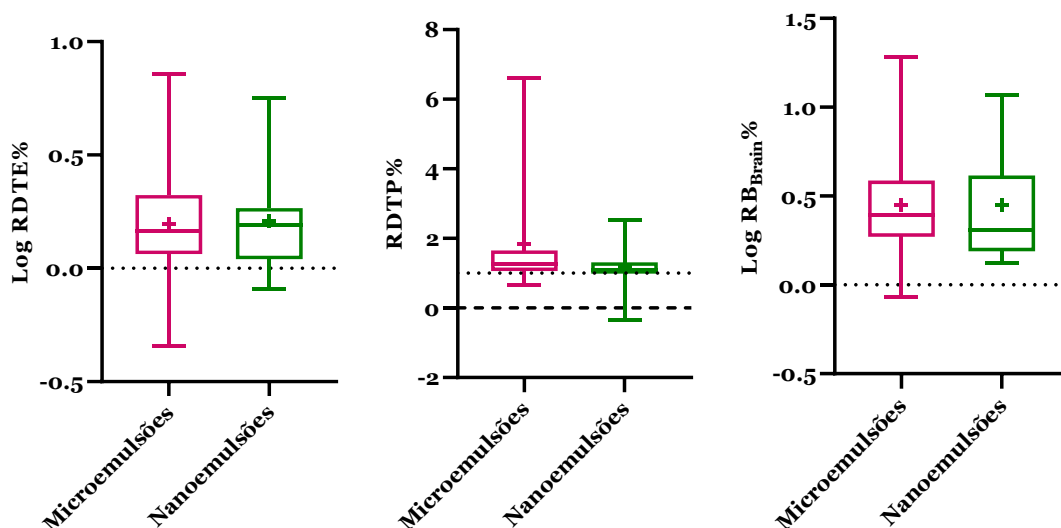


Figura 11 - Comparação de parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro, valores relativos, comparação entre microemulsões e nanoemulsões. Log RDTE% (A), RDTP% (B) e Log RB%<sub>brainIN/IV</sub> (C) representados para ambos os grupos. Dados correspondem a um gráfico box and whiskers; B%<sub>brainIN/IV</sub> - Comparative brain bioavailability (IN vs IV); DTE - Drug targeting efficiency; DTP - Direct transport percentage.

#### 4.6.1. Análise de correlação entre parâmetros farmacocinéticos e atributos das formulações

Valores dos atributos dos nanossistemas como tamanho de gotícula, PDI e potencial zeta foram cruzados com os valores logarítmicos de DTE%, DTP% e B%<sub>brainIN/IV</sub>, com o objetivo de identificar possíveis correlações.

Após a análise dos dados obtidos, as correlações de Spearman observadas foram consideradas fracas (em módulo, os coeficientes foram sempre inferiores a 0,4, Tabela 4). As correlações de Pearson revelaram resultados semelhantes (Tabela 4). A ausência de correlações fortes é indicativa de que diversos fatores influenciam simultaneamente os parâmetros farmacocinéticos, sendo difícil estabelecer uma associação de destaque. Contudo, obteve-se significado estatístico para alguma destas correlações: o tamanho dos nanossistemas correlacionou-se positivamente com o valor de B%<sub>brainIN/IV</sub>, o que sugere que a biodisponibilidade cerebral seja maior com formulações contendo gotículas de maior tamanho; isto parece contrair a ideia transmitida habitualmente na literatura de que gotículas de tamanho pequeno (inferior a 100 nm) permitem uma libertação do fármaco do sistema mais fácil, devido a uma elevada área de contacto com o epitélio nasal e uma absorção mais eficiente, conforme discutido na seção 4.5.1. (28,42,44,49)

O PDI correlacionou-se negativamente com o direcionamento ao cérebro, em especial com o Log DTP%, sugerindo a importância da homogeneidade das formulações; e potencial zeta

correlacionou-se positivamente com o direcionamento ao cérebro, em especial com o Log DTE%.

Tabela 4 – Análise de correlação de Spearman e Pearson entre Tamanho, PDI, Potencial Zeta e LogDTE%, LogDTP%, LogB%<sub>brainIN/IV</sub>.

|                              |                        |   | Tamanho  | PDI     | Potencial Zeta |
|------------------------------|------------------------|---|----------|---------|----------------|
| LogDTE%                      | Correlação de Spearman | r | 0,03954  | -0,3513 | 0,346          |
|                              |                        | p | 0,7526   | 0,0133  | 0,0087         |
|                              | Correlação de Pearson  | r | 0,08231  | -0,3594 | 0,2813         |
|                              |                        | p | 0,5112   | 0,0112  | 0,0341         |
| LogDTP%                      | Correlação de Spearman | r | -0,02131 | -0,3773 | 0,3276         |
|                              |                        | p | 0,8673   | 0,0089  | 0,0146         |
|                              | Correlação de Pearson  | r | -0,04977 | -0,1868 | 0,1570         |
|                              |                        | p | 0,6961   | 0,2087  | 0,2524         |
| Log B% <sub>brainIN/IV</sub> | Correlação de Spearman | r | 0,3306   | -0,2710 | 0,2176         |
|                              |                        | p | 0,0067   | 0,0596  | 0,1040         |
|                              | Correlação de Pearson  | r | 0,3185   | -0,2913 | 0,2148         |
|                              |                        | p | 0,091    | 0,0423  | 0,1086         |

B%<sub>brainIN/IV</sub> - Comparative brain bioavailability (IN vs IV); DTE - Drug targeting efficiency; DTP - Direct transport percentage; PDI – Índice de polidispersão.

Como seria expectável, existiu uma correlação positiva entre os valores de DTE% DTP% e B%<sub>brainIN/IV</sub> entre si (resultados não mostrados).

De forma mais relevantes, os valores de DTE% e DTP% demonstram correlacionar-se melhor, e de forma negativa, com a razão de AUC<sub>brain</sub> e AUC<sub>blood</sub> de administração IV, do que de uma forma positiva com a mesma razão de administração IN, demonstrando que o direcionamento ao cérebro é tanto maior quanto mais fraco o seu potencial de atingir o cérebro na administração IV, ao contrário do LogB%<sub>brainIN/IV</sub> (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise de correlação de Spearman e Pearson entre LogDTE%, LogDTP%, LogB%<sub>brainIN/IV</sub> e valores logarítmicos de AUC<sub>brain</sub>/AUC<sub>blood</sub> da administração IN e IV.

|                                                     |                        |   | Log DTE% | Log DTP% | Log B% <sub>brainIN/IV</sub> |
|-----------------------------------------------------|------------------------|---|----------|----------|------------------------------|
| Log (AUC <sub>brain</sub> /AUC <sub>blood</sub> )IN | Correlação de Spearman | r | 0,3790   | 0,3798   | 0,3562                       |
|                                                     |                        | p | 0,0013   | 0,0013   | 0,0027                       |
|                                                     | Correlação de Pearson  | r | 0,2496   | 0,3225   | 0,3177                       |
|                                                     |                        | p | 0,0386   | 0,0069   | 0,0078                       |
| Log (AUC <sub>brain</sub> /AUC <sub>blood</sub> )IV | Correlação de Spearman | r | -0,4149  | -0,4139  | -0,1242                      |
|                                                     |                        | p | 0,0004   | 0,0004   | 0,3091                       |
|                                                     | Correlação de Pearson  | r | -0,4076  | -0,3499  | -0,1097                      |
|                                                     |                        | p | 0,0005   | 0,0032   | 0,3694                       |

B%<sub>brainIN/IV</sub> - Comparative brain bioavailability (IN vs IV); DTE - Drug targeting efficiency; DTP - Direct transport percentage.

#### 4.7. Formulações Mucoadesivas e Formulações Não Mucoadesivas

A adição de agentes mucoadesivos tem como objetivo contornar a rápida eliminação das formulações da cavidade nasal, as propriedades destes polímeros aumentam a adesão das formulações à mesma, aumentando o seu tempo de permanência nesta região, desta forma contribuindo para um aumento da biodisponibilidade do fármaco no cérebro (22,30,34).

A incorporação de polímeros mucoadesivos encontra-se intimamente ligada a um aumento da viscosidade das formulações. Um aumento da viscosidade das formulações favorece o tempo de permanência das mesmas na cavidade nasal, atuando como um mecanismo vantajoso para este tipo de administração, no entanto este aumento deve ser gerido com precaução, uma vez que valores demasiado elevados podem influenciar negativamente a capacidade de penetração na mucosa intranasal (35).

De entre as 69 formulações, 21 apresentam propriedades mucoadesivas; no entanto, apenas 19 dispõem em paralelo da avaliação da respetiva formulação isenta destas propriedades. Desta forma, a análise que se segue representa apenas estes 19 pares de formulações (Anexo VII).

Nem todos os autores apresentaram registos no que toca aos valores de viscosidade, de entre os dados possíveis de analisar todos os pares de dados representaram um aumento no valor de viscosidade (Figura 12).

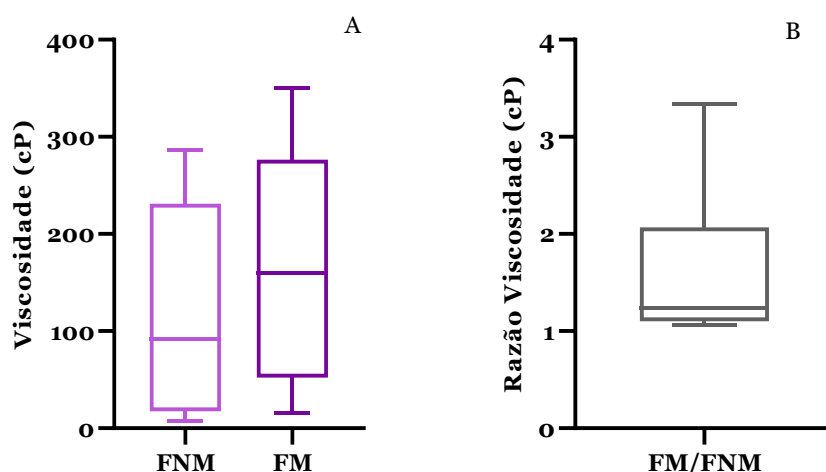


Figura 12 - Representação dos valores de viscosidade das FNM e FM (A) e da razão entre viscosidades (B). Os dados são apresentados sob a forma de um gráfico *box and whiskers* com representação da mediana, quartis, máximo e mínimo. FNM – Formulação Não Mucoadesiva; FM – Formulação Mucoadesiva.

Os parâmetros de análise do desempenho das formulações demonstram vantagens aquando da utilização das formulações que dispõem de um agente mucoadesivo na sua constituição,

apresentando valores médios e medianos superiores, demonstrando-se de uma forma geral valores de DTE%, DTP% e B%<sub>brainIN/IV</sub> mais elevados, embora de forma significativa apenas no que respeita ao B%<sub>brainIN/IV</sub> (Figura 13A, B e C).

A comparação individual dos respetivos pares de valores foi realizada através da representação da razão dos parâmetros, esperando-se valores superiores a 1, no entanto nem todos os pares demonstraram uma eficiência na utilização da formulação mucoadesiva (Pares 41-42 ; 61-62) (Figura 13D, E e F) , tal pode ter variadas justificações, recaindo uma delas sobre o design do estudo (duração), ou sobre a utilização de uma concentração de agente mucoadesivo elevada que conduz a um aumento desfavorável da viscosidade, dificultando a libertação do fármaco do sistema ou absorção por parte da mucosa nasal.

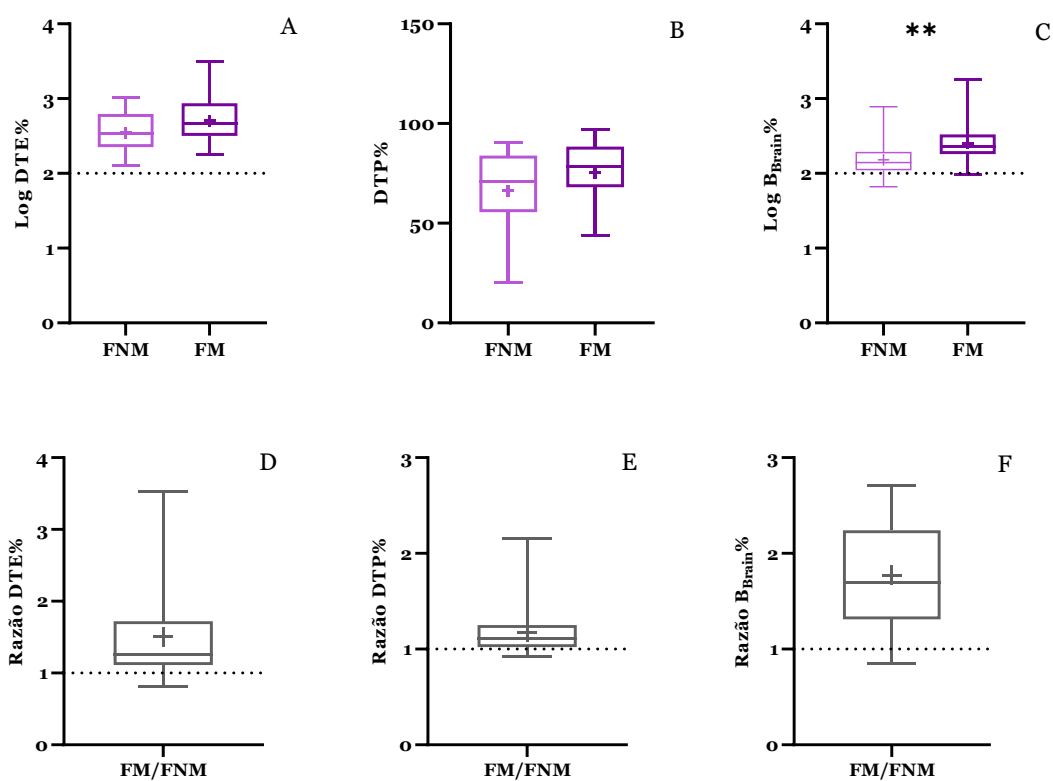


Figura 13 - Comparação de parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro, comparação entre FM e FNM. Log DTE% (A), DTP% (B), Log B%<sub>brainIN/IV</sub> (C), razão DTE% (D), razão DTP% (E) e razão B%<sub>brainIN/IV</sub> (F). Dados correspondem a um gráfico box and whiskers e mediana. B%<sub>brainIN/IV</sub> - *Comparative brain bioavailability (IN vs IV)*; DTE - *Drug targeting efficiency*; DTP - *Direct transport percentage*; FM - *Formulações Mucoadesivas*; FNM - *Formulações Não Mucoadesivas*.

Na produção das FM foram utilizados 3 agentes mucoadesivos diferentes, quitosano, policarbófilo e carbopol. Foi realizada uma análise da razão dos parâmetros de avaliação das formulações entre FM e FNM. Desta análise foi possível denotar que as 3 formulações à base de carbopol apresentam, de uma forma global, resultados semelhantes dentro do

grupo, no entanto esta análise não pode ser tida em conta com elevada fiabilidade dado o número extremamente reduzido de formulações (Figura 14).

No que toca às formulações nas quais é aplicado o quitosano e policarbófilo os valores representam uma elevada heterogeneidade de resultados, que pode advir da utilização de diferentes derivados destes agentes mucoadesivos (Figura 14). A análise estatística de comparação de grupos não se demonstrou significativa (*one-way* ANOVA), não sendo assim possível concluir sobre qual o agente a considerar mais vantajoso.

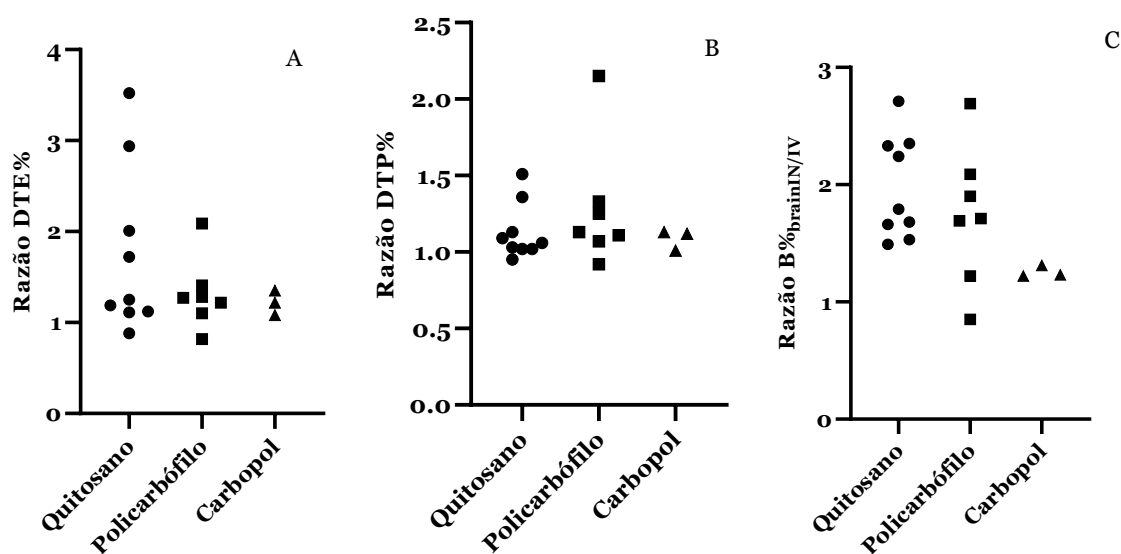


Figura 14 - Representação da razão dos parâmetros de eficácia de direcionamento e acumulação no cérebro entre FM e FNM, comparação entre agentes mucoadesivos. Razão DTE% (A), razão DTP% (B) e razão B%<sub>brainIN/IV</sub> (C). Dados correspondem aos valores individuais. B%<sub>brainIN/IV</sub> - *Comparative brain bioavailability (IN vs IV)*; DTE - *Drug targeting efficiency*; DTP - *Direct transport percentage*; FM - *Formulações Mucoadesivas*; FNM - *Formulações Não Mucoadesivas*.

## 5. Conclusão

Os resultados obtidos demonstraram um aumento, ao longo dos últimos anos, do número de estudos realizados no âmbito da administração IN de nanossistemas da classe das emulsões, com avaliação do direcionamento e biodisponibilidade para o cérebro de fármacos de baixa massa molecular. Estes estudos tiveram como objetivo comprovar o melhor desempenho, tanto da administração IN, como da utilização de emulsões à escala nano, na veiculação de diversos fármacos ao cérebro.

A recolha de dados permitiu analisar 69 formulações, destas apenas 3 apresentaram um valor de acumulação do fármaco no cérebro e entrega direta ao cérebro superior aquando da sua administração IV, e 6 formulações revelaram uma quantidade de fármaco no cérebro

superior através de administração IV, o que demonstra a eficiência no direcionamento e aumento da biodisponibilidade que advém da utilização de sistemas nanométricos através da via IN.

Em 29 formulações foi possível comparar a administração IN do nanossistema com a administração de uma solução IN, sendo que os resultados de acumulação e direcionamento obtidos se revelaram melhores através da administração dos nanossistemas.

Fizeram parte deste trabalho micro e nanoemulsões, no entanto a comparação entre estes subtipos não demonstrou diferenças significativas nos parâmetros de avaliação de eficiência da acumulação e direcionamento dos fármacos.

Quanto à influência dos atributos físicos das micro e nanoemulsões na veiculação ao cérebro, o mais provável é que esta dependa de uma combinação de fatores, não se tendo verificado uma correlação forte com nenhum deles de forma individual. Contudo, foi detetada uma associação fraca, mas significativa, entre gotículas de maior tamanho e uma maior biodisponibilidade cerebral, e entre tanto a elevada homogeneidade de tamanhos, como de um valor elevado de potencial zeta com um direcionamento superior para o cérebro. Uma análise multivariada poderá, no futuro, vir a ser mais informativa.

A avaliação de formulações dotadas de características mucoadesivas permitiu concluir que a utilização de agentes mucoadesivos, de um modo geral, proporciona um aumento da eficiência na entrega de fármacos ao cérebro, embora nem sempre.

Desta forma podemos concluir que a administração IN de fármacos, formulados na forma de micro ou nanoemulsões, proporciona vantagens na entrega de fármacos ao cérebro, e ainda, que este potencial pode ser aumentado se associadas outras estratégias, como a adição de agentes mucoadesivos.

## 6. Bibliografia

1. Greve C, Jorgensen L. Challenges in nasal drug absorption: how far have we come? *Ther Deliv.* 2016;7(2):117–38.
2. Kumar A, Pandey AN, Jain SK. Nasal-nanotechnology: Revolution for efficient therapeutics delivery. *Drug Deliv.* 2016;23(3):681–93.
3. Kumar H, Mishra G, Sharma AK, Gothwal A, Kesharwani P, Gupta U. Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics. *Pharm Nanotechnol.* 2017;5(3).
4. Alshweiat A, Ambrus R, Csóka Ii. Intranasal Nanoparticulate Systems as Alternative Route of Drug Delivery. *Curr Med Chem.* 2019;26(35):6459–92.
5. Roblin RO. Drug transporters in the nasal epithelium: an overview of strategies in targeted drug delivery. *Chem Eng News.* 1953;31(1):48–9.
6. Erdő F, Bors LA, Farkas D, Bajza Á, Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull.* 2018;143(October):155–70.
7. Kaur G, Arora M, Kumar MNVR. Nose-to-Brain Delivery. 2019;(September):529–43.
8. WHO - The top 10 causes of death [Internet]. [citado 14 de Janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
9. Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, Hsu WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci* [Internet]. 2018;195:44–52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.025>
10. Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *J Control Release* [Internet]. 2018;270(December 2017):89–100. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.047>
11. El-Setouhy DA, Ibrahim AB, Amin MM, Khowessah OM, Elzanfaly ES. Intranasal haloperidol-loaded miniemulsions for brain targeting: Evaluation of locomotor suppression and in-vivo biodistribution. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2016;92:244–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.002>
12. Pangi R, Sharma S, Mustafa G, Ali J, Baboota S. Vitamin E loaded resveratrol nanoemulsion for brain targeting for the treatment of Parkinson's disease by reducing oxidative stress. *Nanotechnology.* 2014;25(48).

13. Yu C, Meng J, Chen J, Tang X. Preparation of ergoloid mesylate submicron emulsions for enhancing nasal absorption and reducing nasal ciliotoxicity. *Int J Pharm.* 2009;375(1-2):16-21.
14. Zhang Q, Jiang X, Jiang W, Lu W, Su L, Shi Z. Preparation of nimodipine-loaded microemulsion for intranasal delivery and evaluation on the targeting efficiency to the brain. *Int J Pharm.* 2004;275(1-2):85-96.
15. Mahajan HS, Mahajan MS, Nerkar PP, Agrawal A. Nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of saquinavir mesylate for brain targeting. *Drug Deliv.* 2014;21(2):148-54.
16. Gadhve D, Gorain B, Tagalpallewar A, Kokare C. Intranasal teriflunomide microemulsion: An improved chemotherapeutic approach in glioblastoma. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;51(January):276-89.
17. Lalani J, Baradia D, Lalani R, Misra A. Brain targeted intranasal delivery of tramadol: Comparative study of microemulsion and nanoemulsion. *Pharm Dev Technol [Internet].* 2015;20(8):992-1001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/10837450.2014.959177>
18. Abdou EM, Kandil SM, Miniawy HMFE. Brain targeting efficiency of antimigrain drug loaded mucoadhesive intranasal nanoemulsion. *Int J Pharm [Internet].* 2017;529(1-2):667-77. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.030>
19. Yu C, Gu P, Zhang W, Cai C, He H, Tang X. Evaluation of submicron emulsion as vehicles for rapid-onset intranasal delivery and improvement in brain targeting of zolmitriptan. *Drug Deliv.* 2011;18(8):578-85.
20. Vyas TK, Babbar AK, Sharma RK, Misra A. Intranasal mucoadhesive microemulsions of zolmitriptan: Preliminary studies on brain-targeting. *J Drug Target.* 2005;13(5):317-24.
21. Vyas TK, Babbar AK, Sharma RK, Singh S, Misra A. Preliminary brain-targeting studies on intranasal mucoadhesive microemulsions of sumatriptan. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(1).
22. Patel RB, Patel MR, Bhatt KK, Patel BG, Gaikwad R V. Microemulsion-based drug delivery system for transnasal delivery of Carbamazepine: Preliminary brain-targeting study. *Drug Deliv.* 2016;23(1):207-13.
23. Abdel-Bar HM, Abdel-Reheem AY, Awad GAS, Mortada ND. Evaluation of brain targeting and mucosal integrity of nasally administrated nanostructured carriers of a CNS active drug, clonazepam. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(3):456-69.

24. Psimadas D, Georgoulis P, Valotassiou V, Loudos G. Intranasal Mucoadhesive Microemulsions of Clonazepam: Preliminary Studies on Brain Targeting. *J Pharm Sci.* 2012;101(7):2271–80.
25. Mustafa G, Ahuja A, Al Rohaimi AH, Muslim S, Hassan AA, Baboota S, et al. Nanopinirole for the management of Parkinsonism: Blood-brain pharmacokinetics and carrier localization. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2015;15(6):695–710. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1036743>
26. Pardeshi C V., Belgamwar VS. N,N,N-trimethyl chitosan modified flaxseed oil based mucoadhesive neuronanoemulsions for direct nose to brain drug delivery. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018;120:2560–71. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.032>
27. Sharma G, Mishra AK, Mishra P, Misra A. Intranasal cabergoline: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(4):1321–30.
28. Shah B, Khunt D, Misra M, Padh H. Non-invasive intranasal delivery of quetiapine fumarate loaded microemulsion for brain targeting: Formulation, physicochemical and pharmacokinetic consideration. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2016;91:196–207. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.008>
29. Boche M, Pokharkar V. Quetiapine Nanoemulsion for Intranasal Drug Delivery: Evaluation of Brain-Targeting Efficiency. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(3):686–96.
30. Patel RB, Patel MR, Bhatt KK, Patel BG, Gaikwad R V. Evaluation of brain targeting efficiency of intranasal microemulsion containing olanzapine: Pharmacodynamic and pharmacokinetic consideration. *Drug Deliv.* 2016;23(1):307–15.
31. Kumar M, Misra A, Mishra AK, Mishra PP, Pathak K. Mucoadhesive nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of olanzapine for brain targeting. *J Drug Target.* 2008;16(10):806–14.
32. Patel MR, Patel RB, Bhatt KK, Patel BG, Gaikwad R V. Paliperidone microemulsion for nose-to-brain targeted drug delivery system: Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation. *Drug Deliv.* 2016;23(1):346–54.
33. Kumar M, Misra A, Babbar AK, Mishra AK, Mishra P, Pathak K. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int J Pharm.* 2008;358(1–2):285–91.
34. Kumbhar SA, Kokare CR, Shrivastava B, Gorain B, Choudhury H. Preparation, characterization, and optimization of asenapine maleate mucoadhesive nanoemulsion using Box-Behnken design: In vitro and in vivo studies for brain targeting. *Int J Pharm*

- [Internet]. 2020;586(May):119499. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119499>
35. Bshara H, Osman R, Mansour S, El-Shamy AEHA. Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain buspirone hydrochloride pharmacokinetics in rats. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2014;99:297–305. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.027>
36. Florence K, Manisha L, Kumar BA, Ankur K, Kumar MA, Ambikanandan M. Intranasal Clobazam Delivery in the Treatment of Status Epilepticus. *J Pharm Sci* [Internet]. Fevereiro de 2011;100(2):692–703. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915323066>
37. Ramreddy S, Janapareddi K. Brain targeting of chitosan-based diazepam mucoadhesive microemulsions via nasal route: formulation optimization, characterization, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2019;45(1):147–58. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2018.1526186>
38. Ahmed S, Gull A, Aqil M, Danish Ansari M, Sultana Y. Poloxamer-407 thickened lipid colloidal system of agomelatine for brain targeting: Characterization, brain pharmacokinetic study and behavioral study on Wistar rats. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2019;181(January):426–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.05.016>
39. Jogani V V., Shah PJ, Mishra P, Mishra AK, Misra AR. Intranasal mucoadhesive microemulsion of tacrine to improve brain targeting. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(2):116–24.
40. Shah B, Khunt D, Misra M, Padh H. Formulation and In-vivo Pharmacokinetic Consideration of Intranasal Microemulsion and Mucoadhesive Microemulsion of Rivastigmine for Brain Targeting. *Pharm Res*. 2018;35(1).
41. Kaur A, Nigam K, Srivastava S, Tyagi A, Dang S. Memantine nanoemulsion: a new approach to treat Alzheimer's disease. *J Microencapsul* [Internet]. 2020;37(5):355–65. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/02652048.2020.1756971>
42. Katdare A, Khunt D, Thakkar S, Polaka SN, Misra M. Comparative evaluation of fish oil and butter oil in modulating delivery of galantamine hydrobromide to brain via intranasal route: pharmacokinetic and oxidative stress studies. *Drug Deliv Transl Res*. 2020;10(4):1136–46.
43. Khunt D, Shrivastava M, Polaka S, Gondaliya P, Misra M. Role of Omega-3 Fatty Acids and Butter Oil in Targeting Delivery of Donepezil Hydrochloride Microemulsion to Brain

via the Intranasal Route: a Comparative Study. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(2).

44. Kaur A, Nigam K, Bhatnagar I, Sukhpal H, Awasthy S, Shankar S, et al. Treatment of Alzheimer's diseases using donepezil nanoemulsion: an intranasal approach. *Drug Deliv Transl Res*. 2020;10(6):1862–75.

45. Arora A, Kumar S, Ali J, Baboota S. Intranasal delivery of tetrabenazine nanoemulsion via olfactory region for better treatment of hyperkinetic movement associated with Huntington's disease: Pharmacokinetic and brain delivery study. *Chem Phys Lipids* [Internet]. 2020;230(May):104917. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2020.104917>

46. Wang S, Chen P, Zhang L, Yang C, Zhai G. Formulation and evaluation of microemulsion-based in situ ion-sensitive gelling systems for intranasal administration of curcumin. *J Drug Target*. 2012;20(10):831–40.

47. Chen Y, Cheng G, Hu R, Chen S, Lu W, Gao S, et al. A Nasal Temperature and pH Dual-Responsive In Situ Gel Delivery System Based on Microemulsion of Huperzine A: Formulation, Evaluation, and In Vivo Pharmacokinetic Study. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(7).

48. Gaba B, Khan T, Haider MF, Alam T, Baboota S, Parvez S, et al. Vitamin E Loaded Naringenin Nanoemulsion via Intranasal Delivery for the Management of Oxidative Stress in a 6-OHDA Parkinson's Disease Model. *Biomed Res Int*. 2019;2019.

49. Gadhave D, Choudhury H, Kokare C. Neutropenia and leukopenia protective intranasal olanzapine-loaded lipid-based nanocarriers engineered for brain delivery. *Appl Nanosci* [Internet]. 2019;9(2):151–68. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13204-018-0909-3>

50. Polydispersity Index [Internet]. [citado 3 de Novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/polydispersity-index>

51. ScienceDirect - Zeta Potencial [Internet]. [citado 30 de Outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/zeta-potential>

52. L. Nogueira Prista, A. Correia Alves RM e JSL. *Tecnologia Farmacêutica*, I volume. 8ª. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2011. 132–133 p.

53. DRUGBANK-Saquinavir [Internet]. [citado 25 de Novembro de 2020]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01232>

## **ANEXOS**

Anexo I – Tabela resumo dos protocolos quimioterapêuticos preparados nos SF do CHUCB, durante o estágio em Farmácia Hospitalar. Protocolos quimioterapêuticos preparados nos SF do CHUCB, respetivo serviço clínico, diagnóstico, periodicidade, pré-medicação e fármacos.

| Serviço clínico | Diagnóstico                            | Protocolo                    | Periodicidade | Pré-medicação                                                                                 | Fármacos                                                                                                                                        |
|-----------------|----------------------------------------|------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pneumologia     | Carcinoma epidermoide do pulmão        | Pembrolizumab                | 21 dias       | -                                                                                             | Pembrolizumab 200mg IV                                                                                                                          |
|                 | Mesotelioma pleural                    | Pemetrexedo/<br>Carboplatina | 21 dias       | Dexametasona 8mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV                                                     | Pemetrexedo 50mg/m <sup>2</sup> IV<br>Carboplatina 5AUC IV                                                                                      |
|                 | Adenocarcinoma (primitivo) do pulmão   | Nivolumab                    | 14 dias       | -                                                                                             | Nivolumab 3xpeso do doente IV                                                                                                                   |
|                 |                                        | Vinorelbina oral             | 21 dias       | -                                                                                             | Vinorelbina 60mg/m <sup>2</sup> oral                                                                                                            |
|                 |                                        | Pemetrexedo                  | 21 dias       | Dexametasona 8mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV                                                     | Pemetrexedo 500mg/m <sup>2</sup> IV                                                                                                             |
|                 | Carcinoma pulmonar de pequenas células | Etoposido oral               | 21 dias       | -                                                                                             | Etoposido 100mg oral                                                                                                                            |
| Urologia        | Neoplasia Maligna da bexiga            | Mitomicina C                 | 7 dias        | -                                                                                             | Mitomicina 40mg IV                                                                                                                              |
| Neurologia      | Doença de Pompe                        | Alglucosidade alfa           | 14 dias       | -                                                                                             | Alglucosidade alfa 20mg/m <sup>2</sup> IV                                                                                                       |
| Reumatologia    | Artrite Reumatóide                     | Metotrexato                  | 7 dias        | -                                                                                             | Metotrexato 25 ou 30mg SC                                                                                                                       |
| Hematologia     | AREB                                   | Azacitidina                  | 28 dias       | Ondansetrom 8mg IV                                                                            | Azacitidina 75mg/m <sup>2</sup> IV                                                                                                              |
|                 | Linfoma Não- Hodgkin                   | R-CHOP                       | 21 dias       | Clemastina 2mg IV Paracetamol<br>1000mg IV<br>Metiprednisolona 125mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV | Rituximab 375mg/m <sup>2</sup><br>Ciclofosfamida 750mg/m <sup>2</sup><br>Doxorrubicina 50mg/m <sup>2</sup><br>Vincristina 1,4 mg/m <sup>2</sup> |
|                 | Mieloma Múltiplo                       | VelDex Semanal               | 35 dias       | Dexametasona 25mg IV                                                                          | Bortezomib 1,3mg/m <sup>2</sup> SC                                                                                                              |

|               |                                                      |                       |         |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|------------------------------------------------------|-----------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                      | VRD                   |         | Dexametasona 20mg oral                                                                                   | Bortezomib 1,9mg/m <sup>2</sup> SC                                                                                                                                                                        |
|               | Amiloidose/Gamopatia monoclonal de significado renal | CYBORD                | 28 dias | Dexametasona 25mg IV                                                                                     | Bortezomib 1,3mg/m <sup>2</sup> SC<br>Ciclofosfamida 300mg/m <sup>2</sup> oral                                                                                                                            |
| Quimioterapia | Neoplasia da mama                                    | Paclitaxel            | 7 dias  | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Dexametasona 8mg IV<br>Clemastina 2mg IV                       | Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> IV                                                                                                                                                                        |
|               |                                                      | AC                    | 21 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV                                             | Doxorrubicina 60mg/m <sup>2</sup> IV<br>Ciclofosfamida 600mg/m <sup>2</sup> IV                                                                                                                            |
|               | Neoplasia Colo-retal                                 | FOLFOX 6              | 14 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV<br>Dexametasona 8mg IV                      | Oxaliplatina 85mg/m <sup>2</sup> IV<br>Levofolinato dissódico 200mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 400mg/m <sup>2</sup> IV (Bólus)<br>Fluorouracilo 2400mg/m <sup>2</sup> IV (Bomba de perfusão)      |
|               |                                                      | FOLFIRI               | 14 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV<br>Dexametasona 8mg IV<br>Atropina 0,3mg SC | Irinotecano 180mg/m <sup>2</sup> IV<br>Levofolinato dissódico 200mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 400mg/m <sup>2</sup> IV (Bólus)<br>Fluorouracilo 2400mg/m <sup>2</sup> IV (Bomba perfusão)         |
|               | Neoplasia do cólon metastizada                       | Bevacizumab + FOLFIRI | 14 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV<br>Dexametasona 8mg IV<br>Atropina 0,3mg SC | Bevacizumab 300mg IV<br>Irinotecano 180mg/m <sup>2</sup> IV<br>Levofolinato dissódico 200mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 2400mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 400mg/m <sup>2</sup> IV (Bólus)  |
|               |                                                      | Bevacizumab + FOLFOX  | 14 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV<br>Dexametasona 8mg IV                      | Bevacizumab 5mg/kg IV<br>Oxaliplatina 85mg/m <sup>2</sup> IV<br>Levofolinato dissódico 200mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 2400mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 400mg/m <sup>2</sup> IV (Bólus) |
|               |                                                      | Gramont               | 14 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Metoclopramida 10mg IV                                                               | Levofolinato disódico 200mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 400mg/m <sup>2</sup> IV (Bólus)<br>Fluorouracilo 2400mg/m <sup>2</sup> IV (Bomba perfusão)                                                 |

|  |                                                                    |                          |         |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                    | Cetuximab + FOLFOX       | 14 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Clemastina 2mg IV<br>Ranitidina 50mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV<br>Dexametasona 8mg IV                                          | Cetuximab 500mg/m <sup>2</sup> IV<br>Levofolinato dissódico 200mg/m <sup>2</sup><br>Fluorouracilo 400mg/m <sup>2</sup> IV (Bólus)<br>Fluorouracilo 2400mg/m <sup>2</sup> IV (Bomba de perfusão)                                               |
|  |                                                                    | FOLFOX 4                 | 14 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Dexametasona 8mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV                                                               | Oxaliplatina 85mg/m <sup>2</sup> IV<br>Levofolinato dissódico 200mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 400mg/m <sup>2</sup> IV (Bólus)<br>Fluorouracilo 1200mg/m <sup>2</sup> IV (Bomba de perfusão)                                          |
|  | Neoplasia maligna do reto                                          | Bevacizumab + Degrantom  |         | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Dexametasona 8mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV                                                               | Bevacizumab 5mg/kg IV<br>Levofolinato dissódico 200mg/m <sup>2</sup><br>Fluorouracilo 2400mg/m <sup>2</sup> IV (Bomba de perfusão)                                                                                                            |
|  | Neoplasia do endométrio metastizado                                | Paclitaxel/Carboplatina  | 21 dias | Ranitidina 50mg IV<br>Clemastina 2mg IV<br>Dexametasona 8mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV                                                              | Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup><br>Carboplatina 4 AUC IV                                                                                                                                                                                      |
|  | Neoplasia da Ampola de Vater metastizada / Neoplasia Hepato-biliar | Gencitabina + Cisplatina | 21 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Dexametasona 8mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV<br>Manitol 100ml (200mg/ml)<br>Cloreto de potássio 10ml<br>Sulfato de magnésio 10ml | Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup><br>Cisplatina 70mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                           |
|  | Neoplasia do pâncreas                                              | FOLFIRINOX               | 14 dias | Lorazepam 1mg SL<br>Ranitidina 50mg IV<br>Dexametasona 8mg IV<br>Ondansetrom 8mg IV<br>Atropina 0.3mg SC<br>Furosemida 20mg IV                    | Irinotecano 135 mg/m <sup>2</sup> IV<br>Oxaliplatina 65 mg/m <sup>2</sup> IV<br>Levofolinato dissódico 200 mg/m <sup>2</sup> IV<br>Fluorouracilo 400 mg/m <sup>2</sup> IV (Bólus)<br>Fluorouracilo 2400 mg/m <sup>2</sup> IV (Bomba perfusão) |

Anexo II – Tabela resumo das bolsas, e respetiva constituição, disponíveis para prescrição no CHUCB.

| Nome comercial       | Designação                                                                   | Volume (ml) | Via de administração  |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------|
| Nutriflex Lipid peri | A.A. 4,6g/N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Elet Emls inj sac triplo 1250 ml | 1250        | Periférica ou Central |
| Smofkabiven® Central | A.A. 8 g/N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Elet Emls inj sac triplo 1477 ml | 1477        | Central               |
| Smofkabiven® Central | A.A. 8 g/N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Elet Emls inj sac triplo 1477 ml | 1970        | Central               |

Anexo III – Tabela resumo com a lista de situações passíveis de automedicação.

| Sistema      | Situação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Digestivo    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreia</li> <li>• Hemorroidas (diagnóstico confirmado)</li> <li>• Pirose, enfartamento, flatulência</li> <li>• Obstipação</li> <li>• Vômitos, enjoo do movimento</li> <li>• Higiene oral e da orofaringe</li> <li>• Endoparasitoses intestinais</li> <li>• Estomatites (excluindo graves) e gengivites</li> <li>• Odontalgias</li> <li>• Profilaxia da cárie dentária</li> <li>• Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio</li> <li>• Estomatite aftosa</li> </ul>                                                                                      |
| Respiratório | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomatologia associada a estados gripais e constipações</li> <li>• Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite)</li> <li>• Rinorreia e congestão nasal</li> <li>• Tosse e rouquidão</li> <li>• Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</li> <li>• Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica</li> <li>• Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)</li> </ul> |
| Cutâneo      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Queimaduras de 1º grau, incluindo solares</li> <li>• Verrugas</li> <li>• Acne ligeiro a moderado</li> <li>• Desinfecção e higiene da pele e mucosas</li> <li>• Micoses interdigitais</li> <li>• Ectoparasitoses</li> <li>• Picadas de insetos</li> <li>• Pitíriase capitis (caspa)</li> <li>• Herpes labial</li> <li>• Feridas superficiais</li> <li>• Dermateite das fraldas</li> <li>• Seborreia</li> <li>• Alopecia</li> <li>• Calos e calosidades</li> <li>• Frieiras</li> </ul>                                                                                     |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento da pitiríase versicolor</li> <li>• Candidíase balânica</li> <li>• Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e retal</li> <li>• Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nervoso/psíquico | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleias ligeiras a moderadas</li> <li>• Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar</li> <li>• Enxaqueca com diagnóstico médico prévio</li> <li>• Ansiedade ligeira temporária</li> <li>• Dificuldade temporária em adormecer</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Muscular/ósseo   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dores musculares ligeiras a moderadas</li> <li>• Contusões</li> <li>• Dores pós-traumáticas</li> <li>• Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite)</li> <li>• Dores articulares ligeiras a moderadas</li> <li>• Tratamento tópico de sinovite, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites</li> <li>• Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática</li> </ul>                                                                                                                                                                               |
| Geral            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre (menos de três dias)</li> <li>• Estados de astenia de causa identificada</li> <li>• Prevenção de avitaminoses</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ocular           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiposecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias</li> <li>• Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</li> <li>• Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ginecológico     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dismenorreia primária</li> <li>• Contraceção de emergência</li> <li>• Métodos contraceptivos de barreira e químicos</li> <li>• Higiene vaginal</li> <li>• Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal</li> <li>• Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual</li> <li>• Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido</li> </ul> |
| Vascular         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome varicosa-terapêutica tópica adjuvante</li> <li>• Tratamento sintomático por via oral de insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Anexo IV – Tabela resumo com o equipamento mínimo de existência obrigatória no laboratório de uma Farmácia Comunitária.

| Equipamento mínimo obrigatório |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Equipamento de laboratório     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcoómetro</li> <li>• Almofarizes de vidro e de porcelana</li> <li>• Balança de precisão sensível ao miligrama</li> <li>• Banho de água termostaticado</li> <li>• Cápsulas de porcelana</li> <li>• Copos de várias capacidades</li> <li>• Funis de vidro</li> <li>• Matrases de várias capacidades</li> <li>• Papel indicador pH universal</li> <li>• Pedra para a preparação de pomadas</li> <li>• Pipetas graduadas de várias capacidades</li> <li>• Provetas graduadas de várias capacidades</li> <li>• Tamises FpVII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa)</li> <li>• Termómetro (escala mínima até 100°C)</li> <li>• Vidros de relógio</li> </ul> |
| Equipamento de comunicação     | Aparelho de telecópia ou outro meio de transmissão eletrónica de dados que permita a receção de alertas de segurança e de qualidade enviados pelo INFARMED.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Anexo V – Tabela resumo de dados e respectivas formulações utilizados para análise de administração IN sob a forma de nanossistema.

São indicados os valores de DTE%, DTP% e B%<sub>brainIN/IV</sub>, reportados e calculados, e respectivas referências, com correspondência à lista de bibliografia do Capítulo III.

| Formulação | DTE% Reportado | DTE% Calculado | DTP% Reportado | DTP% Calculado | B% <sub>brainIN/IV</sub> Reportado | B% <sub>brainIN/IV</sub> Calculado | Referência |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|------------|
| 1          | 248,00         | 249,78         | -              | 59,96          | -                                  | 94,34                              | (11)       |
| 2          | 453,69         | 463,13         | 80,51          | 78,41          | 316,67                             | 300,49                             | (28)       |
| 3          | 371,20         | 388,10         | 68,66          | 74,23          | 118,65                             | 110,98                             | (28)       |
| 4          | 241,30         | 241,30         | 58,56          | 58,56          | -                                  | 208,59                             | (22)       |
| 5          | 187,90         | 187,86         | 46,77          | 46,77          | -                                  | 123,39                             | (22)       |
| 6          | 502,84         | 502,84         | 80,11          | 80,11          | -                                  | 374,71                             | (30)       |
| 7          | 397,69         | 397,11         | 74,82          | 74,82          | -                                  | 179,41                             | (30)       |
| 8          | 320,69         | 320,69         | 68,82          | 68,82          | -                                  | 206,31                             | (32)       |
| 9          | 262,71         | 262,71         | 61,93          | 61,94          | -                                  | 120,72                             | (32)       |
| 10         | 2496,62        | 3123,83        | 225,62         | 96,80          | 1804,61                            | 1804,61                            | (25)       |
| 11         | 710,10         | 888,60         | 85,91          | 88,75          | 767,78                             | 767,78                             | (25)       |
| 12         | 114,46         | 5040,16        | 98,02          | 98,02          | 333,33                             | 333,33                             | (17)       |
| 13         | 116,89         | 5147,34        | 98,06          | 98,06          | 303,51                             | 303,51                             | (17)       |
| 14         | 331,91         | 485,57         | 69,94          | 79,41          | -                                  | 275,43                             | (12)       |
| 15         | 2919,26        | 2919,26        | 96,57          | 96,57          | 4249,00                            | 4249,08                            | (15)       |
| 16         | 866,15         | 866,15         | 88,45          | 88,45          | -                                  | 255,45                             | (35)       |
| 17         | 766,20         | 766,20         | 86,95          | 86,95          | -                                  | 181,52                             | (35)       |
| 18         | 691,30         | 691,30         | 85,53          | 85,53          | -                                  | 109,41                             | (35)       |
| 19         | 705,00         | 704,54         | 96,80          | 85,81          | -                                  | 575,90                             | (23)       |
| 20         | 757,90         | 757,80         | 86,80          | 86,80          | -                                  | 502,75                             | (23)       |
| 21         | 459,60         | 459,28         | 78,50          | 78,23          | -                                  | 440,24                             | (23)       |
| 22         | 463,30         | 469,15         | 78,70          | 78,68          | -                                  | 395,43                             | (23)       |
| 23         | -              | 603,49         | -              | 83,43          | -                                  | 303,16                             | (46)       |
| 24         | -              | 204,45         | -              | 51,09          | -                                  | 172,31                             | (19)       |
| 25         | -              | 171,36         | -              | 41,64          | -                                  | 145,64                             | (19)       |
| 26         | 70,09          | 1139,84        | 91,25          | 91,23          | 196,32                             | 195,71                             | (36)       |
| 27         | 64,99          | 1058,53        | 90,57          | 90,55          | 157,54                             | 158,57                             | (36)       |
| 28         | 2766,70        | 1762,04        | 94,35          | 94,32          | -                                  | 332,31                             | (27)       |
| 29         | 1033,30        | 599,99         | 92,57          | 83,33          | -                                  | 216,92                             | (27)       |
| 30         | 5,00           | 506,76         | 79,10          | 80,27          | -                                  | 285,31                             | (13)       |
| 31         | 476,00         | 482,83         | 78,00          | 79,29          | -                                  | 146,88                             | (33)       |
| 32         | 232,00         | 240,63         | 57,00          | 58,44          | -                                  | 65,63                              | (33)       |
| 33         | 295,87         | 298,86         | 66,20          | 66,20          | 287,09                             | 287,08                             | (39)       |
| 34         | 242,82         | 242,81         | 58,82          | 58,82          | 218,67                             | 218,67                             | (39)       |
| 35         | 890,00         | 887,06         | 88,00          | 88,73          | -                                  | 152,94                             | (31)       |
| 36         | 794,00         | 791,53         | 87,00          | 87,37          | -                                  | 102,35                             | (31)       |
| 37         | 229,00         | 177,52         | 44,00          | 43,67          | -                                  | 179,58                             | (24)       |
| 38         | 131,00         | 125,55         | 20,00          | 20,35          | -                                  | 94,29                              | (24)       |
| 39         | 225,00         | 188,01         | 47,00          | 46,81          | -                                  | 186,10                             | (21)       |
| 40         | 186,00         | 170,74         | 41,00          | 41,43          | -                                  | 152,02                             | (21)       |
| 41         | 147,00         | 320,27         | 69,00          | 68,78          | -                                  | 94,62                              | (21)       |
| 42         | 131,00         | 391,04         | 74,00          | 74,43          | -                                  | 110,76                             | (21)       |

|    |         |         |       |       |   |        |      |
|----|---------|---------|-------|-------|---|--------|------|
| 43 | 533,00  | 534,66  | 81,00 | 81,30 | - | 385,84 | (20) |
| 44 | 255,00  | 256,17  | 43,00 | 60,96 | - | 143,36 | (20) |
| 45 | -       | 288,73  | -     | 65,37 | - | 93,42  | (14) |
| 46 | 267,98  | 211,99  | 63,63 | 52,83 | - | 272,78 | (29) |
| 47 | 1064,77 | 1062,92 | 90,61 | 90,59 | - | 288,00 | (18) |
| 48 | 158,78  | 158,80  | 37,05 | 37,03 | - | 156,03 | (41) |
| 49 | 113,27  | 112,96  | 11,71 | 11,47 | - | 116,66 | (42) |
| 50 | 217,67  | 217,22  | 53,84 | 53,96 | - | 326,63 | (42) |
| 51 | 118,48  | 117,37  | 14,75 | 14,80 | - | 158,42 | (42) |
| 52 | 296,24  | 295,96  | 66,22 | 66,21 | - | 168,45 | (43) |
| 53 | 357,95  | 334,14  | 72,02 | 70,07 | - | 270,36 | (43) |
| 54 | 367,97  | 343,65  | 72,80 | 70,90 | - | 311,86 | (43) |
| 55 | -       | 98,72   | -     | -1,30 | - | 96,37  | (47) |
| 56 | -       | 94,28   | -     | -6,06 | - | 108,51 | (47) |
| 57 | -       | 98,23   | -     | -1,80 | - | 120,38 | (47) |
| 58 | 359,10  | 358,99  | 72,16 | 72,14 | - | 126,50 | (16) |
| 59 | 3,14    | 313,68  | 68,10 | 68,12 | - | 240,35 | (37) |
| 60 | 1,63    | 182,28  | 45,9  | 45,14 | - | 134,01 | (37) |
| 61 | 547,27  | 338,07  | 84,39 | 70,42 | - | 415,11 | (40) |
| 62 | 366,31  | 382,89  | 68,02 | 73,88 | - | 247,76 | (40) |
| 63 | 822,71  | 666,52  | 72,14 | 85,00 | - | 334,20 | (48) |
| 64 | 344,90  | 344,90  | 71,00 | 71,01 | - | 282,44 | (38) |
| 65 | 243,16  | 123,31  | 37,31 | 18,91 | - | 143,20 | (26) |
| 66 | -       | 1666,47 | -     | 94,00 | - | 607,11 | (45) |
| 67 | 688,47  | 417,91  | 80,08 | 76,07 | - | 227,86 | (34) |
| 68 | 511,55  | 310,19  | 73,17 | 67,76 | - | 186,36 | (34) |
| 69 | 360,59  | 1923,96 | 72,23 | 94,80 | - | 171,85 | (44) |

$B\%_{\text{brainIN/IV}}$  - Comparative brain bioavailability (IN vs IV); DTE - Drug targeting efficiency; DTP - Direct transport percentage.

Anexo VI – Tabela resumo de dados e respectivas formulações utilizados para análise de administração IN sob a forma de solução.

Os valores de DTE%, DTP% e  $B\%_{\text{brainIN/IV}}$  apresentados foram recalculados. As referências têm correspondência na lista de referências bibliográficas do Capítulo III.

| Formulação | DTE%    | DTP%  | $B\%_{\text{brainIN/IV}}$ | Referência |
|------------|---------|-------|---------------------------|------------|
| A          | 256,02  | 60,94 | 74,37                     | (28)       |
| B          | 109,71  | 8,85  | 60,62                     | (22)       |
| C          | 237,46  | 57,89 | 75,8                      | (30)       |
| D          | 185,27  | 46,02 | 56,76                     | (32)       |
| E          | 560,40  | 82,16 | 176,75                    | (25)       |
| F          | 1372,11 | 92,71 | 75,44                     | (17)       |
| G          | 316,91  | 68,45 | 211,03                    | (12)       |
| H          | 120,84  | 17,24 | 13,29                     | (35)       |
| I          | 125,32  | 20,21 | 105,30                    | (19)       |
| J          | 487,18  | 79,47 | 51,43                     | (36)       |
| K          | 1320,53 | 92,43 | 187,69                    | (27)       |
| L          | 423,44  | 76,38 | 198,26                    | (13)       |
| M          | 272,01  | 63,24 | 43,75                     | (33)       |
| N          | 207,23  | 51,74 | 131,98                    | (39)       |
| O          | 548,43  | 81,77 | 50,59                     | (31)       |
| P          | 130,67  | 23,47 | 80,45                     | (24)       |
| Q          | 278,84  | 64,14 | 50,67                     | (21)       |
| R          | 191,34  | 47,74 | 50,44                     | (20)       |
| S          | 139,30  | 28,21 | 43,76                     | (29)       |
| T          | 296,04  | 66,22 | 33,67                     | (18)       |
| U          | 177,54  | 43,67 | 79,30                     | (41)       |
| V          | 116,22  | 13,96 | 138,37                    | (42)       |
| W          | 236,35  | 57,69 | 89,57                     | (43)       |
| X          | 220,93  | 54,74 | 77,31                     | (43)       |
| Y          | 156,70  | 36,18 | 62,43                     | (37)       |
| Z          | 474,01  | 78,90 | 161,72                    | (40)       |
| AA         | 822,71  | 87,85 | 209,64                    | (48)       |
| AB         | 65,24   | 53,29 | 12,25                     | (26)       |
| AC         | 1927,71 | 94,81 | 89,41                     | (44)       |

$B\%_{\text{brainIN/IV}}$  - Comparative brain bioavailability (IN vs IV); DTE - Drug targeting efficiency; DTP - Direct transport percentage.

Anexo VII – Tabela resumo de dados de Formulações Mucoadesivas e Formulações Não Mucoadesivas.

São apresentados os respectivos valores de viscosidade e razão entre as mesmas, razão dos parâmetros de avaliação da eficiência do direcionamento e acumulação no cérebro, e respectivas referências, com correspondência da lista de referências bibliográficas do Capítulo III.

| Formulação | Agente Mucoadesivo | Viscosidade (cP) | Razão Viscosidade (FM/FNM) | Razão DTE% (FM/FNM) | Razão DTP% (FM/FNM) | Razão B% <sub>brain</sub> (FM/FNM) | Referência |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
|------------|--------------------|------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------------|------------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|--------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|-------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|-------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|-------|----|---------------|--------|------|------|------|------|------|----|--|-------|----|-----------|--------|------|------|------|------|------|----|--|-------|----|-----------|--------|------|------|------|------|------|----|--|-------|----|----------|--------|------|------|------|
| 2          | Quitosano          | 38,50            | 2,20                       | 1,19                | 1,06                | 2,71                               | (28)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 3          |                    | 17,50            |                            |                     |                     |                                    |            | 4  | Policarbófilo | 201,00 | 1,08 | 1,28 | 1,25 | 1,69 | (22) | 5  |  | 186,00 | 6  | Policarbófilo | 93,00  | 1,24 | 1,27 | 1,07 | 2,09 | (30) | 7  |  | 75,00  | 8  | Policarbófilo | 96,00  | 1,25 | 1,22 | 1,11 | 1,71 | (32) | 9  |  | 77,00  | 10 | Quitosano     | -      | -    | 3,52 | 1,09 | 2,35 | (25) | 11 |  | -      | 16 | Quitosano     | 343,00 | 1,20 | 1,25 | 1,03 | 2,33 | (35) | 18 |  | 286,90 | 17 | Quitosano     | 350,00 | 1,22 | 1,11 | 1,02 | 1,66 | (35) | 18 |  | 286,90 | 26 | Carbopol      | 25,80  | 3,34 | 1,08 | 1,01 | 1,23 | (36) | 27 |  | 7,73   | 28 | Quitosano     | 287,20 | 1,17 | 2,94 | 1,13 | 1,53 | (27) | 29 |  | 246,20 | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -     | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -     | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -     | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -     | 59 | Quitosano | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -     | 61 | Quitosano | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22  | 67 | Carbopol | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 |
| 4          | Policarbófilo      | 201,00           | 1,08                       | 1,28                | 1,25                | 1,69                               | (22)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 5          |                    | 186,00           |                            |                     |                     |                                    |            | 6  | Policarbófilo | 93,00  | 1,24 | 1,27 | 1,07 | 2,09 | (30) | 7  |  | 75,00  | 8  | Policarbófilo | 96,00  | 1,25 | 1,22 | 1,11 | 1,71 | (32) | 9  |  | 77,00  | 10 | Quitosano     | -      | -    | 3,52 | 1,09 | 2,35 | (25) | 11 |  | -      | 16 | Quitosano     | 343,00 | 1,20 | 1,25 | 1,03 | 2,33 | (35) | 18 |  | 286,90 | 17 | Quitosano     | 350,00 | 1,22 | 1,11 | 1,02 | 1,66 | (35) | 18 |  | 286,90 | 26 | Carbopol      | 25,80  | 3,34 | 1,08 | 1,01 | 1,23 | (36) | 27 |  | 7,73   | 28 | Quitosano     | 287,20 | 1,17 | 2,94 | 1,13 | 1,53 | (27) | 29 |  | 246,20 | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -     | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -     | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -     | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -     | 61 | Quitosano | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22  | 67 | Carbopol  | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67 |    |          |        |      |      |      |
| 6          | Policarbófilo      | 93,00            | 1,24                       | 1,27                | 1,07                | 2,09                               | (30)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 7          |                    | 75,00            |                            |                     |                     |                                    |            | 8  | Policarbófilo | 96,00  | 1,25 | 1,22 | 1,11 | 1,71 | (32) | 9  |  | 77,00  | 10 | Quitosano     | -      | -    | 3,52 | 1,09 | 2,35 | (25) | 11 |  | -      | 16 | Quitosano     | 343,00 | 1,20 | 1,25 | 1,03 | 2,33 | (35) | 18 |  | 286,90 | 17 | Quitosano     | 350,00 | 1,22 | 1,11 | 1,02 | 1,66 | (35) | 18 |  | 286,90 | 26 | Carbopol      | 25,80  | 3,34 | 1,08 | 1,01 | 1,23 | (36) | 27 |  | 7,73   | 28 | Quitosano     | 287,20 | 1,17 | 2,94 | 1,13 | 1,53 | (27) | 29 |  | 246,20 | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -     | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -     | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -     | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22  | 67 | Carbopol  | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67 |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 8          | Policarbófilo      | 96,00            | 1,25                       | 1,22                | 1,11                | 1,71                               | (32)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 9          |                    | 77,00            |                            |                     |                     |                                    |            | 10 | Quitosano     | -      | -    | 3,52 | 1,09 | 2,35 | (25) | 11 |  | -      | 16 | Quitosano     | 343,00 | 1,20 | 1,25 | 1,03 | 2,33 | (35) | 18 |  | 286,90 | 17 | Quitosano     | 350,00 | 1,22 | 1,11 | 1,02 | 1,66 | (35) | 18 |  | 286,90 | 26 | Carbopol      | 25,80  | 3,34 | 1,08 | 1,01 | 1,23 | (36) | 27 |  | 7,73   | 28 | Quitosano     | 287,20 | 1,17 | 2,94 | 1,13 | 1,53 | (27) | 29 |  | 246,20 | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -     | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -     | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22  | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67 |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 10         | Quitosano          | -                | -                          | 3,52                | 1,09                | 2,35                               | (25)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 11         |                    | -                |                            |                     |                     |                                    |            | 16 | Quitosano     | 343,00 | 1,20 | 1,25 | 1,03 | 2,33 | (35) | 18 |  | 286,90 | 17 | Quitosano     | 350,00 | 1,22 | 1,11 | 1,02 | 1,66 | (35) | 18 |  | 286,90 | 26 | Carbopol      | 25,80  | 3,34 | 1,08 | 1,01 | 1,23 | (36) | 27 |  | 7,73   | 28 | Quitosano     | 287,20 | 1,17 | 2,94 | 1,13 | 1,53 | (27) | 29 |  | 246,20 | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -     | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22  | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67 |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 16         | Quitosano          | 343,00           | 1,20                       | 1,25                | 1,03                | 2,33                               | (35)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 18         |                    | 286,90           |                            |                     |                     |                                    |            | 17 | Quitosano     | 350,00 | 1,22 | 1,11 | 1,02 | 1,66 | (35) | 18 |  | 286,90 | 26 | Carbopol      | 25,80  | 3,34 | 1,08 | 1,01 | 1,23 | (36) | 27 |  | 7,73   | 28 | Quitosano     | 287,20 | 1,17 | 2,94 | 1,13 | 1,53 | (27) | 29 |  | 246,20 | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22  | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67 |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 17         | Quitosano          | 350,00           | 1,22                       | 1,11                | 1,02                | 1,66                               | (35)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 18         |                    | 286,90           |                            |                     |                     |                                    |            | 26 | Carbopol      | 25,80  | 3,34 | 1,08 | 1,01 | 1,23 | (36) | 27 |  | 7,73   | 28 | Quitosano     | 287,20 | 1,17 | 2,94 | 1,13 | 1,53 | (27) | 29 |  | 246,20 | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67 |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 26         | Carbopol           | 25,80            | 3,34                       | 1,08                | 1,01                | 1,23                               | (36)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 27         |                    | 7,73             |                            |                     |                     |                                    |            | 28 | Quitosano     | 287,20 | 1,17 | 2,94 | 1,13 | 1,53 | (27) | 29 |  | 246,20 | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 28         | Quitosano          | 287,20           | 1,17                       | 2,94                | 1,13                | 1,53                               | (27)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 29         |                    | 246,20           |                            |                     |                     |                                    |            | 31 | Quitosano     | 244,00 | 1,06 | 2,01 | 1,36 | 2,24 | (33) | 32 |  | 231,00 | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 31         | Quitosano          | 244,00           | 1,06                       | 2,01                | 1,36                | 2,24                               | (33)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 32         |                    | 231,00           |                            |                     |                     |                                    |            | 33 | Carbopol      | -      | -    | 1,22 | 1,13 | 1,31 | (39) | 34 |  | -      | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 33         | Carbopol           | -                | -                          | 1,22                | 1,13                | 1,31                               | (39)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 34         |                    | -                |                            |                     |                     |                                    |            | 35 | Quitosano     | 119,00 | 1,06 | 1,12 | 1,02 | 1,49 | (31) | 36 |  | 112,00 | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 35         | Quitosano          | 119,00           | 1,06                       | 1,12                | 1,02                | 1,49                               | (31)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 36         |                    | 112,00           |                            |                     |                     |                                    |            | 37 | Policarbófilo | -      | -    | 1,41 | 2,15 | 1,90 | (24) | 38 |  | -      | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 37         | Policarbófilo      | -                | -                          | 1,41                | 2,15                | 1,90                               | (24)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 38         |                    | -                |                            |                     |                     |                                    |            | 39 | Policarbófilo | -      | -    | 1,10 | 1,13 | 1,22 | (21) | 40 |  | -      | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 39         | Policarbófilo      | -                | -                          | 1,10                | 1,13                | 1,22                               | (21)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 40         |                    | -                |                            |                     |                     |                                    |            | 41 | Policarbófilo | -      | -    | 0,82 | 0,92 | 0,85 | (21) | 42 |  | -      | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 41         | Policarbófilo      | -                | -                          | 0,82                | 0,92                | 0,85                               | (21)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 42         |                    | -                |                            |                     |                     |                                    |            | 43 | Policarbófilo | -      | -    | 2,09 | 1,33 | 2,69 | (20) | 44 |  | -      | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 43         | Policarbófilo      | -                | -                          | 2,09                | 1,33                | 2,69                               | (20)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 44         |                    | -                |                            |                     |                     |                                    |            | 59 | Quitosano     | -      | -    | 1,72 | 1,51 | 1,79 | (37) | 60 |  | -      | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 59         | Quitosano          | -                | -                          | 1,72                | 1,51                | 1,79                               | (37)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 60         |                    | -                |                            |                     |                     |                                    |            | 61 | Quitosano     | 15,41  | 1,67 | 0,88 | 0,95 | 1,68 | (40) | 62 |  | 9,22   | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 61         | Quitosano          | 15,41            | 1,67                       | 0,88                | 0,95                | 1,68                               | (40)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 62         |                    | 9,22             |                            |                     |                     |                                    |            | 67 | Carbopol      | 235,00 | 2,56 | 1,35 | 1,12 | 1,22 | (34) | 68 |  | 91,67  |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 67         | Carbopol           | 235,00           | 2,56                       | 1,35                | 1,12                | 1,22                               | (34)       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |
| 68         |                    | 91,67            |                            |                     |                     |                                    |            |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |        |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |               |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |           |        |      |      |      |      |      |    |  |       |    |          |        |      |      |      |

B%<sub>brain</sub>IN/IV - Comparative brain bioavailability (IN vs IV); DTE - Drug targeting efficiency; DTP - Direct transport percentage; FM – Formulação Mucoadesiva; FNM – Formulação Não Mucoadesiva.