



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Desenvolvimentos na administração intranasal de
antipsicóticos: aspetos farmacêuticos,
farmacocinéticos e farmacodinâmicos**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Rui Pedro da Silva Santos

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves
Coorientador: Prof^a. Doutora Adriana Santos

Covilhã, junho de 2015

“Ever tried.

Ever failed.

No matter.

Try again.

Fail again.

Fail better.”

Samuel Beckett

Agradecimentos

Começo por agradecer à Universidade da Beira Interior e à Covilhã por me terem recebido de braços abertos, mudando a minha vida ao fazer-me crescer, pessoal e academicamente.

Ao meu orientador, Professor Doutor Gilberto Alves por me ter cultivado o interesse pela investigação desde cedo no meu percurso académico. Agradeço-lhe também pelo apoio que me forneceu durante a realização do meu projeto de investigação e pela compreensão que teve em aceitar as minhas dúvidas e os momentos mais difíceis.

Agradeço ainda à minha coorientadora, Professora Doutora Adriana Santos, pois, além de ter sido uma fonte de informação inquestionável, soube manter-me calmo mesmo nos momentos mais difíceis deste meu projeto de investigação.

Porque a minha formação académica nunca teria ficado completa sem o meu estágio curricular, tenho de agradecer a toda a equipa da Farmácia Ferraz, porque me recebeu e guiou ao longo dos últimos meses. Mais que tudo, agradeço à Dra. Mabela Ferraz, porque me mostrou que o amor pela nossa profissão, se quisermos, é eterno.

Agradeço aos meus amigos, novos e velhos, que me viram crescer e que me ajudaram sempre que precisei, estando ao meu lado nos bons e maus momentos, sempre a criar mais memórias. Obrigado pela vossa amizade.

Por último, resta-me agradecer à minha família. Sem vocês, pai, mãe, irmão, avó e cunhada, este percurso não se teria realizado. Um muito obrigado a todos.

Resumo

Este documento divide-se em dois capítulos. No primeiro capítulo, descreve-se um projeto de investigação intitulado “Desenvolvimentos na administração intranasal de antipsicóticos: aspetos farmacêuticos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos”. O segundo capítulo é dedicado à descrição da experiência profissionalizante realizada em farmácia comunitária.

As doenças do foro da esquizofrenia e outras doenças psicóticas afetam milhões de pessoas em todo o mundo, levando a uma procura incessante de novas e melhores alternativas terapêuticas. A via intranasal para administração de fármacos que atuam no cérebro tem sido bastante explorada, para melhorar os parâmetros farmacocinéticos destes fármacos. Estas investigações são motivadas por vários fatores, nomeadamente, a conexão existente entre a cavidade nasal e o cérebro, a capacidade de evitar o metabolismo de primeira passagem e a facilidade de autoadministração, melhorando a *compliance* dos pacientes. Por via intranasal, os fármacos podem chegar ao cérebro pela via sistémica, pela via do nervo olfativo ou pela via do nervo trigeminal. Neste sentido, neste trabalho revêem-se os vários sistemas de administração intranasal de fármacos antipsicóticos que foram desenvolvidos. Estes sistemas incluem: micelas, transferossomas, nanoemulsões, microemulsões e nanopartículas. Para além disso, descrevem-se os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos obtidos com cada formulação, sempre que disponíveis, procurando, sempre que possível, comparar as várias formulações.

No segundo capítulo estão descritas as atividades que realizei no decurso do meu estágio em farmácia comunitária, de janeiro a junho de 2015, sempre contextualizadas com a legislação portuguesa e baseada nas boas práticas em farmácia comunitária.

Palavras-chave

Antipsicóticos; Intranasal; Farmacocinética; Farmacodinâmica; Farmácia Comunitária.

Abstract

This document is divided in two chapters. The first chapter is dedicated to a project entitled “Developments in the intranasal administration of antipsychotics: pharmaceutical, pharmacokinetics and pharmacodynamics aspects”. The second chapter describes the internship developed in community pharmacy.

Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders affect millions of people around the globe, leading to an incessant need to develop new and better therapeutic alternatives. The intranasal route has been widely explored as a means to improve the pharmacokinetics parameters of brain-acting drugs. These investigations are motivated by various factors, namely, the existing connection between the nasal cavity and the brain, the capacity of bypassing first-pass metabolism and the possibility of self-administration of these drugs, thus improving patients’ compliance. Drugs can get to the brain following intranasal administration by the systemic route, the olfactory nerve route and the trigeminal nerve route. As such, in this project several intranasal antipsychotic drug systems are reviewed. These systems include: micelles, transfersomes, nanoemulsions, microemulsions and nanoparticles. Furthermore, if available, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of these systems are also described for each of the formulations.

Described in the second chapter are the activities developed during my internship in community pharmacy. This internship occurred from January to June 2015. These activities are always contextualized with the Portuguese law and are based on the good community pharmacy practice.

Keywords

Antipsychotics; Intranasal; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Community pharmacy.

Índice

Capítulo 1 - Antipsicóticos intranasais: Formulações, caracterização, propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas	1
1.1 Introdução	1
1.2 Entrega de fármacos ao cérebro por via intranasal: considerações anatômicas e fisiológicas	5
1.3 Formulação intranasal de fármacos antipsicóticos - aspetos farmacêuticos e toxicidade	7
1.3.1. Micelas	9
1.3.2. Transferossomas	10
1.3.3. Nanoemulsões mucoadesivas	11
1.3.4. Microemulsões mucoadesivas	12
1.3.5. Nanopartículas lipídicas sólidas	13
1.3.6. Nanopartículas mucoadesivas	13
1.3.7. Nanopartículas de ácido poli-(lático-co-glicólico)	14
1.4 Formulação intranasal de fármacos antipsicóticos - aspetos farmacocinéticos e farmacodinâmicos	15
1.5 Conclusão e perspectivas futuras	24
1.6. Bibliografia - Parte 1	26
Capítulo 2 - Farmácia Comunitária	33
2.1. Introdução	33
2.2. Organização da Farmácia	34
2.2.1. Espaço físico	34
2.2.2. Horário de trabalho	35
2.2.3. Recursos humanos	35
2.2.4. Aplicação informática	37
2.2.5. Realização de tarefas sem apoio informático	38
2.2.6. Legislação aplicável ao quotidiano da farmácia comunitária	38
2.3. Informação e documentação científica	39
2.3.1. Centros de documentação e informação	40
2.4. Medicamentos e outros produtos de saúde encontrados na farmácia	41
2.4.1. Definição de medicamento	41
2.4.2. Medicamentos psicotrópicos e medicamentos estupefacientes	41
2.4.3. Preparados officinais e fórmulas magistrais	42
2.4.4. Outros produtos encontrados na farmácia Ferraz	42

2.4.5. Verificação, com e sem a utilização da aplicação informática, da existência de qualquer medicamento ou produto de saúde e sua localização nas instalações da farmácia	43
2.5. Aprovisionamento e Armazenamento	44
2.5.1. Critérios de aquisição e fornecedores	44
2.5.2. Verificação do estado da encomenda	45
2.5.3. Receção de encomendas	45
2.5.4. Aplicação das margens legais de comercialização na marcação dos preços	47
2.5.5. Notas de devolução	47
2.5.6. Armazenamento	47
2.5.7. Controlo dos prazos de validade	48
2.6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	49
2.6.1. Princípios éticos	49
2.6.2. Postura e comunicação com o utente	49
2.6.3. Farmacovigilância	50
2.6.4. VALORMED	50
2.7. Dispensa de medicamentos	51
2.7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica	51
2.7.2. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	53
2.7.3. Dispensa de produtos ao abrigo de protocolos	54
2.7.4. Comparticipações	54
2.7.5. Vendas suspensas	54
2.8. Automedicação	55
2.8.1. Quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos	55
2.8.2. Benefícios e riscos da automedicação. Prevenção dos riscos.	55
2.8.3. Indicação de um MNSRM - exemplos	56
2.9. Aconselhamento de outros produtos de saúde	58
2.9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	58
2.9.2. Produtos para alimentação especial e dietéticos	59
2.9.3. Produtos dietéticos infantis	60
2.9.4. Fitoterapia e suplementos alimentares	61
2.9.5. Medicamentos homeopáticos	61
2.9.6. Medicamentos de uso veterinário	62
2.9.7. Dispositivos médicos	63
2.10. Prestação de outros cuidados de saúde na farmácia	64
2.10.1. Medição da Pressão Arterial	64
2.10.2. Medição dos parâmetros antropométricos	65
2.10.3. Medição dos parâmetros bioquímicos	66
2.10.4. Administração de vacinas	67

2.11. Preparação de medicamentos	68
2.11.1. Preparação de medicamentos manipulados	68
2.11.2. Material de laboratório obrigatório	69
2.11.3. Matérias-Primas	70
2.12. Contabilidade e gestão	71
2.12.1. Conferência de receituário	71
2.13. Conclusão	72
2.14. Bibliografia - Parte 2	73

Lista de Figuras

Figura 1 - Administração intranasal de fármacos: vias de transporte até ao cérebro.

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fármacos antipsicóticos comercializados em Portugal e respetivas vias de administração.

Tabela 2 - Formulações intranasais de fármacos antipsicóticos: composição e métodos usados na sua preparação.

Tabela 3 - Caracterização das formulações de antipsicóticos intranasais.

Tabela 4 - Surfactantes usados no desenvolvimento de transferossomas.

Tabela 5 - Razões [cérebro]/[sangue] de formulações administradas por via intranasal.

Tabela 6 - Características farmacocinéticas das formulações em estudo.

Tabela 7 - Resultados do teste da pata para algumas formulações em estudo.

Tabela 8 - Resultados da avaliação da atividade locomotora.

Lista de Acrónimos

[cérebro]/[sangue]	Razão entre a concentração de fármaco no cérebro e a concentração de fármaco no sangue.
CIM	Centro de informação do medicamento da Ordem dos Farmacêuticos
$C_{máx}$	Concentração máxima
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DTP%	Percentagem de fármaco que após administração intranasal é diretamente transportado ao cérebro
EHL	Equilíbrio hidrofílico-lipofílico
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
NLS	Nanopartículas lipídicas sólidas
OMS	Organização Mundial de Saúde
SNC	Sistema nervoso central
$T_{máx}$	Tempo para atingir a concentração máxima
TRT	Tempo de retração da pata traseira
TRD	Tempo de retração da pata dianteira

Capítulo 1 - Desenvolvimentos na administração intranasal de antipsicóticos: aspetos farmacêuticos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos

1.1. Introdução

As doenças do espectro da esquizofrenia e outras doenças psicóticas são caracterizadas por alucinações, discurso e/ou pensamento desorganizado, comportamento motor anormal ou desorganizado, sintomas negativos e delírios [1,2]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2013, a esquizofrenia afetava mais de 21 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma doença que afeta a performance académica e profissional dos doentes. Pensa-se que é causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (incluindo infeções, problemas no parto e malnutrição durante a gravidez e na infância) [2].

Nos últimos anos, tem havido uma marcada melhoria nos fármacos usados no tratamento de doenças do sistema nervoso central (SNC) devido a um maior conhecimento da sua etiologia [3]. Em termos de terapia farmacológica dirigida aos distúrbios psicóticos, nomeadamente da esquizofrenia e dos sintomas positivos que a caracterizam em fases do seu decurso, os fármacos maioritariamente utilizados pertencem ao grupo dos antipsicóticos, podendo estes ser divididos em típicos ou atípicos. Os antipsicóticos típicos atuam por bloqueio dos recetores dopaminérgicos D_2 presentes no corpo estriado. Por sua vez, os antipsicóticos atípicos atuam em vários recetores, por exemplo, nos recetores dopaminérgicos D_2 e nos recetores serotoninérgicos $5-HT_{2A}$, ocupando os recetores dopaminérgicos D_2 apenas temporariamente [4]. Os antipsicóticos atípicos são, normalmente mais efetivos que os antipsicóticos típicos, especialmente a nível dos sintomas depressivos, negativos e cognitivos [5].

Na Tabela 1 pode verificar-se que, em vinte e quatro princípios ativos de antipsicóticos comercializados atualmente em Portugal, apenas um não é administrado por via oral ou por via injetável - a loxapina (Adasuve©) [6]. Este fármaco é administrado como pó para inalação; tem um mecanismo rápido, eficiente e bem tolerado [7]. Como também se pode observar, nenhum desses fármacos é de administração por via intranasal.

Tabela 1 Fármacos antipsicóticos comercializados em Portugal e respetivas vias de administração [6].

Fármaco	Via de administração
Amissulprida	Oral
Aripiprazol	Oral; Injetável
Asenapina	Oral
Ciamenazina	Oral
Cloropromazina	Oral; Injetável
Clozapina	Oral
Droperidol	Injetável
Flufenazina	Injetável
Flupentixol	Injetável
Haloperidol	Oral; Injetável
Levomepromazina	Oral; Injetável
Loxapina	Inalatória
Lurasidona	Oral
Melperona	Oral
Olanzapina	Oral; Injetável
Paliperidona	Oral; Injetável
Pimozida	Oral
Quetiapina	Oral
Risperidona	Oral; Injetável
Sulpirida	Oral
Tetrabenazina	Oral
Tiaprida	Oral; Injetável
Ziprasidona	Oral; Injetável
Zotepina	Oral
Zuclopentixol	Injetável

A administração de fármacos por via intranasal esteve, durante muitos anos, associada quase exclusivamente ao tratamento tópico de afeções nasais locais [8,9]. Todavia, ao longo dos últimos anos, a administração de fármacos por via intranasal tornou-se numa área de grande interesse para a entrega de fármacos destinados a exercerem ação sistémica [10] e para a entrega de fármacos diretamente ao SNC [11]. Como vantagem, os fármacos administrados por via intranasal evitam metabolização prematura (metabolismo hepático de primeira passagem, por exemplo) [3,9-21]. Assim, a via intranasal permite contrariar esse efeito, o que pode levar a uma redução potencial da dose a administrar e, potencialmente, dos efeitos adversos induzidos a nível sistémico.

O cérebro possui vários mecanismos que o protegem não apenas de substâncias tóxicas mas que também impedem ou dificultam o acesso de moléculas com interesse terapêutico [22]. Um obstáculo particular, diretamente relacionado com o tratamento de doenças do SNC é a

passagem da barreira hematoencefálica. Este facto tem conduzido a uma investigação crescente de sistemas de entrega de fármacos que consigam contornar esta barreira de modo a que concentrações mais elevadas cheguem ao local de ação, melhorando assim a biodisponibilidade cerebral de certos fármacos [3,23].

Outras vantagens desta via de administração passam por esta ser um método prático, não-invasivo, permitindo aos doentes a autoadministração. De uma forma geral, isto permite melhorar a *compliance*, especialmente em comparação com a administração de fármacos por via injetável, ao mesmo tempo que se garante um início rápido da ação terapêutica [9,16-18]. Esta ação rápida está relacionada com a alta vascularização da camada epitelial da cavidade nasal, com a sua larga área de absorção relativamente ao pequeno volume da cavidade nasal [19] e com a sua membrana basal endotelial porosa [14].

No que respeita à administração intranasal, uma limitação clara é a *clearance* mucociliar nasal. Este mecanismo particular contribui para uma redução do período de contacto entre as moléculas de fármaco administradas e a mucosa nasal, podendo limitar a sua absorção [9,14,18,20]. O mecanismo da *clearance* mucociliar nasal resulta do transporte de muco para a região posterior do nariz, propulsionando-o para a faringe onde é deglutido ou expetorado [24]. Com o intuito de ultrapassar esta barreira funcional têm vindo a ser desenvolvidas formulações farmacêuticas melhoradas para administração nasal, possuindo particularmente características mucoadesivas. A mucoadesão é definida como a ligação de um polímero à camada mucina de uma mucosa (nasal, por exemplo) [25]. Este tipo de considerações farmacêuticas são determinantes para o desenvolvimento de formulações para administração intranasal, pois formulações líquidas ou em pó que não sejam suficientemente mucoadesivas têm um tempo de meia-vida de apenas 15-20 minutos antes de serem eliminadas [26]. Além disso, o volume de administração também é restrito, cerca de 150 µL por narina, o que pode condicionar a dose a administrar [10,27].

Deste modo, é necessário atender a certos requisitos para que o fármaco seja devidamente entregue ao cérebro. O desenho da formulação deve permitir que a *clearance* mucociliar seja evitada durante tempo suficiente de forma a aumentar o tempo de residência na cavidade nasal. A formulação também deve permitir um rápido transporte através da mucosa nasal [22,28,29].

Outras propriedades repetidamente indicadas como ideais num fármaco que seja administrado por via nasal são: baixo peso molecular, potência elevada (dose menor que 20 mg), solubilidade aquosa que permita a administração da dose necessária em 0,1 ml de *spray* (neste caso em concreto) e lipofilicidade suficiente para atravessar barreiras biológicas [30]. A formulação deve ainda ter um pH compreendido entre 4,5-6,5 de forma a evitar a irritação da mucosa nasal [9].

Nos últimos anos, a administração intranasal para transporte direto de fármacos ao cérebro tem sido alvo de muitos trabalhos de investigação, nomeadamente para fármacos antiepiléticos [31-33], depressores do SNC [34-37], agentes quelantes [38], fármacos usados na demência [39], antiparkinsonianos [40-42], fármacos usados no tratamento da doença de Alzheimer [43-45], antidepressivos [46], antieméticos [47,48], antivirais [49], antitumorais [50] e antipsicóticos [16,21-23,27-29,51-53]

Vários tipos de sistemas farmacêuticos foram já estudados para a incorporação de antipsicóticos para administração nasal. Estes sistemas incluem: nanopartículas [23,51], nanoemulsões [13,25,26], micropartículas [21], transferossomas [52] e microemulsões [27,53]. Todos estes possuem vantagens e desvantagens, as quais serão discutidas mais adiante neste trabalho.

Ainda que existam revisões sobre as perspetivas anatómicas e fisiológicas da administração intranasal de fármacos que atuam sistemicamente, o objetivo deste trabalho foca-se nas várias estratégias que foram tentadas a nível de formulação para obter melhorias na biodisponibilidade cerebral de fármacos com ação antipsicótica.

Assim sendo, numa primeira parte serão discutidas as características farmacêuticas das formulações que têm vindo a ser investigadas para a entrega nasal de antipsicóticos, numa segunda fase será abordada a performance das referidas formulações em termos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e, por fim, será feita uma integração geral, na medida do possível, dos resultados obtidos.

Devido ao facto de as várias formulações serem, na sua essência, diferentes, e terem sido desenvolvidas por diferentes grupos de investigação, nem sempre será possível comparar todos os parâmetros obtidos uma vez que os vários autores se focam em parâmetros distintos.

1.2. Entrega de fármacos ao cérebro por via intranasal: considerações anatómicas e fisiológicas

A barreira hematoencefálica é, certamente, o principal obstáculo a ultrapassar para os fármacos que têm como órgão alvo de ação o cérebro. Desde logo, para fármacos mais hidrossolúveis a difusão passiva transcelular é limitada. Entre os mecanismos alternativos de transporte pode destacar-se a difusão passiva paracelular e alguns mecanismos específicos de transporte ativo. Embora a difusão passiva paracelular seja, em geral, um processo de transporte característico para moléculas hidrossolúveis de baixo peso molecular, as células endoteliais dos capilares que formam a barreira hematoencefálica estão de tal forma justapostas que as junções intercelulares são extremamente apertadas e limitam este tipo de transporte. Por outro lado, as moléculas mais lipofílicas, capazes de serem transportadas por difusão passiva transcelular, são, muitas vezes, impedidas de alcançarem concentrações adequadas no cérebro pelo facto de poderem ser substratos para transportadores de efluxo (glicoproteína-P, por exemplo) [54].

Aparentemente, uma das vantagens reclamadas para a via nasal, é a possibilidade de os fármacos poderem chegar diretamente ao cérebro mediante administração intranasal, circunscrevendo a barreira hematoencefálica, por diversas vias, nomeadamente a via trigeminal e a via olfativa [31,55,56], em poucos minutos [9].

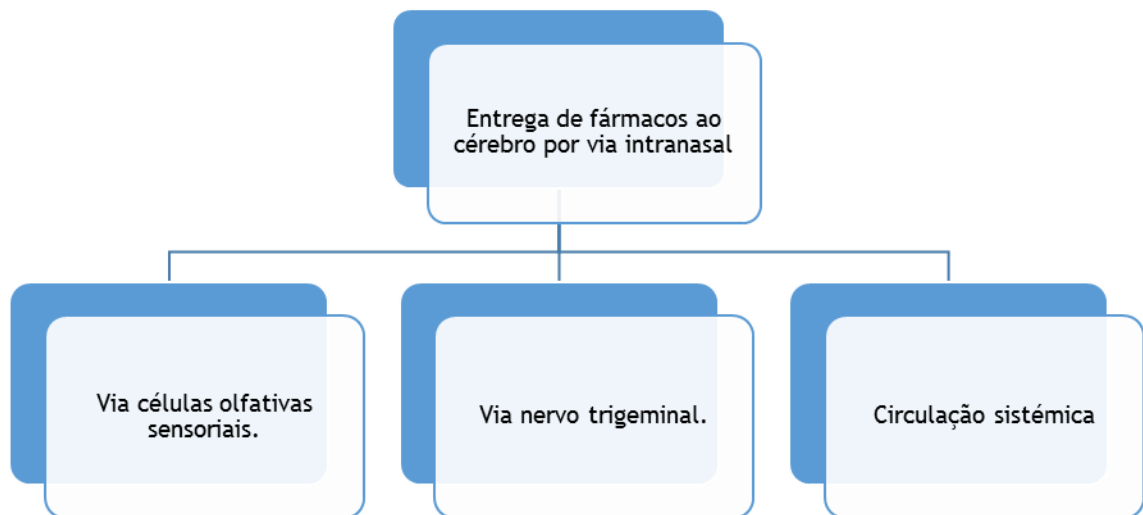


Figura 1 Administração intranasal de fármacos: vias de transporte até ao cérebro.

O transporte de moléculas da cavidade nasal para o cérebro através das células olfativas sensoriais pode ocorrer intracelularmente e/ou extracelularmente [54]. A via intracelular começa com uma endocitose mediada por recetores que se encontram nas células olfativas da mucosa nasal. Os fármacos sofrem transcitose pelos fascículos destas células até ao bulbo

olfativo; aqui, saem das células por excitose, atravessam a fenda sináptica e são captados pelas dendrites das células mitrais migrando depois pelo cérebro até alcançarem o corpo estriado, local onde atuam a maioria dos antipsicóticos [3]. Esta via intracelular de transporte é bastante lenta [54].

Por outro lado, os fármacos também se podem difundir pelo meio extracelular das células olfativas e serem transportados, por meio de movimentos celulares e de propagação de potenciais de ação, até ao bulbo olfativo. Este é o método mais rápido pelos quais os fármacos podem entrar diretamente no cérebro (demora apenas minutos) [54].

Os fármacos também podem ser transportados através dos neurónios trigeminais, evitando também a barreira hematoencefálica [16,23,51,52]. Alguns ramos do nervo trigeminal enervam a cavidade nasal humana. Após atravessarem o epitélio olfativo e respiratório, é possível, através de mecanismos intracelulares e extracelulares, que um fármaco chegue ao cérebro via nervo trigeminal [54].

Ainda que tenham de atravessar a barreira hematoencefálica, é possível que os fármacos entrem na circulação sistémica e que depois passem a barreira hematoencefálica antes de chegar ao cérebro [51,52]. Esta via envolve a passagem de diversas barreiras fisiológicas: a camada de muco, a membrana epitelial e a barreira juncional [54]. Como a travessia de membranas envolve transporte transcelular, esta via é a mais favorável aos fármacos mais lipofílicos e com tamanhos inferiores a 1000 Da [52].

1.3. Formulação intranasal de fármacos antipsicóticos: aspetos farmacêuticos e toxicidade

Ao longo dos últimos anos têm sido desenvolvidas múltiplas formulações de forma a encontrar melhores alternativas para a administração de fármacos antipsicóticos. Nesta secção são descritas as formulações investigadas com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade cerebral de fármacos antipsicóticos administrados por via intranasal. Por outro lado, estão também sumariadas as características destas formulações. Por fim, sempre que mencionado na literatura, a toxicidade potencial das formulações é também salientada. A fim de sumariar a informação relevante, na Tabela 2 está indicada a constituição das diversas formulações, o método pelo qual foram desenvolvidas e alguns aspetos que possam ser considerados mais importantes. Mais adiante, na Tabela 3 são apresentadas informações mais específicas referente a outros aspetos farmacêuticos (e.g., parâmetros considerados na caracterização das formulações, adiante explicados).

Tabela 2 Formulações intranasais de fármacos antipsicóticos: composição e métodos usados na sua preparação.

Fármaco	Sistema de entrega	Composição	Método de Preparação	Ref.
Olanzapina	Micelas poliméricas mistas	Pluronic123:Pluronic121 (4:1)	Método de hidratação em camada fina	[12]
Haloperidol	Nanopartículas de PLGA	[(PEG, PLGA):Lectina] (1:9)	Evaporação do solvente	[3]
Olanzapina (6,25 mg)	Nanopartículas de PLGA	PLGA e Poloxamer 407	Nanoprecipitação	[23]
Risperidona	Nanopartículas lipídicas sólidas	Lípido: Compritol 888 ATO (1% v/v) Surfactante: Pluronic F127	Difusão do solvente/Evaporação do solvente	[51]
Olanzapina (20% w/w)	Nanopartículas de quitosano	Tripolifosfato Quitosano	Gelificação ionotrópica	[57]
Olanzapina	Transferossoma 1	Fosfolípido: L- α -fosfatidilcolina Surfactante: desoxicolato de sódio	Evaporação de camada fina	[52]
Olanzapina	Transferossoma 2	Fosfolípido: L- α -fosfatidilcolina Surfactante: Span [®] 60	Evaporação de camada fina	
Ziprasidona (20 mg/ml)	Nanoemulsão mucoadesiva	Capmul MCM: 15% Labrasol: 34,66% Transcutol: 17,33% Tampão fosfato pH 8,0: 33% Quitosano: 0,5%	Emulsificação espontânea	[16]
Risperidona	Nanoemulsão mucoadesiva	Capmul MCM: 8% Tween 80: 29,33% Transcutol/propilenoglicol (1:1): 14,66% Quitosano: 0,5% Água destilada: 48%	-	[28]
Olanzapina	Nanoemulsão mucoadesiva	Capmul MCM: 15% Tween 80: 35% Etanol/polietilenoglicol (1:1): 17,5% Quitosano: 0,5% Água destilada: 32,5%	-	[29]
Olanzapina (8 mg/ml)	Microemulsão mucoadesiva	Fase oleosa: ácido oleico 4% (w/w) [Mistura emulsificante: Óleo de ricínio polioxil-40-hidrogenado:polioxilglicerídeos de caprilcaproil (1:1) + Co-emulsificante: Éter monoetílico de dietilenoglicol] 32% Componente mucoadesivo: Policarbofil AA-1 (0,5%) Água 64%	Microemulsificação espontânea	[53]
Paliperidona (5 mg/ml)	Microemulsão mucoadesiva	Fase oleosa: Ácido oleico 4% [Mistura emulsificante: Óleo de ricínio polioxil-40-hidrogenado:polioxilglicerídeos de caprilcaproil (1:1) + Co-emulsificante: Éter monoetílico de dietilenoglicol] 30% Componente mucoadesivo: Policarbofil AA-1 0,5% Água 66%	Microemulsificação espontânea	[27]

Tabela 3 Caracterização das formulações de antipsicóticos intranasais.

Formulação	Fármaco	Tamanho (nm)	Índice de polidispersão	Potencial Zeta	EE (%)	Drug Loading (%)	Ref.
Micelas	Olanzapina	58,55	0,27		75,0	1,84	[12]
Nanopartículas de PLGA	Haloperidol	132	0,174	-14,4	73,2	0,85	[3]
Nanopartículas de PLGA	Olanzapina	91,2	0,12	-23,7	68,9	8,61	[23]
Nanopartículas lipídicas sólidas	Risperidona	148,1	0,15	25,4		59,7	[51]
Nanopartículas de Quitosano	Olanzapina a 20%	208			86,7	17,2	[57]
Transferossoma 1	Olanzapina	410	0,07		58,7		
Transferossoma 2	Olanzapina	380	0,08		56,3		[52]
Nanoemulsão mucoadesiva	Ziprasidona	145,2	0,19	-30,2			[16]
Nanoemulsão mucoadesiva	Risperidona	16,7	0,19	-9,2		98,9	[28]
Nanoemulsão mucoadesiva	Olanzapina	23,6	0,29	-5,5		97,96	[29]
Microemulsão mucoadesiva	Olanzapina	31,7	0,25	-42,2			[53]
Microemulsão mucoadesiva	Paliperidona	27,3	0,24	-38,7			[27]

EE: Eficiência de encapsulação

1.3.1. Micelas

Abdelbary et al. [12] desenvolveram micelas poliméricas mistas de olanzapina (fármaco lipofílico), que funcionam como nanotransportadores do fármaco, podendo potencializar a sua entrega ao cérebro após administração intranasal. As micelas são compostas por polímeros anfifílicos. Estes polímeros são blocos de óxido de etileno (OE) e óxido de propileno (OP) organizados numa estrutura $OE_x-OP_y-OE_x$.

Neste caso, as micelas eram constituídas por baixas concentrações de Pluronic® L121 (EO5-PO68-EO5) e altas concentrações de Pluronic® P123 (OE20-OP69-OE20) e foram obtidas por um método de hidratação de filme em camada fina. A formulação mostrou-se estável em meio aquoso, possuindo partículas de tamanho pequeno (58,55 nm), sendo límpida (transmitância de 95,90%) e monodispersa (índice de polidispersão de 0,27) [12]. Os elevados valores de eficiência de encapsulação (75,03%) e baixos valores de *drug loading* (1,84%), relacionam-se com a razão fármaco:polímero baixa (1:40) [12]. A eficiência de encapsulação define-se como a percentagem de fármaco associada às nanopartículas em relação à quantidade total de fármaco usada na preparação das nanopartículas [58]. Por outro lado, o *drug loading* é definido como a percentagem de massa correspondente ao fármaco dentro das nanopartículas [59].

Polímeros com baixo equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL, 1-7), como é o caso do Pluronic® L121, mantêm a estabilidade termodinâmica da formulação por fortes interações hidrofóbicas

com o bloco de óxido de propileno. Por outro lado, a estabilidade física é mantida por polímeros com valor de EHL mais alto, caso do Pluronic® P123, devido ao impedimento estérico causado pela maior percentagem de óxido de etileno presente na sua constituição, impedindo, assim, a formação de agregados [60].

Quando comparada com um controlo negativo, a formulação otimizada, escolhida pelos autores, mostrou não ter qualquer tipo de impacto histopatológico, sendo por isso considerada segura [12].

1.3.2. Transferossomas

Os transferossomas podem ser boas opções para a entrega de fármacos por via intranasal. Possuem um compartimento aquoso, rodeado por uma camada lipídica dupla. Esta camada tem certas características que derivam de surfactantes incorporados na membrana. A mais importante característica dos transferossomas é a sua alta deformabilidade [52,61]. Assim, este tipo de formulação pode, potencialmente, possuir boa permeabilidade membranar, boa efetividade como fórmula farmacêutica, permitindo libertação controlada de fármacos aliada a uma baixa toxicidade [61].

Salama et al. [61] desenvolveram transferossomas de olanzapina pelo método de evaporação e hidratação de filme em camada fina, constituídos por L- α -fosfatidilcolina, um fosfolípido, e um surfactante; foram testados vários surfactantes e as observações em relação a cada tipo de surfactante estão presentes na Tabela 4.

Tabela 4 Surfactantes usados no desenvolvimento de transferossomas [61].

Surfactantes	Observações
Brij® 58	Eliminado por não produzir vesículas esféricas.
Desoxicolato de sódio	Hidrofílico. Quando presente em altas concentrações cria poros na bicamada lipídica baixando a capacidade de encapsulação. Segundas partículas mais pequenas.
Span® 60	Lipofílico. Em altas concentrações compete com a olanzapina e podem ser excluídos da bicamada lipídica. Produz as partículas mais pequenas.
Cremophor® EL	Hidrofílico. Quando presente, cria poros na bicamada lipídica baixando a capacidade de encapsulação. Produz as partículas de maior tamanho. Quanto mais alta a concentração, mais alta a deformabilidade da formulação.
Brij® 72	Eliminado por ter flexibilidade insuficiente. Incapaz de permear filtros de policarbonato.

Os melhores valores (ver Tabela 3) de tamanho, eficácia de encapsulação, deformabilidade e eficácia de libertação foram obtidos para as formulações com os surfactantes desoxicolato de

sódio (transferossoma 1) e Span® 60 (transferossoma 2) numa razão fosfolípido:surfactante de 10:1. Assim sendo, os dois surfactantes foram escolhidos para as formulações otimizadas e para ensaios de farmacocinética [52].

As formulações mostraram não ser tóxicas; após observação da cavidade nasal dos ratos usados nos estudos, apenas foi demonstrada potencial inflamação reversível.

1.3.3. Nanoemulsões mucoadesivas

Em todas as nanoemulsões à frente descritas, o quitosano foi usado como agente mucoadesivo. Este agente é um polissacárido catiónico que, por ter vários grupos amina primários na sua constituição, a pH inferior a 6,5 (como acontece na cavidade nasal) encontra-se carregado positivamente. Este facto favorece a sua interação com superfícies ou partículas carregadas negativamente [62], como são os resíduos de ácido siálico das mucinas (proteínas do muco), melhorando a mucoadesão [63].

Bahadur et al. [16] criaram uma nanoemulsão tamponada de ziprasidona para solucionar a baixa solubilidade deste fármaco. O método usado foi a emulsificação espontânea.

O capmul MCM foi escolhido como fase oleosa uma vez que a ziprasidona é altamente solúvel neste óleo (87,45 mg/ml). O capmul MCM é um óleo que resulta da mistura de mono-, di- e triglicerídeos de ácidos gordos de cadeia média [64]. Pela mesma razão, o labrasol (glicerídeo polietoxilado - 45,67 mg/mL) e o transcutool (éter dietílico de glicol - 42,54 mg/ml) foram escolhidos como surfactante e cosurfactante. O alto valor de EHL do labrasol (EHL de 14) é desejado na criação de uma nanoemulsão óleo em água. No entanto, este não é capaz de diminuir, de forma suficiente, a tensão da *interface* óleo-água. O transcutool (EHL de 4,2) exerce um efeito positivo sob a curvatura da *interface* óleo-água, estabilizando assim a nanoemulsão e, por isso, é usado como cosurfactante. A uma razão de labrasol:transcutool de 2:1, o EHL da nanoemulsão foi de 10,73, estando dentro dos limites desejáveis para este tipo de formulação (9-12) [16].

O tampão fosfato a pH 8,0 foi escolhido como fase aquosa da nanoemulsão por tornar a nanoemulsão límpida (índice de polidispersão de 0,186), ao contrário do que aconteceu quando a água foi usada como meio de dispersão. O baixo índice de polidispersão implica uma maior homogeneidade na distribuição do tamanho das partículas das formulações [65]. Por sua vez, o tamanho médio das partículas foi de 145,24 nm. O pH final desta nanoemulsão foi de 6,45, aceitável para a administração intranasal de fármacos, e a osmolaridade da formulação foi 310,41 mOsmol/L (deve estar compreendida entre 85,47 e 341,88 mOsmol/L) [16].

Após comparação com controlos negativos e positivos, a formulação foi declarada segura para a mucosa nasal de ovelhas [16].

Kumar et al. criaram duas nanoemulsões óleo-em-água mucoadesivas de olanzapina [29] e risperidona [28]. Em ambas as formulações otimizadas a fase oleosa é constituída por capmul MCM como fase oleosa. A fase aquosa é constituída por água destilada, o surfactante usado foi o tween 80 [28,29]. No entanto, os cosurfactantes variam. Na nanoemulsão de olanzapina o co-surfactante resulta de uma mistura de 1:1 de etanol/polietilenoglicol [29]. No caso da nanoemulsão de risperidona o cosurfactante é uma mistura de 1:1 de transcutool/propilenoglicol [28].

O pH de ambas as formulações (5,15 para a de risperidona [28] e 5,09 para a de olanzapina [29]) encontram-se dentro dos limites aceitáveis para a administração de fármacos por via intranasal. A formulação de risperidona tinha um tamanho médio de gotícula de 16,7 nm e um índice de polidispersão de 0,191 [28]. O tamanho médio das gotículas da formulação de olanzapina era 23,6 nm enquanto o seu índice de polidispersão era 0,292 [29]. Todos os valores apontam para a proximidade de um estado monodisperso [28,29].

1.3.4. Microemulsões mucoadesivas

Recentemente foram também desenvolvidas duas microemulsões mucoadesivas de olanzapina e paliperidona pelo método de microemulsificação espontânea [27,53]. O agente mucoadesivo utilizado em ambos os casos é o (polycarbofil AA-1), um derivado do ácido acrílico que a pH neutro forma uma macromolécula polianiónica com fortes propriedades adesivas [66], facilitando a absorção do fármaco por diminuir a *clearance* nasal. Estas características aliadas à boa estabilidade termodinâmica das microemulsões e à sua alta capacidade de ultrapassar barreiras fisiológicas tornam este tipo de formulações uma boa alternativa para administração intranasal de fármacos [27,53]. Os pequenos tamanhos de partícula obtidos, 31,66 nm e 27,31 nm, e os índices de polidispersão, 0,251 e 0,241, para a olanzapina e paliperidona, respetivamente, apontam para um sistema estável e monodisperso. O potencial zeta (-42,15 mV e -38,65 mV, respetivamente) indica que se tratam de sistemas estáveis fisicamente [27,53]. O potencial zeta é definido como o potencial elétrico do plano de cisalhamento das gotículas de uma dispersão [67]. Valores absolutos de potencial zeta superiores a 25 mV demonstram que uma dispersão é estável, mas não é este o único fator que define a estabilidade da formulação [68]. Os valores de pH das formulações (5,95 e 5,85, respetivamente) também são bem tolerados pela cavidade nasal. As baixas viscosidades (93cp e 96cp, respetivamente) permitem uma administração com poucos transtornos. Ambas as formulações se mantiveram estáveis durante 6 meses [27,53].

As microemulsões apresentadas nesta secção e as nanoemulsões apresentadas na secção anterior possuem tamanhos compreendidos entre 16,7 nm e 145,24 nm. Repare-se que duas das nanoemulsões apresentam tamanhos inferiores a 100 nm, sendo os seus tamanhos inferiores aos das microemulsões. Para muitos autores, estas dispersões seriam classificadas como microemulsões. Pelo contrário, outros autores definem que a diferença entre uma nanoemulsão e uma microemulsão se baseia na estabilidade da formulação. As partículas de uma nanoemulsão irão coalescer ao fim de algum tempo. Pelo contrário as microemulsões mantêm-se estáveis mesmo passados alguns meses [69], tal como demonstrado nesta secção.

1.3.5. Nanopartículas lipídicas sólidas

As vantagens das nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) em relação a outras formulações como lipossomas, nanopartículas, micropartículas e emulsões baseiam-se na possibilidade de terem maior estabilidade, *drug loading* elevada, possibilidade de incorporação de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, não sendo biotóxicas. Para além disto, podem também apresentar libertação prolongada [51].

Patel et al. [51] desenvolveram NLS de risperidona por um método de difusão do solvente-evaporação do solvente usando Compritol 888 ATO como fase lipídica e Pluronic F127 como surfactante; obtiveram-se partículas com tamanho de 148,05 nm, com um índice de polidispersão de 0,148 (sistema monodisperso). O potencial zeta negativo relaciona-se com o lípido e surfactante usados nesta dispersão (-25,35 mV). A presença do surfactante (estabilizador estérico) torna a formulação estável pela mudança do plano cisalhamento da nanopartícula. A eficácia de libertação *in vitro* após 7 horas (25,74%) e após 24 horas (48,90%) indica libertação prolongada [51].

1.3.6. Nanopartículas mucoadesivas

Baltzley et al. [57] criaram nanopartículas de quitosano com o objetivo de desenvolver uma formulação intranasal de olanzapina. As nanopartículas foram criadas por gelação ionotrópica com tripolifosfato e quitosano

As nanopartículas demonstraram tamanhos bastante variáveis (208 nm \pm 28, desvio padrão). O *drug loading* foi próximo do teoricamente exetável (17,2% e 20%, respetivamente). A eficiência de encapsulação foi alta (86,7%).

1.3.7. Nanopartículas de ácido poli-(lático-co-glicólico)

Na literatura é possível encontrar duas formulações de nanopartículas de ácido poli-(lático-co-glicólico) (PLGA) de antipsicóticos. O PLGA age como promotor da mucoadesão e aumenta a estabilidade do fármaco [23].

Seju et al. [23] criaram nanopartículas de PLGA de olanzapina por nanoprecipitação. O solvente da fase orgânica utilizado foi o acetonitrilo por resultar em partículas pequenas, com grande eficiência de encapsulação. O Poloxamer 407 foi usado como estabilizador da formulação a 0,25% w/w; concentrações mais altas conduziram a um maior tamanho da partícula e concentrações mais baixas causaram produção de agregados.

O potencial zeta absoluto desta formulação foi de -23,7 mV, sendo a formulação estável pelo uso do estabilizador. O tamanho de partícula médio obtido foi de 91,2 nm e o seu índice de polidispersão foi de 0,120, indicando que se trata de um sistema monodisperso [23].

Nos estudos de toxicidade, apesar da detecção de algum descolamento ciliar (*cilia detachment*), avaliou-se a formulação como segura na mucosa nasal de ovelhas [23].

Piazza et al. [3] adicionaram a nanopartículas de PLGA uma cobertura de polietileno glicol (PEG) pelo método de evaporação do solvente. A adição de PEG previne a agregação das partículas. Para além disso funcionalizaram-se estas partículas de PEG-PLGA a maleimido-PEG-PLGA por adição nucleofílica de lectina de *Solanum Tuberosum*. Esta adição teve como consequência o aumento da ligação específica aos resíduos de *N*-acetilglucosamina presentes na membrana epitelial nasal e também reduzir a ligação às moléculas de mucina, aumentando assim a absorção intranasal de fármacos.

Esta formulação obteve uma eficiência de encapsulação alta (73-83%), atribuída à razão polímero:fármaco (7:1) usada no processo de emulsificação e às pontes de hidrogénio estabelecidas entre o grupo terminal carboxílico do PLGA e o grupo cetona do haloperidol. As partículas têm baixo tamanho (<150 nm), permitindo tempos elevados de circulação sem captação fagocítica e também a travessia da barreira hematoencefálica. Os valores da libertação *in vitro* de haloperidol das nanopartículas funcionalizadas a pH 4,5 e 7,4 foram 6,46% e 7,56%, respetivamente. Estes valores representam o meio endolisossomal e o fluido fisiológico, respetivamente. A perda de fármaco é baixa em ambos os casos. A explicação para este facto está na forte interação entre o haloperidol e o PLGA hidrofóbico (logP do haloperidol de 3,36). Isto é muito importante para que o fármaco atinja os recetores de dopamina D2. A elevada presença de esterases no cérebro leva a que as nanopartículas sejam mais facilmente degradadas. Assim o fármaco liberta-se e, por conseguinte, exerce a sua atividade [3].

1.4. Formulação intranasal de fármacos antipsicóticos - aspetos farmacocinéticos e farmacodinâmicos

No processo normal do desenvolvimento farmacêutico de novas formulações, é útil avaliar a performance *in vivo* daquelas formulações que evidenciaram resultados mais promissores quanto às suas propriedades farmacêuticas e em ensaios realizados *in vitro*. Neste contexto é de relevância ímpar a realização de ensaios farmacocinéticos e farmacodinâmicos em pequenos animais de laboratório. Assim sendo, é pertinente referir que os resultados obtidos em estudos realizados em animais, ainda que muito úteis, devem ser avaliados com cuidado porque a anatomia nasal dos animais difere da dos seres humanos [54,55].

Para além disso, existem ainda outras variáveis que devem ser tidas em conta quando se analisam e comparam os valores obtidos na caracterização farmacocinética e farmacodinâmica das diferentes formulações em estudo. As principais variáveis a considerar são:

- Modelo animal utilizado (ratos, coelhos);
- Diversidade das avaliações/testes realizados;
- Diversidade das formulações;
- Diversidade dos princípios ativos e doses;
- Não realização de ensaios de farmacocinética (nanoemulsão de ziprasidona);
- Não realização de ensaios farmacodinâmicos (emulsões de olanzapina, com exceção da microemulsão e da nanoemulsão).

Para algumas formulações foram usados modelos animais diferentes, incluindo para os estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos (e.g. microemulsões de olanzapina [53] e paliperidona [27]).

Além do modelo animal, variam também os fármacos e as doses utilizadas. Ou seja, ainda que um determinado ensaio possa ser realizado no mesmo modelo animal, a possível variação dos resultados obtidos pode estar relacionada com a dose utilizada ou com o fármaco utilizado. Por último deve ter-se também em conta que os testes realizados nem sempre são os mesmos para as diversas formulações.

Apesar de todas as dificuldades salientadas, pretende-se nesta secção discutir os aspetos de natureza farmacocinética e/ou farmacodinâmica que permitam inferir acerca do potencial das diferentes formulações de antipsicóticos consideradas neste trabalho, fazendo, sempre

que possível, a comparação entre as formulações de forma a tentar perceber qual a influência das características farmacêuticas das formulações na performance *in vivo* das mesmas.

Um dos aspetos mais importantes que é possível comparar entre várias formulações é a razão entre a concentração de fármaco alcançada no cérebro e a concentração de fármaco alcançada na circulação sistémica ([cérebro]/[sangue]). Quando esta razão é superior a 1, pode inferir-se que o acesso do fármaco ao cérebro é conseguido de forma fácil e seletiva, permitindo alcançar concentrações elevadas no órgão alvo. Uma razão superior a 1, especialmente à 0,5 h e 1 h após administração nasal, sugere uma elevada velocidade na entrega intranasal de fármaco ao cérebro, permitindo inferir acerca da possibilidade de um transporte direto [12]. Esta situação foi constatada para as NLS de risperidona [51], para a microemulsão mucoadesiva de olanzapina [53] e para as micelas de olanzapina [12] (Tabela 5). É preciso, no entanto, clarificar que o facto de a razão ser inferior a 1 não implica que não haja também algum transporte de fármaco diretamente ao cérebro, pois o transporte para o SNC pode ocorrer por diferentes vias em paralelo, embora umas possam determinar um maior contributo que outras.

Tabela 5 Razões [cérebro]/[sangue] de formulações administradas por via intranasal.

Formulação	Fármaco	Razão [cérebro]/[sangue]					Ref.
		0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	
Micelas	Olanzapina	0,92	1,16	0,62	0,64	0,53	[12]
NLS	Risperidona	-	1,36	-	1,21	-	[51]
Nanoemulsão mucoadesiva	Risperidona	0,95	0,79	0,49	0,49	0,32	[28]
Nanoemulsão mucoadesiva	Olanzapina	0,80	1,02	0,65	0,66	0,58	[29]
Microemulsão mucoadesiva	Olanzapina	1,42	1,13	1,08	1,07	1,82	[53]
Microemulsão mucoadesiva	Paliperidona	0,82	0,84	0,75	0,71	0,86	[27]

A Tabela 6 que se segue resume algumas das características farmacocinéticas e de biodistribuição das várias formulações descritas na secção anterior.

Tabela 6 Características farmacocinéticas das formulações em estudo.

Formulação	Fármaco	Dose	Modelo animal	C _{máx} cerebral	T _{máx} Cerebral (h)	Concentração cerebral ao longo do tempo				DTP%	Ref.
						0,5 h	1 h	2 h	4 h		
Micelas	Olanzapina	0,23 mg/kg	Rato Wistar	0,44%/g	1	0,28%/g	0,44%/g	0,42%/g	0,32%/g	81	[12]
Nanopartículas de PLGA	Olanzapina	1,5 mg/kg	Rato albino	≈0,22 µg/g	1	≈0,14 µg/g	≈0,22 µg/g	≈0,21 µg/g	-		[23]
NLS	Risperidona	1,04 mg/kg	Murganho BALB/c	2,9%/g	1	≈1,7%/g	≈2,9%/g	≈2,7%/g	≈2,4%/g		[51]
Transferossomas 1	Olanzapina	2 mg/kg	Rato Wistar	0,16 µg/g	0,5	≈0,16 µg/g	≈0,10 µg/g	≈0,09 µg/g	≈0,04 µg/g		[52]
Transferossomas 2	Olanzapina	2 mg/kg	Rato Wistar	0,42 µg/g	0,5	0,42 µg/g	≈0,10 µg/g	≈0,11 µg/g	≈0,08 µg/g		
Nanoemulsão mucoadesiva	Risperidona	0,09 mg/kg	Rato albino	0,11%/g	1	0,074%/g	0,11%/g	0,094%/g	0,064%/g	78	[28]
Nanoemulsão mucoadesiva	Olanzapina	0,23 mg/kg	Rato albino	0,47%/g	1	0,25%/g	0,47%/g	0,41%/g	0,36%/g	88	[29]
Microemulsão mucoadesiva	Olanzapina	≈0,31 mg/kg	Rato Wistar	1,69%/g	0,5	1,69%/g	1,51%/g	1,36%/g	0,79%/g	80	[53]
Microemulsão mucoadesiva	Paliperidona	0,19 mg/kg	Rato Wistar	0,64%/g	0,5	0,64%/g	0,55%/g	0,41%/g	0,24%/g	69	[27]

A descrição das concentrações é feita de forma diferente ao longo da tabela. No caso de formulações que foram marcadas com ^{99m}Tc, um isótopo radioativo de tecnécio, a concentração vem descrita em percentagem de radioatividade por grama de tecido cerebral (%/g). Nos outros casos, as concentrações vêm descritas em micrograma de fármaco por grama de tecido cerebral (µg/g).

É de notar que na Tabela 6 estão descritas várias maneiras de expressar as concentrações de fármaco no cérebro. As micelas de olanzapina [12], NLS de risperidona [51], nanoemulsões mucoadesivas de risperidona [28] e de olanzapina [29] e as microemulsões mucoadesivas de olanzapina [53] e de paliperidona [27] foram marcadas com ^{99m}Tc , um isótopo radiativo de tecnécio. Assim sendo, as suas concentrações no cérebro foram medidas em radioatividade por grama de tecido cerebral (%/g). Por outro lado, para as outras formulações os valores quantitativos são apresentados em micrograma de fármaco por grama de tecido cerebral ($\mu\text{g/g}$).

No caso concreto das nanopartículas de PLGA de haloperidol não existem concentrações descritas para a totalidade do tecido cerebral. No entanto, 2 horas após a administração de 2 mg/kg de haloperidol é feita referência à concentração obtida no corpo estriado (0,8 $\mu\text{g/g}$), a qual é duas vezes superior à obtida no bulbo olfativo (0,4 $\mu\text{g/g}$) ao mesmo tempo pós-dose. O que é de destacar é o facto de as nanopartículas de PLGA de haloperidol funcionalizadas administradas por via intranasal permitirem alcançar concentrações superiores no corpo estriado às obtidas mediante administração de nanopartículas não funcionalizadas por via intranasal (0,8 $\mu\text{g/g}$) e por via intraperitoneal (0,3 $\mu\text{g/g}$); estes estudos permitem suportar a superioridade da via intranasal *versus* via intraperitoneal e das nanopartículas funcionalizadas *versus* nanopartículas não funcionalizadas [3]. Aqui está um exemplo concreto de um aspeto farmacêutico (a funcionalização) que pode ter um impacto no potencial terapêutico da formulação. Apesar das nanopartículas de PLGA de haloperidol funcionalizadas indicarem superioridade na obtenção de concentrações de fármaco no corpo estriado, as mesmas não se mostraram superiores (*versus* via intraperitoneal) no que diz respeito à catalepsia (efeito secundário dos antipsicóticos). A catalepsia é definida como a manutenção de uma postura muscular rígida mesmo após estimulação, tendo sido a resposta cataléptica semelhante para as duas vias (intranasal *versus* intraperitoneal). A catalepsia, no caso dos antipsicóticos típicos (como é o caso do haloperidol), pode ser usada para avaliar o potencial antipsicótico do fármaco. Neste caso, as formulações têm um potencial antipsicótico semelhante [3].

Em relação às formulações que contêm risperidona, apesar da dose de fármaco administrada com as NLS [51] ser 11,5 vezes superior à dose administrada com a nanoemulsão [28], a concentração máxima cerebral obtida para as NLS é cerca de 26 vezes superior àquela obtida com a nanoemulsão. Isto poderá ser considerado algo contraditório em relação ao que seria teoricamente esperado se se atender aos tamanhos de partícula das NLS (148,05 nm) e ao tamanho das gotículas da nanoemulsão mucoadesiva (16,7 nm). A redução pouco acentuada das concentrações cerebrais de risperidona após administração das NLS (2,9; 2,7 e 2,4%/g às 2, 4 e 8 horas, respetivamente) vai de encontro a uma das vantagens das NLS referida anteriormente, a capacidade de libertação prolongada [51]. Para além disso, as razões [cérebro]/[sangue] são sempre superiores, nos tempos comparáveis, para as NLS, demonstrando a sua superioridade em relação à nanoemulsão mucoadesiva no que se refere às propriedades farmacocinéticas.

No caso das formulações de olanzapina, para comparar as concentrações cerebrais obtidas, é útil dividir as formulações em dois grupos. As micelas [12], nanoemulsão mucoadesiva [29] e microemulsão mucoadesiva [53] foram marcadas radioisotopicamente, como antes descrito. Assim sendo, as suas concentrações estão expressas em percentagem de radioatividade por grama de tecido cerebral (%/g). Nas outras formulações de olanzapina, quando disponíveis, as concentrações cerebrais vêm expressas em micrograma de fármaco por grama de tecido cerebral ($\mu\text{g/g}$). Assim, só é possível comparar as concentrações cerebrais das formulações cujos valores estejam expressos nas mesmas unidades. No caso das micelas e da nanoemulsão mucoadesiva foram administradas doses iguais (0,23 mg/kg) de olanzapina. Quando se comparam as concentrações cerebrais e sistêmicas e o tempo necessário para atingir a concentração máxima cerebral, existe uma grande similaridade, pelo que o potencial farmacocinético das duas formulações, na ausência de outros parâmetros que as distingam, deve ser considerado semelhante. Uma vez mais, o tamanho das partículas e gotículas (58,55 nm para as micelas e 23,6 nm para a nanoemulsão mucoadesiva) não parece ser o fator diferenciador, no que à farmacocinética diz respeito. Este dado é confirmado pela microemulsão mucoadesiva de olanzapina [53] que, apesar de apresentar um tamanho de gotícula (31,66 nm) intermédio quando comparado com os dois valores anteriormente apresentados, obteve maiores concentrações em todos os tempos caracterizados que as outras duas formulações (Tabela 6). Isto é, apesar da dose de olanzapina (0,31 mg/kg) ter sido 1,3 vezes superior no caso da microemulsão em relação às outras duas formulações (0,23 mg/kg), as concentrações cerebrais obtidas para a microemulsão de olanzapina são sempre superiores às obtidas para as micelas (6,0; 3,4; 3,2 e 2,5 vezes superiores às 0,5, 1, 3 e 4 h, respetivamente) e para a nanoemulsão (6,8; 3,2; 3,3 e 2,2 vezes superiores às 0,5, 1, 3 e 4 h, respetivamente).

Em relação às outras formulações de olanzapina, para as nanopartículas de quitosano [57] só existem dados em relação à sua biodisponibilidade sistémica absoluta (51%), a qual é superior à alcançada com uma solução simples de olanzapina (28%). Quando se comparam as duas formulações de transferossomas de olanzapina [52], é perceptível que as concentrações obtidas para os transferossomas 1 são sempre inferiores às obtidas para os transferossomas 2 (Tabela 6), talvez pelo menor tamanho dos transferossomas 2 ou pelo maior potencial do Span[®]60 para administração intranasal [52].

Ainda comparando formulações de olanzapina, as nanopartículas de PLGA de olanzapina [23] foram administradas por via intranasal com uma dose 1,3 vezes inferiores à dose administrada com os transferossomas 2. A concentração máxima cerebral obtida após a administração dos transferossomas 2 (após 0,5 h) foi 1,9 vezes superior à obtida com a administração das nanopartículas de PLGA (após 1 h), ou seja, os transferossomas parecem ser capazes de proporcionar uma entrega mais rápida do fármaco. No entanto, para os outros tempos comparáveis, 1 h e 2 h, as concentrações obtidas com as nanopartículas mostram-se

superiores às obtidas com os transferossomas 2, mesmo tendo em conta uma menor dose administrada.

Para além disso, repare-se que, ao fim de 1 h e 2 h, as concentrações obtidas com as nanopartículas de PLGA são, respetivamente, 0,22 µg/g e 0,21 µg/g, apontando para uma libertação prolongada, teoricamente esperada, e explicada pelas propriedades mucoadesivas do PLGA [23]. Pelo contrário, não se comprova a libertação prolongada teoricamente esperada para os transferossomas [52], uma vez que ao fim de 30 minutos dá-se uma redução acentuada das concentrações cerebrais de olanzapina para esta formulação.

De entre todas formulações estudadas os transferossomas foram os únicos que, quando comparados com uma solução ou formulação otimizada do respetivo fármaco, administrada por via intravenosa, na mesma dose, obtiveram valores mais baixos de concentrações cerebrais de fármaco a qualquer tempo, uma vez que, após administração de uma solução intravenosa de olanzapina (2 mg/kg), alcançaram-se valores de concentrações cerebrais de 0,55 µg/g, 0,25 µg/g, 0,20 µg/g e 0,12 µg/g às 0,5, 1, 2 e 4 horas, respetivamente, sendo estes valores superiores aos obtidos quando os transferossomas foram administrados por via intranasal [52]. A deformabilidade dos transferossomas pode não ser suficiente para contrariar o efeito negativo que o seu elevado tamanho de partícula tem na travessia das barreiras biológicas, nomeadamente a mucosa nasal. Assim sendo, esta formulação talvez seja mais indicada no caso da administração intravenosa de fármacos.

No que diz respeito à administração intranasal de fármacos, tal como referido previamente, os fármacos podem chegar ao cérebro via nervo olfativo, via nervo trigeminal e via circulação sistémica. Um parâmetro que avalia o transporte direto do fármaco ao cérebro é a percentagem de fármaco que é diretamente transportada para o cérebro (DTP%) após administração intranasal [49]. Como se pode verificar na Tabela 6, para os cinco fármacos nos quais foi estabelecido um valor de DTP%, é possível afirmar que a maior parte da sua dose foi diretamente transportada para o cérebro após a administração, sem passar pela circulação sistémica (para estas formulações o DTP% é superior a 50%).

A formulação que apresentou o menor valor de DTP% foi a microemulsão mucoadesiva de paliperidona (69%) [27]. Os valores mais altos foram obtidos para as 3 formulações de olanzapina; é interessante perceber que o maior valor de DTP% foi conseguido com a nanoemulsão mucoadesiva de olanzapina (88%) [29], seguindo-se as micelas (81%) [12] e, por último, a microemulsão mucoadesiva de olanzapina (80%) [53]. Ou seja, apesar da microemulsão mucoadesiva de olanzapina ter demonstrado maiores concentrações cerebrais (tendo em conta as doses de fármaco administradas) que a nanoemulsão mucoadesiva e as micelas de olanzapina, a nanoemulsão mucoadesiva e as micelas apresentam valores um pouco mais elevados para o transporte direto de olanzapina para o cérebro. Tendo em conta

que o fármaco presente nas três formulações é o mesmo, a explicação destes diferentes valores de DTP% baseiam-se nas diferenças entre as formulações.

Para além disso, quando comparados os DTP% das nanoemulsões mucoadesivas de risperidona [25] e da olanzapina [26], o valor mais alto é obtido para a olanzapina (88%) e o valor mais baixo para a risperidona (78%). Este facto não deve estar relacionado com o tamanho das gotículas, uma vez que a nanoemulsão mucoadesiva de risperidona (16,7 nm) tem tamanho de gotícula menor que a nanoemulsão mucoadesiva de olanzapina (23,6 nm). As duas nanoemulsões mucoadesivas são semelhantes na sua constituição, no entanto, apresentam valores de DTP% diferentes. Do mesmo modo também apresentam valores diferentes para a razão [cérebro]/[sangue]. Podem ser várias as explicações possíveis para as diferenças nestes dois parâmetros, sendo as mais importantes:

- Diferença no fármaco;
- A composição qualitativa das misturas usadas como cosurfactantes (Tabela 2);
- Diferenças quantitativas entre outros constituintes das formulações (Tabela 2).
- Conjugação destes 3 fatores.

Do mesmo modo, o DTP% das microemulsões mucoadesivas e as razões [cérebro]/[sangue] de paliperidona (69%) [24] e olanzapina (80%) [51] também variam. Como a constituição das formulações é exatamente a mesma e a quantidade de excipientes usados é muito semelhante (Tabela 2), é mais provável que as diferenças nos parâmetros atrás referidos estejam relacionadas com as diferentes características dos dois fármacos.

Em termos da avaliação farmacodinâmica foram efetuados dois testes diferentes para algumas das formulações de antipsicóticos em estudo: avaliação da atividade locomotora e o teste da pata. O teste da pata é uma medida do tempo que os animais (ratos) demoram até retirarem as suas patas traseiras e dianteiras de orifícios existentes numa placa; o ensaio é geralmente realizado 30 minutos depois da administração da formulação a testar. O tempo que os ratos demoram a retrainir a pata traseira (TRT) está relacionado com o potencial antipsicótico do fármaco; o tempo que os ratos demoram a retrainir a pata dianteira (TRD) relaciona-se com o aparecimento de efeitos extrapiramidais estando, assim, mais relacionado com efeitos indesejáveis associados aos antipsicóticos típicos [51].

Na Tabela 7 estão resumidos os modelos animais utilizados e os resultados obtidos para as 4 formulações testadas.

Tabela 7 Resultados do teste da pata para algumas formulações em estudo.

Formulação	Fármaco	Modelo animal	Via	TRT (s)	TRD (s)	Ref.
Nanoemulsão mucoadesiva	Ziprasidona	Rato albino	Intranasal	42	6	[16]
Nanoemulsão mucoadesiva	Risperidona	Rato albino	Intranasal	29	3	[28]
Nanoemulsão mucoadesiva	Olanzapina	Rato albino	Intranasal	26	3	[29]
NLS	Risperidona	Murganho BALB/c	Intravenosa	12	5	[51]

TRT: Tempo de retração da pata traseira; TRD: Tempo de retração da pata dianteira.

Apenas 3 formulações foram testadas mediante administração intranasal (Tabela 7). Em cada um dos estudos foram também realizadas avaliações para as formulações não otimizadas (nanoemulsões não mucoadesivas) correspondentes. As formulações otimizadas administradas por via intranasal obtiveram sempre TRT superiores às formulações não mucoadesivas administradas por via intranasal (29 s, 11s e 14s para a ziprasidona, risperidona e olanzapina, respetivamente) [16,28,29]. Por outro lado, o TRD manteve-se sempre baixo, independentemente da formulação testada. Pelo contrário, após administração de soluções intraperitoneais de haloperidol, o TRD aumentou, o que está de acordo com o previamente estabelecido para os antipsicóticos típicos e atípicos. Como os fármacos são todos diferentes, não é possível afirmar que alguma das formulações tenha maior potencial antipsicótico que as outras. No entanto, nas condições testadas, a nanoemulsão mucoadesiva de ziprasidona obteve um maior valor para o TRT. As NLS de risperidona apenas foram testadas após administração intravenosa. O teste da pata foi também realizado para uma solução intravenosa de risperidona, sendo o valor do TRT obtido inferior ao das NLS [51].

A avaliação da atividade locomotora começa com a abstenção da comida e bebida dos murganhos, 24 horas antes dos testes. Em 4 dos testes realizados, foi administrada aos murganhos a formulação em estudo por via intranasal; 30 minutos depois, administrou-se aos murganhos uma injeção intraperitoneal com L-dopa (13 mg/kg) e carbidopa (3,25 mg/kg) [27-29,53]. Para a nanoemulsão mucoadesiva de ziprasidona, o procedimento foi igual mas a administração de L-dopa e carbidopa ocorreu antes da administração da formulação a testar [16]. A carbidopa e a L-dopa são agonistas dos recetores de dopamina e, como tal, agem como antagonistas dos fármacos antipsicóticos. A sua administração concomitante com fármacos antipsicóticos permite testar o potencial antipsicótico dos fármacos. Passados 10 minutos das administrações, mede-se, num fotoactómetro digital, os movimentos dos murganhos.

A atividade antipsicótica (descrita na Tabela 8) é tanto maior quanto menor for o número de movimentos dos murganhos [16,27-29,53]. Os resultados da avaliação da atividade locomotora encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8 Resultados da avaliação da atividade locomotora.

Formulação	Fármaco	Dose	Modelo animal	Nº de movimentos	Ref.
Nanoemulsão mucoadesiva	Ziprasidona	Não referida	Murganho	48	[16]
Nanoemulsão mucoadesiva	Risperidona	0,33 mg/kg	Murganho	52	[28]
Nanoemulsão mucoadesiva	Olanzapina	0,33 mg/kg	Murganho	46	[29]
Microemulsão mucoadesiva	Olanzapina	3,20 mg/kg	Murganho	279	[53]
Microemulsão mucoadesiva	Paliperidona	2 mg/kg	Murganho	375	[27]

Apesar do valor da dose de ziprasidona ser desconhecido, é possível fazer uma clara distinção entre as nanoemulsões e as microemulsões apresentadas. Os valores obtidos após administração das microemulsões foram muito superiores aos obtidos após a administração das nanoemulsões. Este facto é ainda mais claro quando se comparam as duas formulações que contêm olanzapina. Apesar da dose de olanzapina administrada ser muito mais alta no caso da microemulsão, foi a nanoemulsão que conduziu a um número de movimentos muito mais baixo tendo, assim, demonstrado um maior potencial antipsicótico. Estes valores são contraditórios quando confrontados com a conclusão anterior de que as concentrações cerebrais e a razão [cérebro]/[sangue] obtidas com a microemulsão foram superiores às obtidas com a nanoemulsão, mesmo tendo em conta diferentes doses e diferentes animais usados nos diferentes testes. Neste sentido podia ser particularmente interessante comparar, não as concentrações cerebrais obtidas após administração das duas formulações, mas apenas as concentrações obtidas no corpo estriado, local de ação dos antipsicóticos. Por outro lado, também seria interessante comparar a afinidade das moléculas para ligação aos recetores dopaminérgicos D₂ após a administração de ambas as formulações.

Tal como aconteceu com o teste da pata, a avaliação da atividade locomotora demonstrou superioridade das formulações otimizadas uma vez que a administração destas formulações resultou sempre em menor número de movimentos que os análogos não mucoadesivos administrados por via intranasal [16,27-29,53]. O número de movimentos obtidos após a administração intranasal dos análogos não mucoadesivos foi de 90, 96, 82, 352 e 438 para a nanoemulsão de ziprasidona, nanoemulsão de risperidona, nanoemulsão de olanzapina, microemulsão de olanzapina e microemulsão de paliperidona, respetivamente.

1.5. Conclusão e perspectivas futuras

Nesta revisão foram descritas 12 formulações pertencentes a 7 tipos diferentes. Apesar de possuírem algumas semelhanças entre elas, diferentes tipos de formulações implicam também diferentes tipos de características, vantagens e desvantagens. Em relação às semelhanças, todas as formulações possuem tamanhos de partículas/gotículas na escala nanométrica. Na literatura não se encontram definidos os limites de tamanho de gotícula/partícula a que uma formulação de administração intranasal deve obedecer para ser bem-sucedida. Nesta revisão não foi possível observar uma relação inversamente proporcional entre o tamanho das nanopartículas e a presença de maiores ou menores concentrações de fármaco no cérebro. Foi possível constatar, no entanto, que os transferossomas, sendo as formulações que apresentam maior tamanho de partícula, foram também as únicas formulações que, quando comparadas com a administração de uma solução do fármaco correspondente por via intravenosa, obtiveram concentrações cerebrais inferiores.

Outra das semelhanças entre todas as formulações é a sua estabilidade. Essa estabilidade pode ter sido conseguida de várias maneiras. No caso das dispersões em que o potencial zeta apontava para instabilidade (inferior a 25 mV em valor absoluto), a estabilidade foi mantida pelo uso de surfactantes e/ou cosurfactantes que alteram o plano de cisalhamento da dispersão. Noutras formulações a estabilidade é garantida pelas características físico-químicas dos polímeros que as constituem.

Além da estabilidade e do tamanho das partículas/gotículas, outro parâmetro comparável entre todas as formulações diz respeito à sua toxicidade (aguda). Todas as formulações para as quais foi realizada a avaliação da toxicidade mostraram-se seguras, tendo apenas sido demonstrada alguma inflamação reversível na cavidade nasal dos ratos testados com os transferossomas. Para além disto, quando foi definido o pH das formulações, mostrou-se sempre compreendido entre 4,5 e 6,5, sendo portanto seguras na mucosa nasal humana, como descrito anteriormente.

O tamanho de partícula/gotícula das formulações testadas não parece ser o facto diferenciador na obtenção de concentrações cerebrais. As propriedades farmacocinéticas, quando comparadas com as propriedades farmacodinâmicas (em relação ao mesmo fármaco), também não mostram seguir qualquer tipo de relação. No entanto, também não é possível dizer que não existam relações. Pois, o número de formulações desenvolvidas ainda não é muito grande, a mesma formulação quase nunca é testada para mais que um fármaco (exceção das nanoemulsões e microemulsões), o mesmo fármaco também nunca é testado para mais que duas formulações (exceção da olanzapina), o modelo animal em que são realizados os testes também variam e, quando são usados os mesmos fármacos, as doses

utilizadas não são as mesmas e os vários resultados não são expressos da mesma maneira. Todos estes fatores condicionam as comparações que podem ser feitas entre as diversas formulações, não permitindo que relações sejam estabelecidas.

Assim, é difícil escolher uma das formulações e considerá-la a melhor pois todas demonstram algum tipo de potencial, com alguns resultados promissores. De forma a melhorar a investigação nesta área, propõe-se que se sigam algumas linhas orientadoras na realização de estudos, nomeadamente:

- Desenvolvimento de formulações que possuam na sua constituição agentes mucoadesivos para vários fármacos antipsicóticos;
- Caracterização das formulações a nível de tamanho partícula/gotícula, eficiência de encapsulação, *drug loading* e pH (pelo menos);
- Avaliação da toxicidade das formulações na mucosa nasal de animais;
- Avaliação das razões [cérebro]/[sangue] das formulações;
- Avaliação das concentrações cerebrais de fármaco obtidas em ratos de tamanho similar (preferencialmente 200-250g);
- Avaliação do DTP%;
- Avaliação da ligação do fármaco aos recetores D₂, após libertação do fármaco;
- Realização do teste da pata.
- Avaliação da atividade locomotora.

Apesar de todas as dificuldades previamente apontadas, é perceptível que a administração de fármacos antipsicóticos por via intranasal possui alguns resultados promissores, uma vez que quase todas as formulações se mostraram superiores aos seus análogos administrados por outras vias. Assim sendo, o estudo desta área deve ser continuado e, no futuro, se possível, podem vir a ser introduzidas no mercado formulações de antipsicóticos intranasais para uso humano. A sua administração pode ser a chave para uma maior *compliance* dos doentes, possivelmente melhorando os resultados da terapêutica antipsicótica.

1.6. Bibliografia - Parte 1

1. American Psychiatric Publishing, Inc. (US). "Study Guide to DSM-V", 5ª ed. Lisboa (Portugal): Climepsi Editores; 2015.
2. Organização Mundial de Saúde: Esquizofrenia [página web]; 2013 [acesso 20 maio de 2015]] Disponível em: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/.
3. Piazza J, Hoare T, Molinaro L, *et al.* Haloperidol-loaded intranasally administered lectin functionalized poly(ethylene glycol)-block-poly(D,L)-lactic-co-glycolic acid (PEG-PLGA) nanoparticles for the treatment of schizophrenia. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 87, 30-39 (2014).
4. Kumari V, Ettinger U, Lee SE, *et al.* Common and distinct neural effects of risperidone and olanzapine during procedural learning in schizophrenia: a randomised longitudinal fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. (2015).
5. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 321(7273), 1371-1376 (2000).
6. INFARMED. I.P. (f). Listagem de Medicamentos [página web]. 2015 [acesso 25 maio de 2015] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
7. Valdes J, Shipley T, Jose A. Loxapine Inhalation Powder (Adasuve) A New and Innovative Formulation of An Antipsychotic Treatment for Agitation. 39(9), 621-624 (2014).
8. Fortuna A, Alves G, Serralheiro A, Sousa J, Falcão A. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small-molecules and biomacromolecules. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2014).
9. Bahadur S, Pathak K. Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting. *Expert Opin. Drug Deliv.* 9(1), 19-31 (2012).
10. Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Intranasal drug delivery: How, why and what for? *J. Pharm. Pharm. Sci.* 12(3), 288-311 (2009).

11. Wong YC, Zuo Z. Brain disposition and catalepsy after intranasal delivery of loxapine: Role of metabolism in PK/PD of intranasal CNS drugs. *Pharm. Res.* 30, 2368-2384 (2013).
12. Abdelbary GA, Tadros MI. Brain targeting of olanzapine via intranasal delivery of core-shell difunctional block copolymer mixed nanomicellar carriers: In vitro characterization, ex vivo estimation of nasal toxicity and in vivo biodistribution studies. *Int. J. Pharm.* 452, 300-310 (2013).
13. Nordstrom K, Allen MH. Alternative delivery systems for agents to treat acute agitation: Progress to date. *Drugs.* 73(16), 1783-1792 (2013).
14. Luppi B, Bigucci F, Abruzzo A, Corace G, Cerchiara T, Zecchi V. Freeze-dried chitosan/pectin nasal inserts for antipsychotic drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 75(3), 381-387 (2010).
15. Stevens J, Ploeger B a., Van Der Graaf PH, Danhof M, De Lange ECM. Systemic and direct nose-to-brain transport pharmacokinetic model for remoxipride after intravenous and intranasal administration. *Drug Metab. Dispos.* 39(12), 2275-2282 (2011).
16. Bahadur S, Pathak K. Buffered Nanoemulsion for Nose to Brain Delivery of Ziprasidone Hydrochloride: Preformulation and Pharmacodynamic Evaluation. *Curr. Drug Deliv.* 9(6), 596-607 (2012).
17. Cho E, Gwak H, Chun I. Formulation and evaluation of ondansetron nasal delivery systems. *Int. J. Pharm.* 349(1-2), 101-107 (2008).
18. Gungor S, Okyar A, Erturk-Toker S, Baktir G, Ozsoy Y. Ondansetron-loaded chitosan microspheres for nasal antiemetic drug delivery: an alternative approach to oral and parenteral routes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36(7), 806-813 (2010).
19. Gungor S, Okyar A, Erturk-Toker S, Baktir G, Ozsoy Y. Ondansetron-loaded biodegradable microspheres as a nasal sustained delivery system: In vitro/in vivo studies. *Pharm. Dev. Technol.* 15(3), 258-265 (2010).
20. Mahajan HS, Gattani SG. Nasal administration of ondansetron using a novel microspheres delivery system Part II: ex vivo and in vivo studies. *Pharm. Dev. Technol.* 15(6), 653-657 (2010).
21. Jug M, Bećirević-Laćan M. Screening of mucoadhesive microparticles containing hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for the nasal delivery of risperidone. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 10(5), 358-367 (2007).

22. Kumar M, Pathak K, Misra A. Formulation and characterization of nanoemulsion-based drug delivery system of risperidone. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35(4), 387-395 (2009).
23. Seju U, Kumar A, Sawant KK. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater.* 7(12), 4169-4176 (2011).
24. White DE, Bartley J, Nates RJ. Model demonstrates functional purpose of the nasal cycle. *Biomed. Eng. Online.* 14(1), 1-11 (2015).
25. Chowdary KPR, Rao YS. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biol. Pharm. Bull.* 27(11), 1717-1724 (2004).
26. Mahajan HS, Gattani SG. Nasal administration of ondansetron using a novel microspheres delivery system. *Pharm. Dev. Technol.* 14(2), 226-232 (2009).
27. 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.* 7544, 1-9 (2014).
28. Kumar M, Misra A, Babbar a. K, Mishra a. K, Mishra P, Pathak K. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int. J. Pharm.* 358(1-2), 285-291 (2008).
29. Kumar M, Misra A, Mishra a K, Mishra P, Pathak K. Mucoadhesive nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of olanzapine for brain targeting. *J. Drug Target.* 16(10), 806-814 (2008).
30. Miller JL, Ashford JW, Archer SM, Rudy AC, Wermeling DP. Comparison of intranasal administration of haloperidol with intravenous and intramuscular administration: a pilot pharmacokinetic study. *Pharmacotherapy.* 28(7), 875-882 (2008).
31. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Direct nose-to-brain delivery of lamotrigine following intranasal administration to mice. *Elsevier B.V.* (2015).
32. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Intranasal administration of carbamazepine to mice: A direct delivery pathway for brain targeting. *Eur. J. Pharm. Sci.* 60(May), 32-39 (2014).
33. 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.* 7544, 1-7 (2014).

34. Sharma D, Sharma RK, Sharma N, et al. Nose-To-Brain Delivery of PLGA-Diazepam Nanoparticles. *AAPS PharmSciTech.* (3) (2015) [Abstract]
35. Bshara H, Osman R, Mansour S, El-Shamy AEH a. Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain buspirone hydrochloride pharmacokinetics in rats. *Carbohydr. Polym.* 99, 297-305 (2014).
36. Singh AP, Saraf SK, Saraf S a. SLN approach for nose-to-brain delivery of alprazolam. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2(6), 498-507 (2012).
37. Florence K, Manisha L, Kumar BA, Ankur K, Kumar MA, Ambikanandan M. Intranasal Clobazam Delivery in the Treatment of Status Epilepticus. *J. Pharm. Sci.* 100(2), 692-703 (2011).
38. Rasso G, Soddu E, Cossu M, et al. Solid microparticles based on chitosan or methyl- β -cyclodextrin: A first formulative approach to increase the nose-to-brain transport of deferoxamine mesylate. *J. Control. Release.* 201, 68-77 (2015).
39. Wavikar PR, Vavia PR. Rivastigmine-loaded in situ gelling nanostructured lipid carriers for nose to brain delivery. *J. Liposome Res.* 2104, 1-9 (2014).
40. Jafarieh O, Md S, Ali M, et al. Design, characterization, and evaluation of intranasal delivery of ropinirole-loaded mucoadhesive nanoparticles for brain targeting. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9045, 1-8 (2014).
41. Md S, Haque S, Fazil M, et al. Optimised nanoformulation of bromocriptine for direct nose-to- brain delivery : biodistribution , pharmacokinetic and dopamine estimation by ultra-HPLC / mass spectrometry method. *Expert Opin. Drug Deliv.* 11(6), 827-842 (2014).
42. Patil GB, Surana SJ. Fabrication and statistical optimization of surface engineered PLGA nanoparticles for naso-brain delivery of ropinirole hydrochloride: in-vitro-ex-vivo studies. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 24(15), 1740-1756 (2013).
43. Sarvaiya J, Agrawal YK. Chitosan as a suitable nanocarrier material for anti-Alzheimer drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 72, 454-465 (2015).
44. Bhavna, Md S, Ali M, et al. Donepezil nanosuspension intended for nose to brain targeting: In vitro and in vivo safety evaluation. *Int. J. Biol. Macromol.* 67, 418-425 (2014).
45. Fazil M, Md S, Haque S, et al. Development and evaluation of rivastigmine loaded chitosan nanoparticles for brain targeting. *Eur. J. Pharm. Sci.* 47(1), 6-15 (2012).

46. Naik A, Nair H. Formulation and Evaluation of Thermosensitive Biogels for Nose to Brain Delivery of Doxepin. 2014 (2014).
47. Devkar TB, Tekade AR, Khandelwal KR. Surface engineered nanostructured lipid carriers for efficient nose to brain delivery of ondansetron HCl using Delonix regia gum as a natural mucoadhesive polymer. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 122, 143-150 (2014).
48. Joshi AS, Patel HS, Belgamwar VS, Agrawal A, Tekade AR. Solid lipid nanoparticles of ondansetron HCl for intranasal delivery: Development, optimization and evaluation. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 23(9), 2163-2175 (2012).
49. Mahajan HS, Mahajan MS, Nerkar PP, Agrawal A. Nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of saquinavir mesylate for brain targeting. *Drug Deliv.* 21(2), 148-54 (2014).
50. Taki H, Kanazawa T, Akiyama F, Takashima Y, Okada H. Intranasal delivery of camptothecin-loaded tat-modified nanomicells for treatment of intracranial brain tumors. *Pharmaceuticals*. 5(10), 1092-1102 (2012).
51. Patel S, Chavhan S, Soni H, *et al.* Brain targeting of risperidone-loaded solid lipid nanoparticles by intranasal route. *J. Drug Target.* 19(6), 468-474 (2011).
52. Salama H a., Mahmoud A a., Kamel AO, Abdel Hady M, Awad G a. S. Brain delivery of olanzapine by intranasal administration of transfersomal vesicles. *J. Liposome Res.* (May), 1-10 (2012).
53. 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.* 7544, 1-9 (2014).
54. Ruigrok MJR, de Lange ECM. Emerging Insights for Translational Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Studies: Towards Prediction of Nose-to-Brain Transport in Humans. *AAPS J.* 17(3) (2015).
55. Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64(7), 614-628 (2012).
56. Djupesland PG, Messina JC, Mahmoud RA. The nasal approach to delivering treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview. *Ther. Deliv.* 5(6), 709-733 (2014).

57. Baltzley S, Mohammad A, Malkawi AH, Al-Ghananeem AM. Intranasal Drug Delivery of Olanzapine-Loaded Chitosan Nanoparticles. *AAPS PharmSciTech.* 15(6), 1598-1602 (2014).
58. Rytting E, Bur M, Cartier R, *et al.* In vitro and in vivo performance of biocompatible negatively-charged salbutamol-loaded nanoparticles. *J. Control. Release.* 141(1), 101-107 (2010).
59. Kolishetti N, Dhar S, Valencia PM, *et al.* Engineering of self-assembled nanoparticle platform for precisely controlled combination drug therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107(42), 17939-17944 (2010).
60. El-Dahmy RM, Elsayed I, Elshafeey AH, Gawad NAA El, El-Gazayerly ON. Optimization of long circulating mixed polymeric micelles containing vinpocetine using simple lattice mixture design, in vitro and in vivo characterization. *Int. J. Pharm.* 477(1-2), 39-46 (2014).
61. Aboud HM, Ali AA, El-Menshawe SF, Elbary AA. Nanotransfersomes of carvedilol for intranasal delivery: formulation, characterization and in vivo evaluation. *Drug Deliv.* 00(00), 1-11 (2015).
62. Gadalla HH, Soliman GM, Mohammed F a., El-Sayed AM. Development and in vitro / in vivo evaluation of Zn-pectinate microparticles reinforced with chitosan for the colonic delivery of progesterone. *Drug Deliv.* 00(00), 1-14 (2015).
63. Bento D, Staats HF, Gonçalves T, Borges O. Development of a novel adjuvanted nasal vaccine: C48/80 associated with chitosan nanoparticles as a path to enhance mucosal immunity. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 93, 149-164 (2015).
64. Bandivadeka MM, Pancholi SS, Kaul-Ghanekar R, Choudhari A, Koppikar S. Self-microemulsifying smaller molecular volume oil (Capmul MCM) using non-ionic surfactants: a delivery system for poorly water-soluble drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38(7), 883-892 (2012).
65. Trindade R a., Kiyohara PK, De Araujo PS, Bueno Da Costa MH. PLGA microspheres containing bee venom proteins for preventive immunotherapy. *Int. J. Pharm.* 423(1), 124-133 (2012).
66. Lueßen HL, Rentel CO, Kotzé a. F, *et al.* Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. IV. Polycarbophil and chitosan are potent enhancers of peptide transport across intestinal mucosae in vitro. *J. Control. Release.* 45(1), 15-23 (1997).

67. Hippalgaonkar K, Majumdar S, Kansara V. Injectable lipid emulsions-advancements, opportunities and challenges. *AAPS PharmSciTech*. 11(4), 1526-1540 (2010).
68. Roland I, Piel G, Delattre L, Evrard B. Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. *Int. J. Pharm.* 263(1-2), 85-94 (2003).
69. Gibaud S, Attivi D. Microemulsions for oral administration and their therapeutic applications. *Expert Opin. Drug Deliv.* 9(8), 937-951 (2012).

Capítulo 2 - Farmácia Comunitária

2.1. Introdução

A experiência profissional que obtive ao longo dos meses de estágio na farmácia Ferraz revestiu-se de extrema importância, na medida em que permitiu, por um lado, a aplicação na prática dos conceitos teóricos adquiridos em contexto académico e, por outro, a aprendizagem de novos conhecimentos, essenciais ao exercício da atividade profissional.

Ao longo do estágio foram-me inculcadas e explicadas as competências que um futuro farmacêutico deve adquirir para se tornar um bom profissional. Foi-me também explicado que devo manter sempre o meu interesse pela aprendizagem teórica, devendo procurar manter-me atualizado em relação às novidades da área profissional.

Fui ainda sempre incentivado a cultivar o meu interesse por determinadas secções da nossa atividade profissional ao mesmo tempo que também me foram apresentadas novas áreas (homeopatia, por exemplo). No início, o meu limitado conhecimento destas áreas impediu-me de as perceber como alternativas terapêuticas. No entanto, à medida que o meu conhecimento e interesse aumentou, comecei a vê-las como opções viáveis ao tratamento de determinados doentes, especialmente quando aliadas aos processos de tratamento mais tradicionais.

Deste modo, considero que o meu estágio na Farmácia Ferraz, decorrido de 26 de janeiro de 2015 a 13 de junho de 2015, foi extremamente proveitoso, tendo sido um dos pontos altos da minha carreira académica.

2.2. Organização da Farmácia

2.2.1. Espaço físico

A farmácia Ferraz localiza-se na Rua Professor Silva Pinto, nº1138, S. Roque, Oliveira de Azeméis, possuindo boas acessibilidades, nomeadamente para utentes com mobilidade reduzida.

O exterior da Farmácia encontra-se devidamente identificado através do símbolo da “cruz verde” e a palavra “farmácia”. No seu interior observa-se uma placa indicando o nome da farmácia, bem como a identificação do diretor-técnico, estando estes aspetos de acordo com o decreto-lei nº307/2007, de 31 de Agosto [1].

A farmácia Ferraz possui as áreas e equipamentos necessários para que possa prestar serviços diferenciados e, portanto, de qualidade para a comunidade [2]. A zona de atendimento é constituída por uma área ampla, onde se encontram quatro balcões de atendimento, os quais separam o acesso do público às zonas mais internas da farmácia.

Na zona de atendimento acessível ao público encontram-se expositores de parede e expositores de chão, os quais contêm produtos de dermocosmética, puericultura, produtos alimentares para bebés, produtos de podologia e produtos de higiene íntima.

Por outro lado, atrás dos balcões de atendimento encontram-se os produtos que, apesar de visíveis ao público, não estão acessíveis a este, estando o espaço organizado em várias secções: produtos de higiene oral (pastas dentífricas, colutórios, escovas, entre outros); medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), maioritariamente sazonais; e produtos de homeopatia, fitoterapia, medicina ortomolecular e ainda suplementos alimentares. Aos medicamentos de uso veterinário é dedicada uma pequena secção da farmácia, a qual se destina especialmente a espécies animais domésticas, nomeadamente cães e gatos. Este facto deve-se à localização urbana da farmácia. As vendas de produtos mais especializados são raras. Por baixo dos expositores localizados atrás do balcão, observam-se várias gavetas, onde se encontram alguns dispositivos médicos, algum excesso de MNSRM, produtos de higiene, cosmética, pílulas, aspiradores nasais, tampões de ouvidos, entre outros produtos.

Para além destes produtos, cada balcão está equipado com um computador, um leitor de receitas/produtos e ainda um terminal multibanco. Existe ainda um computador ligado a um cofre, que automatiza os pagamentos realizados em dinheiro.

A zona interna da Farmácia, inacessível e invisível ao público, é constituída por espaço para o armazenamento de medicamentos, um gabinete de atendimento personalizado, o gabinete da Direção Técnica (onde só podem entrar pessoas devidamente autorizadas), laboratório devidamente equipado e casas-de-banho, possuindo desta forma, todas as áreas e divisões, de

acordo com o regulamentado pelo anexo I da Deliberação nº2473/2007, de 28 de Novembro [3]. A divisão dos medicamentos segue uma ordem específica: comprimidos e cápsulas (separados em medicamentos de referência e genéricos), formas farmacêuticas semissólidas, medicamentos oftálmicos, medicamentos auriculares, medicamentos de aplicação nasal, formas farmacêuticas líquidas, medicamentos contidos em saquetas, medicamentos contidos em ampolas, óvulos, supositórios. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos estão numa gaveta separada, devidamente indicada. Os produtos que necessitam de conservação a frio encontram-se num frigorífico destinado para o seu armazenamento. Em cada gaveta os medicamentos estão organizados por ordem alfabética. De forma semelhante existem outros espaços na área de armazenamento destinados ao armazenamento de produtos não-medicamentosos, organizados por marcas e linhas. Estão ainda disponíveis dois computadores, para apoio nos processos de aprovisionamento, receção e armazenamento dos medicamentos.

2.2.2. Horário de trabalho

A Farmácia Ferraz está aberta de segunda-feira a sexta-feira das 9h às 21h e aos sábados das 9h às 19h, sem interrupção para almoço, encerrando aos domingos. O horário da farmácia encontra-se devidamente identificado na porta principal, tal como recomendado [1].

2.2.3. Recursos Humanos

O quadro técnico da Farmácia Ferraz é composto por 4 farmacêuticos nos quais se incluem o Diretor Técnico (Dr. Carlos Ferraz) e o farmacêutico adjunto (Dra. Sara Costa). No quadro dos colaboradores figuram ainda duas técnicas de diagnóstico e terapêutica e uma funcionária de limpeza.

Ao diretor-técnico cabem deveres específicos, nomeadamente: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos na farmácia, garantir o esclarecimento dos utentes nomeadamente no uso racional dos medicamentos, assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são apenas dispensados a utentes não possuidores de receita médica em casos de força maior, garantir o bom estado de conservação dos medicamentos, garantir que a farmácia se encontra em boas condições de higiene (incluindo os seus trabalhadores), que a farmácia está bem aprovisionada, verificar que se cumprem as regras deontológicas do bom funcionamento de uma farmácia. O diretor-técnico pode ser auxiliado nestas funções por farmacêuticos, técnicos de farmácia e pessoal devidamente habilitado [1].

Os farmacêuticos devem sempre assegurar qualidade máxima nos serviços que prestam, sabendo sempre que a sua primeira e principal responsabilidade é para com o doente e a sua

saúde. Ao farmacêutico cabe, entre outras atividades, o controlo de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, contacto com outros profissionais de saúde, contacto com os centros de informação dos medicamentos e gestão dos colaboradores. O farmacêutico deve ainda manter-se sempre atualizado a nível científico, ético e legal, devendo, obrigatoriamente, manter uma formação continuada e atualizar sempre o seu *curriculum vitae* [2].

A equipa técnica da farmácia possui funções devidamente designadas, sendo que sempre que algum farmacêutico se encontra ausente, as suas tarefas são realizadas por outro, uma vez que todos têm de saber realizar as tarefas necessárias à continuidade do trabalho. Para além disto, os farmacêuticos podem ser coadjuvados nas suas funções por técnicos de farmácia e pessoal devidamente habilitado. O farmacêutico deve sempre supervisionar estas tarefas [1]. Cada uma das técnicas também tem delegadas a si determinadas tarefas. Nestas tarefas são assistidas pelos farmacêuticos, sempre que necessário.

Assim, na Farmácia Ferraz, as atividades realizadas pelos farmacêuticos e pelas técnicas de farmácia são:

- Atendimento e aconselhamento;
- Realização das encomendas;
- Receção e armazenamento dos medicamentos e outros produtos disponíveis na farmácia;
- Gestão de *stocks*;
- Gestão de validades;
- Controlo da humidade e temperatura;
- Regularização de devoluções e notas de crédito;
- Medição dos parâmetros bioquímicos;
- Outras tarefas que sejam necessárias;

Apenas os farmacêuticos são responsáveis pelo atendimento personalizado dos utentes, sendo que aos farmacêuticos devidamente habilitados estão ainda incumbidas as funções de administração de vacinas.

A funcionária de limpeza da farmácia higieniza diariamente a farmácia, mantendo o estado de higiene necessário ao seu bom funcionamento.

2.2.4. Aplicação informática

Na atualidade, os sistemas informáticos são uma mais-valia na prestação dos cuidados de saúde de uma farmácia comunitária na medida em que permitem agilizar todos os processos que são realizados na farmácia permitindo, entre outros aspetos, otimizar a gestão do tempo. Na minha opinião, os serviços informáticos devem ser vistos como uma oportunidade a aproveitar, uma vez que, quanto mais rápidos se tornam os processos formais a que uma farmácia deve obedecer, mais tempo dispomos, enquanto profissionais de saúde, para providenciar serviços de saúde diferenciados, assim como outros serviços, os quais não seria possível se houvesse uma maior limitação do tempo.

Deste modo, na farmácia Ferraz é possível encontrar instalado em todos os computadores o sistema informático Sifarma 2000. O servidor encontra-se na zona de armazenamento da farmácia, estando todos os outros computadores em rede com este. Os computadores que têm o programa instalado, estão também ligados a um leitor de código de barras, a uma impressora fiscal e a um terminal de multibanco, todos em linha com o programa. O programa permite realizar várias funções, entre elas:

- Atendimento, nomeadamente vendas sem compartição, vendas com compartição e vendas suspensas. O programa possui bastantes vantagens pois ao longo do atendimento, para além de ser bastante intuitivo, faz avisos acerca de interações e efeitos adversos (fotosensibilidade, por exemplo).
- Gestão e registo de utentes no programa.
- Consulta de vendas passadas.
- Gestão de encomendas instantâneas e diárias mais fáceis por observações dos níveis de produtos atuais, níveis de *stock* mínimo e máximo, média de vendas mensais, assim como permite também fazer a gestão de devoluções.
- Receção de encomendas diárias e instantâneas.
- Gestão de produtos, nomeadamente gestão de *stocks*, prazos de validade, preços, acesso à ficha de cada produto, permitindo consultar a sua informação científica (posologia, recomendações, interações e efeitos adversos).
- Faturação e processamento do receituário.

O programa Sifarma 2000 é atualizado com alguma frequência, para que novas informações estejam constantemente disponíveis. Para além disto, o programa está protegido por palavra-chave, permitindo o acesso às informações apenas a pessoas autorizadas.

Os computadores da farmácia encontram-se também ligados à internet. A ligação à internet permite a qualquer colaborador da farmácia o acesso rápido a qualquer informação necessária, nomeadamente a consulta de *sites* relacionados com a área (site do INFARMED, I.P., por exemplo) e outros sites, por exemplo de produtos que não sejam conhecidos ou de atualização de informações em relação a produtos antigos.

2.2.5. Realização de tarefas sem apoio informático

Durante o período de estágio na farmácia Ferraz, o programa informático foi um grande recurso. No entanto, nem todas as atividades da farmácia podem ser realizadas com apoio informático.

Por vezes, realizei pedidos de produtos, por telefone, diretamente aos fornecedores (realizando depois a sua receção). As razões para se fazerem pedidos por telefone são várias. Uma delas pode ser a facilidade e a rapidez de comunicação e informação. Outra razão é o facto de, para alguns fornecedores, não ser possível efetuar encomendas instantâneas diretamente através do Sifarma 2000. Também outras atividades, tais como processamento do receituário de subsistemas pequenos como o sindicato dos bancários do Norte, por exemplo, são efetuadas sem apoio informático.

2.2.6. Legislação aplicável ao quotidiano da Farmácia Comunitária

Quando é necessário consultar informação sobre a legislação que pode ser aplicada no dia-a-dia da Farmácia Comunitária, os elementos da farmácia Ferraz, utilizam as versões online do Diário da república e o site do INFARMED, I.P.

2.3. Informação e Documentação científica

Na sociedade atual, a informação acerca dos produtos de saúde é vasta e acessível a quase toda a gente que assim o deseje. No entanto, fontes de informação, como a internet, por exemplo, possuem muitas vezes dados que não se encontram totalmente completos, podendo mesmo estar errados. Muitas vezes estas informações podem ser incompreendidas por quem as consulta.

Assim sendo, faz parte do papel do farmacêutico aconselhar e informar de maneira perceptível os utentes da sua farmácia sobre as dúvidas que estes tiverem. Além de utilizar a internet, o farmacêutico pode consultar publicações em formato de papel para que possa providenciar um melhor aconselhamento e, portanto, um serviço de melhor qualidade.

Porque o farmacêutico não é obrigado a saber responder a todas as dúvidas de um utente, deve por vezes, procurar ele próprio a informação de que necessita para realizar um melhor trabalho. Assim sendo, uma farmácia comunitária deve possuir, obrigatoriamente, uma Farmacopeia Portuguesa, em papel, em formato eletrónico ou sítio da internet reconhecido pelo INFARMED. Para além disso, deve também possuir outros documentos indicados pelo INFARMED, IP [1]. Para além da “Farmacopeia Portuguesa”, o INFARMED, IP declara que as farmácias também devem possuir na sua biblioteca obrigatória o “Prontuário Terapêutico” [4].

De acordo com o *Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária*, as fontes consideradas de acesso obrigatório no momento da dispensa são:

- “Prontuário Terapêutico Português”;
- Resumo das características do medicamento [2];

A farmácia Ferraz possui todos estes documentos à sua disposição. Sempre que necessário estes documentos podem ser acedidos. Para além destes, a farmácia possui ainda outros documentos complementares como:

- “Formulário Galénico Português”;
- “*Simposium* Terapêutico”;
- “Mapa terapêutico”;
- “Direito Farmacêutico”;
- “Medicamentos não prescritos: Aconselhamento Farmacêutico”;

2.3.1. Centros de Documentação e Informação

Para além dos documentos obrigatórios e complementares que a farmácia dispõe, estão também disponíveis para os profissionais de saúde alguns centros de documentação e informação que podem ser consultados caso haja necessidade.

Um destes centros de documentação é o CIM - Centro de informação do medicamento da Ordem dos Farmacêuticos. Este centro de informação além de possuir uma área com novidades em terapêutica também possui recursos de informação com ligações úteis para a pesquisa científica relacionada com medicamentos [5].

2.4. Medicamentos e outros produtos de saúde encontrados na farmácia

Para além de medicamentos, na farmácia são também dispensados outros produtos. O farmacêutico tem o dever de se informar sobre eles de maneira a que possa providenciar o melhor atendimento possível aos seus utentes.

2.4.1. Definição de medicamento

Medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [6].

O farmacêutico é o profissional de saúde especializado no medicamento. Assim sendo, deve manter-se sempre atualizado em relação aos medicamentos, para que consiga aconselhar os utentes da melhor maneira.

Os medicamentos podem dividir-se em:

- Medicamento genérico: “Medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [6].
- Medicamento de referência: “Medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos” [6].

No decurso do meu estágio tive muitas vezes que explicar aos utentes o que são medicamentos genéricos, uma vez que a sua falta de conhecimento sobre esta matéria suscita-lhes muitas dúvidas. Esta é, claramente, uma das situações mais frequentes no atendimento.

2.4.2. Medicamentos psicotrópicos e medicamentos estupefacientes

Este tipo de medicamentos, ainda que também possam ser definidos como medicamentos genéricos e de referência, têm um controlo diferente, possuindo uma legislação própria que divide estes medicamentos em psicotrópicos e estupefacientes, o decreto-lei nº 15/93, de 22

de janeiro [7]. Consideram-se medicamentos psicotrópicos e medicamentos estupefacientes os medicamentos presentes nas tabelas dos anexos deste decreto-lei. O seu armazenamento e a sua dispensa segue algumas regras específicas, sendo muito mais controladas.

2.4.3. Preparados officinais e fórmulas magistrais

Preparado officinal é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” [6]. Por sua vez, uma fórmula magistral é “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” [6].

Ainda que a farmácia Ferraz possua um laboratório devidamente equipado, a preparação deste tipo de medicamentos é muito rara.

2.4.4. Outros produtos encontrados na farmácia Ferraz

Além dos medicamentos atrás descritos, é possível encontrar na farmácia Ferraz outros produtos como:

- Medicamentos homeopáticos;
- Produtos Fitoterapêuticos;
- Produtos para alimentação especial e dietética;
- Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos;
- Dispositivos médicos;
- Medicamentos e produtos de uso veterinário;

2.4.5. Verificação, com e sem a utilização da aplicação informática, da existência de qualquer medicamento ou produto de saúde e sua localização nas instalações da Farmácia

Muitas vezes durante o período de estágio foi-me solicitado que verificasse se um produto estava disponível na farmácia. Para saber se o produto estava disponível, dirigia-me a um dos computadores, e digitava o nome do produto na parte de gestão de produtos do Sifarma 2000 que me dava a conhecer o nível de *stock* atual. Independentemente do nível de *stock* anunciado pelo Sifarma 2000, o passo a seguir era sempre dirigir-me ao sítio onde o produto se encontrava armazenado e verificar o nível de *stock* físico. Por vezes podem surgir erros que, apesar de raros, devem ser corrigidos.

2.5. Aprovisionamento e Armazenamento

2.5.1. Critérios de aquisição e fornecedores

Na Farmácia Ferraz realizam-se duas encomendas diárias: a primeira ao fim da manhã e a segunda ao fim da tarde. Estas encomendas têm como objetivo manter a diversidade de produtos da farmácia, evitando rutura de *stocks*, assim como a aquisição de novos produtos sempre que necessário. Estas devem ser realizadas com cuidado, por forma a evitar que haja acumulação de produtos desnecessários.

Neste aspeto, o sistema informático Sifarma 2000 tem uma grande importância. Cada produto possui uma ficha própria no programa. Esta ficha contém bastantes informações que facilitam todo este processo:

- *Stock* atual do produto;
- *Stock* mínimo e máximo do produto;
- Encomendas pendentes;
- Prazos de validade;
- Históricos de compras e vendas;
- Fornecedor preferencial.

O *stock* mínimo de cada um dos produtos é pré-definido segundo critérios como necessidades diárias e sazonais. Quando o *stock* mínimo é atingido o programa faz uma proposta de encomenda do produto com a quantidade necessária para que seja atingido o *stock* máximo. Por sua vez, o *stock* máximo é pré-definido de forma que se evite um excesso e, por conseguinte, desperdício de produtos.

Apesar de esta gestão ser de extrema importância porque permite uma maior fluidez, a gestão de encomendas não é uma atividade estática, pelo que a pessoa responsável por esta tarefa, analisa de forma crítica, as quantidades que o programa sugere. As razões para que sejam feitas variações dos níveis sugeridos estão relacionadas com aspetos como, limitações físicas, limitações económicas, controlo dos prazos de validade. Este controlo é feito com base na experiência do operador. Quando a verificação das quantidades de produto necessárias acaba, a encomenda é enviada diretamente ao fornecedor, via *modem*.

Além das encomendas diárias, também podem ser feitas encomendas instantâneas através do sistema informático. Este tipo de encomendas são feitas quando é requisitado por um utente, um produto que não esteja disponível na farmácia. No entanto, existem fornecedores para os

quais o pedido instantâneo não está disponível no sistema informático. O grupo *Cooprofar*, por exemplo, possui um *gadget* que deve estar instalado nos computadores das farmácias (protegido por uma palavra-chave específica para cada farmácia), que permite que sejam efetuadas encomendas instantâneas. As encomendas instantâneas também podem ser realizadas diretamente aos armazenistas, por acesso telefónico.

Atualmente, a Farmácia Ferraz trabalha essencialmente com três fornecedores: *Alliance Healthcare*, *Cooprofar* e *Plural*, sendo apenas solicitado a este último, no caso de produtos os primeiros. A escolha do fornecedor ao qual se faz a encomenda é baseada em vários critérios, tais como:

- Condições comerciais de compra e pagamento;
- Bonificações;
- Condições socioeconómicas da farmácia;
- Horário da entrega do produto;
- Eficácia na entrega do produto;
- Boa conservação dos produtos entregues;
- Condições de devolução de produtos;

Por vezes, quando são necessárias grandes quantidades de produto, ou quando o produto está esgotado a nível dos fornecedores, a compra pode ser realizada diretamente ao laboratório produtor, se for mais benéfico para a farmácia. Este tipo de compra acontece com frequência mensal, especialmente no caso dos laboratórios de medicamentos genéricos com que a farmácia mais trabalha.

2.5.2. Verificação do estado da encomenda

Através do acesso à área de Gestão de Encomendas do Sifarma 2000, é possível verificar o estado em que a encomenda se encontra.

2.5.3. Receção de encomendas

A receção de encomendas na Farmácia Ferraz ocorre diariamente em dois momentos: a primeira no início da manhã e a segunda, no início da tarde. Durante o meu estágio realizei

várias vezes o procedimento de receção de encomendas. O primeiro passo deste procedimento é verificar as quantidades e o estado de integridade dos produtos entregues.

Após fazer esta verificação, entro na área de receção de encomendas do Sifarma 2000. As encomendas efetuadas à *Alliance Healthcare* e à *Cooprofar*, normalmente possuem um ou mais números externos associados à sua fatura. Este número é facilmente identificável no programa Sifarma 2000. Depois de escolhida a encomenda desejada, inicia-se o processo de receção no programa informático. Se a encomenda tiver sido feita manualmente, é preciso inseri-la no sistema informático através da área de gestão de encomendas e só posteriormente é que se pode iniciar a sua receção.

No início da receção, insere-se no programa o número da fatura e o seu valor. Depois começam a inserir-se os produtos, um a um. À medida que são inseridos os produtos, devem verificar-se sempre as validades e o preço de venda ao público (P.V.P.) dos medicamentos. Os MSRM têm P.V.P. fixos, com uma margem de lucro fixa para as farmácias. Deste modo, o P.V.P. destes produtos deve ser confirmado no programa informático (devido a variações) e na fatura uma vez que deve ser igual ao impresso na cartonagem. Esta verificação é especialmente importante para que não sejam vendidos aos utentes medicamentos com preço superior ou inferior ao registado na cartonagem. As bonificações também devem ser confirmadas e inseridas no programa, no espaço a elas referente.

Sempre que um produto novo entra na farmácia, é necessário criar uma nova ficha do produto a ele referente. Na criação desta ficha é preciso introduzir vários dados: *stock* mínimo, *stock* máximo, preço de venda, preço de custo, fornecedor.

Após dar entrada a todos os produtos da encomenda, ordena-se automaticamente no programa informático a lista de produtos. Este procedimento facilita a verificação dos preços a que os produtos foram verificados. Como estes preços sofrem muitas oscilações devem ser sempre conferidos com o maior dos cuidados. No fim desta verificação, o valor total obtido deve ser igual ao valor da guia inserido no sistema inicialmente (e que corresponde ao valor da fatura). No fim da receção, a fatura original é arquivada na farmácia.

No caso específico das benzodiazepinas e dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, estes vêm sempre acompanhados de um documento de requisição em duplicado. Este documento é assinado pelo responsável pelo envio. As vias são assinadas e carimbadas pelo responsável, ficando uma delas arquivada na farmácia.

2.5.4. Aplicação das margens legais de comercialização na marcação de preços

A confirmação dos diversos preços de fatura dos produtos é especialmente importante na marcação do preço dos produtos que não possuam P.V.P. fixo. As margens dos produtos que não têm P.V.P. fixo dependem do preço de fatura e do IVA a que esse produto está sujeito. Estas margens estão mais ou menos estipuladas para os vários tipos de produtos (papas e leites, matérias-primas, dermocosmética, suplementos, etc...).

Quando a receção dos produtos é dada como terminada no sistema informático, as etiquetas com os preços dos produtos são impressas para serem coladas nos produtos para posterior comercialização.

2.5.5. Notas de devolução

Durante a receção, podem ser detetados erros como: produtos com prazo de validade demasiado curto, erros na quantidade recebida, produtos em mau estado e preços mal faturados. Nos casos em que são detetados estes erros, é efetuada uma reclamação através de uma nota de devolução enviada diretamente ao fornecedor.

2.5.6. Armazenamento

À medida que é feita a receção das encomendas, os vários produtos vão sendo armazenados nos lugares próprios para o efeito. Os medicamentos são divididos por forma farmacêutica, existindo gavetas próprias para xaropes, pomadas e cremes, supositórios, óvulos, pomadas vaginais, produtos do protocolo da *Diabetes Mellitus*, colírios, fármacos de aplicação nasal, fármacos de aplicação auricular, gotas orais. Para além disso, existem ainda expositores próprios onde se encontram os medicamentos dispensados em forma de saqueta, ampolas e ainda as loções de utilização externa.

Por outro lado, os comprimidos e cápsulas de administração oral são armazenados em gavetas próprias, estando os medicamentos de referências separados dos medicamentos genéricos, por sua vez também separados dos MNSRM.

Os outros produtos, não-medicamentosos, são armazenados nas suas zonas específicas da farmácia estando divididos por classes ou por alguma ordem lógica como por exemplo, medicamentos e produtos de uso veterinário, produtos de higiene oral, produtos de dermocosmética, papas e leites, produtos de posologia, higiene íntima, entre outros.

Existe ainda um espaço próprio para armazenamento de produtos com *stock* em excesso.

Ao longo do armazenamento, verificam-se sempre os prazos de validade dos diversos produtos, para que os produtos com prazo de validade mais curta (caso se aplique) sejam sempre colocados nos seus espaços, de forma a serem os primeiros a serem vendidos.

A farmácia possui um sistema de ar condicionado para que os medicamentos sejam armazenados a uma temperatura inferior a 25°C e humidade inferior a 60%. A exceção são os medicamentos armazenados no frigorífico, cuja temperatura é mantida abaixo de 8°C.

2.5.7. Controlo dos prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é uma obrigação para que qualquer farmácia possa garantir que os seus produtos se encontrem em perfeitas condições de utilização.

Assim, este controlo começa no momento em que é feita a receção das encomendas. Quando o *stock* de um produto se encontra a zero é feita alteração do seu prazo de validade. Quando há alguma quantidade de produto existente na farmácia, mantém-se a validade do programa.

Mensalmente, é emitida uma lista (através do programa informático) com todos os produtos cujo prazo de validade vai expirar nos próximos 3 meses. A validade de cada um destes produtos tem de ser, posteriormente verificada. Nos casos dos produtos que existem em grandes quantidades e com grande rotação, por vezes podem acontecer erros nos prazos de validade inseridos no sistema informático. Quando se confirma que o prazo de validade dos produtos está realmente a terminar, estes são devolvidos aos armazenistas que os faturaram.

2.6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

2.6.1. Princípios éticos

O primeiro artigo do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos resume bem o princípio pelo qual se deve basear a interação entre os farmacêuticos e os utentes: “O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente” [13].

Deste modo, cada interação entre um farmacêutico e um utente deve sempre ser baseada em respeito, procurando sempre servir o utente da melhor maneira, respondendo a todas as suas dúvidas, tendo como objetivo máximo o uso racional do medicamento.

2.6.2. Postura e comunicação com o doente

Ao longo dos meses de estágio deparei-me com diversos tipos de utentes. A diversidade de utentes obrigou-me a uma adaptação constante na maneira como interagi com eles. Sempre tentei fazer com que os utentes percebessem como usar os medicamentos e outros produtos dispensados na farmácia. Assim, concluo que o mais importante é realmente fazer perceber quais as condições de utilização dos medicamentos e produtos e, se necessário, explicar que pode surgir algum tipo de reação adversa aquando da sua utilização.

Em utentes mais idosos, por exemplo, por vezes é necessário adicionar uma explicação escrita às mais comuns explicações por comunicação oral. Quando os utentes não sabem ler, a comunicação escrita não é uma opção e, por vezes, tive de arranjar mecanismos para melhor me fazer entender. Alguns desses mecanismos podem basear-se em números ou desenhos para descrever as posologias, por exemplo. Nestes casos, os utentes devem ser sempre questionados para ver se, de facto, perceberam a informação.

Quando os utentes procuram saber para que é que os medicamentos ou produtos são utilizados, é preciso simplificar as explicações sem entrar em qualquer tipo de pormenores técnicos. Pelo contrário, se o nível de conhecimento científico (ou de curiosidade) do utente for superior, é preciso estar disponível para responder a outro tipo de questões, podendo, em alguns casos, ser utilizada uma linguagem mais técnica.

Por outro lado, não é apenas necessário fornecer ao utente informação acerca da utilização dos vários produtos. Às vezes é necessário questionar o doente acerca da medicação que habitualmente possa fazer. Este tipo de questões mostra-se muito importante para que sejam detetadas possíveis interações ou para evitar que ocorram reações adversas à medicação.

Ainda que seja muito importante fornecer informações aos utentes e questioná-los para que se promova o uso racional dos medicamentos, também é importante saber distinguir entre o que dizer a um utente e o que não dizer. É preciso saber filtrar a informação de uma forma clara para não preocupar o utente desnecessariamente. Por outro lado, por vezes é necessário tomar uma postura mais assertiva para que os utentes percebam a importância de agirem de determinada forma ou tomarem certas medidas.

2.6.3. Farmacovigilância

A organização mundial de saúde define a farmacovigilância como a ciência ou atividade relacionada com a deteção, compreensão e prevenção dos efeitos adversos e/ou qualquer outro problema relacionado com a medicação. O objetivo da farmacovigilância é promover a segurança dos utentes em relação ao uso de medicamentos e providenciar informação equilibrada e verdadeira que permitam uma avaliação correta dos riscos e benefícios dos tratamentos [14].

O farmacêutico é o profissional de saúde especialista no medicamento. Esta característica, associada ao facto de também estar na linha da frente do contacto com a pessoa doente, permitem ao farmacêutico detetar e notificar reações adversas aos medicamentos.

Ao deparar-se com uma reação adversa a um medicamento, deve ser preenchida a ficha de notificação de reações adversas aos medicamentos e enviá-la ao INFARMED, I.P., onde é, posteriormente, analisada.

2.6.4. VALORMED

Todos os medicamentos e produtos semelhantes que estejam fora do prazo de validade ou que já não sejam utilizados, os materiais utilizados no seu acondicionamento e os acessórios utilizados na administração dos medicamentos podem ser depositados no contentor da VALORMED presente na farmácia [15].

Quando os contentores se encontram cheios, são fechados e entregues aos distribuidores dos medicamentos. Estes transportam-nos até aos centros de triagem para que os produtos sejam reciclados ou incinerados [16].

O papel dos farmacêuticos é o de consciencializar os utentes, para que estes colaborem com esta campanha, para que os medicamentos e outros produtos semelhantes sejam devidamente destruídos, diminuindo o seu impacto na poluição ambiental.

2.7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos consiste na cedência de “medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica” [2]. Cabe ao farmacêutico avaliar toda a medicação por ele dispensada para evitar que surjam problemas relacionados com a medicação.

2.7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

MSRM são medicamentos que possam constituir um risco para a saúde do doente, quando utilizados para o seu fim, quando são usados para fins diferentes daqueles a que se destinam, quando contêm substâncias cuja atividade deve ser aprofundada ou quando são administrados por via parentérica [6].

Neste momento decorre um período de transição em relação às receitas médicas devido ao programa das novas receitas eletrónicas. A dispensa de medicamentos através do uso de receita médica envolveu assim alguma adaptação da minha parte. Nem todos os medicamentos podem ser dispensados através das novas receitas médicas. Os medicamentos que contêm substâncias estupefacientes e psicotrópicas ainda não podem ser dispensados através da nova receita eletrónica. Isto também acontece em receitas com planos de comparticipação menos comuns e em receitas manuais. Para além disso, ainda ocorrem alguns erros na configuração das receitas, por exemplo, nos preços de alguns medicamentos, levando a que a dispensa tenha de ser feita pela metodologia antiga.

Quando os utentes entregam uma receita na farmácia, o farmacêutico deve fazer uma leitura da mesma antes de dispensar os medicamentos. Vários fatores devem ser verificados. Uma receita eletrónica deve conter [17]:

- Número da receita;
- Identificação do médico prescriptor;
- Dados do utente;
- Identificação do medicamento (Prescrição por denominação comum internacional ou prescrição por marca);
- Posologia e duração do tratamento (Por vezes os médicos usam símbolos como “1+0+1”, para indicar que o tratamento deve ser feito ao pequeno-almoço e ao jantar, por exemplo);

- Participações especiais. Para além da letra O deve ser indicado o despacho da participação especial.
- Número de embalagens;
- Data da prescrição (automaticamente verificada com as novas receitas eletrónicas);
- Assinatura do médico prescriptor.

As receitas devem obedecer também a outros aspetos, por exemplo: só podem ser prescritos quatro medicamentos por cada receita, os medicamentos e produtos sujeitos a protocolos específicos são prescritos em receitas sem outros medicamentos (não sujeitos a esse protocolo) e os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos também têm receitas sem outros medicamentos (não pertencentes a estas classes).

Para além destes fatores mais burocráticos, há que ter em conta a prescrição em si, nomeadamente a adequação da prescrição, contextualizando-a com o problema da pessoa a quem a prescrição se destina.

Após estas verificações, dispensam-se os medicamentos. Caso se possa usar o método das novas receitas eletrónicas, podem seguir-se duas vias:

- 1) Passa-se o código da receita pelo leitor ou,
- 2) Coloca-se o cartão de cidadão no leitor apropriado

De seguida, lê-se o código de acesso da receita. A partir daí, é-se reencaminhados para um ecrã onde já se encontram os medicamentos presentes na receita. Neste campo há que fazer a verificação do PVP de cada medicamento. No caso dos medicamentos prescritos com a designação comum internacional, ao pressionar a tecla “ENTER” na sua quantidade, somos encaminhados para outro ecrã onde podemos escolher os medicamentos que estão agrupados no mesmo CNPEM (Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos). Caso o medicamento escolhido não esteja entre os 5 mais baratos encontrados no mercado é preciso inserir o *pin* do direito de opção do utente.

No fim deste procedimento, todos os produtos têm de ser passados pelo leitor de códigos de barras. No fim da dispensa, imprime-se a receita. A receita é então assinada pelo responsável pelo levantamento dos medicamentos. De seguida é assinada pelo responsável pela dispensa e carimbada.

Nos casos em que não se pode usar o método da nova receita eletrónica, lêem-se os produtos prescritos pelo médico, escolhe-se o plano de participação, lê-se a receita, sendo o resto do procedimento igual. Para além das receitas eletrónicas, existem também receitas manuais.

Estas receitas, apesar de serem cada vez mais raras, podem também aparecer. No entanto, têm de ser justificadas (falhas informáticas, inadequação do prescritor, prescrição no domicílio ou “até 40 receitas/mês”). O resto do procedimento é igual ao descrito anteriormente.

Durante o meu estágio, tive de dispensar vários tipos de produtos com as variadas receitas médicas. A conclusão a que chego é que as novas receitas eletrónicas, aliadas a algum cuidado no momento da dispensa, minimizam a probabilidade de erro.

A simplificação do processo informatizado da dispensa de medicamentos permite uma maior disponibilidade para a interação farmacêutico-utente. O utente, no momento da dispensa, deve ser questionado se sabe como tomar o medicamento devendo ser esclarecido, caso não saiba. Para além da posologia, devem ser esclarecidas outras dúvidas em relação a possíveis efeitos adversos e, caso haja necessidade, indicar quais as precauções que se devem ter com o medicamento dispensado.

Após a dispensa, é necessário verificar sempre a receita, comparando a parte impressa atrás, com a parte da frente. No caso das receitas antigas, verifica-se sempre se o código da receita é o correspondente, se os medicamentos dispensados correspondem aos prescritos e se o plano de comparticipação foi corretamente escolhido. Verifica-se ainda se a receita foi assinada pelo médico, pelo responsável pelo levantamento dos medicamentos e pelo responsável pela dispensa (com o devido carimbo da farmácia).

No caso das novas receitas eletrónicas apesar de ser correto verificar todos os pontos atrás referidos, é apenas necessário verificar as assinaturas e o carimbo da farmácia, uma vez que o sistema informático faz automaticamente a verificação dos outros parâmetros.

2.7.2. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

No caso de medicamentos com substâncias psicotrópicas e estupefacientes, é necessário um maior controlo das prescrições. No fim da dispensa, antes da impressão da receita, é necessário preencher um campo com os dados do médico, do utente a quem a receita se refere e da pessoa responsável pelo levantamento da receita. Após finalizar a dispensa, devem ser tiradas duas fotocópias da receita. O original é enviado ao centro de conferência de receitas do sistema de comparticipação, uma a fotocópia é arquivada durante 5 anos na farmácia, juntamente com o documento de psicotrópicos impresso na venda e a outra é remetida ao INFARMED, IP mensalmente.

2.7.3. Dispensa de produtos ao abrigo de protocolos

O caso mais frequente deste tipo de dispensa são os produtos de controlo da glicémia capilar (tiras e lancetas usadas na medição da glicémia capilar). Este tipo de produtos estão sujeitos a um regime de comparticipação diferente.

2.7.4. Comparticipações

As comparticipações de medicamentos permitem que uma entidade específica pague uma parte do P.V.P. dos medicamentos. Deste modo, o utente tem apenas de pagar a diferença entre o valor pago por essa entidade e o P.V.P. O valor que corresponde à comparticipação é posteriormente devolvido à farmácia. A maior parte dos utentes tem os seus medicamentos comparticipados pelo sistema nacional de saúde (SNS). As duas comparticipações mais comuns do SNS são o regime geral e o regime especial. Para utentes com certas patologias há ainda despachos próprios que alteram o regime de comparticipação.

Existem ainda outros regimes de comparticipação, por exemplo, ADSE, sindicato dos bancários do norte, EDP, entre outros.

Nos casos (raros) em que o utente possa ser comparticipado por mais de uma entidade, é necessário fotocopiar a receita médica, para que esta seja submetida às duas entidades.

2.7.5. Vendas suspensas

Existem dois casos em que podem ser feitas vendas suspensas.

Quando um utente faz uma medicação para uma patologia crónica, é possível ceder o medicamento ao utente sem a receita médica. A venda fica em suspenso até que o utente traga a receita médica.

Por outro lado, se um dos medicamentos prescritos numa receita médica não se encontrar disponível na farmácia, o utente pode levar os outros medicamentos, ficando a venda em suspenso. Quando o medicamento ficar disponível é possível aviar a receita.

2.8. Automedicação

A automedicação define-se como: “instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente” [2]. Como a automedicação pode ser um ato perigoso, o aconselhamento farmacêutico é muito importante. O farmacêutico tem como obrigação orientar o doente para uma correta utilização do medicamento, de forma a maximizar o seu potencial e minimizando os seus potenciais riscos.

Neste sentido, o aconselhamento farmacêutico deve basear-se no uso dos MNSRM. Estes medicamentos são todos aqueles que não preenchem as características dos MSRM, anteriormente definidas. Para além disso, este aconselhamento farmacêutico também pode passar por medidas não farmacológicas que possam resolver o problema de saúde, devendo sempre que possível, priorizar estas medidas.

A lista de situações passíveis de automedicação está descrita no despacho nº17690/2007, de 23 de julho [18]. As situações mais comuns encontradas na farmácia são as de diarreia, obstipação, congestão nasal, tosse, febre com menos de 3 dias e cefaleias.

2.8.1. Quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos

Durante o atendimento a um utente é sempre necessário colocar várias questões por forma a melhor entender o seu problema. Assim, deve-se tentar perceber qua há quanto tempo este se manifesta, se já tentou trata-lo de alguma maneira e ainda, que patologias tem o doente e qual a medicação que faz para as tratar. Estas perguntas são úteis para perceber se o problema é de baixa gravidade e pode ser tratado com MNSRM, ou se o utente deve ser encaminhado para o médico.

Em casos em que a duração dos sintomas é muito grande (febre por mais de 3 dias, por exemplo), em casos em que o utente até já fez um tratamento (correto) não tendo obtido resultados positivos ou, em casos em que o utente tem bastantes patologias, sendo polimedicado, o utente deve ser reencaminhado para o médico.

2.8.2. Benefícios e Riscos da automedicação. Prevenção dos riscos

A automedicação tem alguns benefícios, nomeadamente a rapidez na resposta a patologias menores e os menores custos para o utente, associados ao facto de não necessitar de consultas médicas.

Existem alguns riscos associados à automedicação, nomeadamente:

- Sobredosagem;
- Reações adversas;
- Potencial de interações com outros fármacos;
- Potencial para mascarar patologias mais graves.

Estes erros podem ocorrer sempre que exista uma transmissão de informação deficiente. Assim, o farmacêutico deve ser capaz de questionar o doente de forma eficaz, como foi previamente descrito, sendo ainda de extrema importância, saber transmitir as informações necessárias a uma correta utilização dos medicamentos: posologia, precauções de utilização, duração do tratamento e, se necessário, potenciais efeitos indesejáveis. O farmacêutico deve ainda mostrar-se disponível para responder a qualquer tipo de dúvidas que possam surgir após a dispensa, durante e após o tratamento.

2.8.3. Indicação de um MNSRM - exemplos

As situações em que é necessária a indicação de um MNSRM são muito variadas. Uma das situações mais comuns está relacionada com sintomas de tosse. Nesta situação questiona-se o utente há quanto tem os sintomas e se a sua tosse é produtiva ou não. Mediante a sua resposta é comum aconselhar um antitússico ou um expetorante. Alguns fatores que condicionam a escolha do xarope são a idade do utente e outras condicionantes (utente com *diabetes mellitus*, por exemplo)

Outro exemplo muito comum é a diarreia. Nestes casos é muito importante perceber se há sintomas de febre associados ou não. Para além disso, é importante saber também qual a duração da diarreia. Em caso de febre com mais de 3 dias, o ideal é aconselhar o utente a ir ao médico, não descurando medidas não farmacológicas como o aumento da ingestão de líquidos.

Nos casos em que a duração da febre seja inferior a 3 dias pode ser propício aconselhar a toma de lactobacillus orais para além do aumento da ingestão de líquidos. Indicar um fármaco como a loperamida nestes casos é muito perigoso e, como tal, desaconselhável. Se os sintomas se mantiverem ou no caso de piorarem, devem consultar um médico.

Nos casos em que não haja febre, deve-se aconselhar ao utente certas medidas não farmacológicas tais como a ingestão de muitos líquidos e gradualmente a inserção de comidas mais sólidas na dieta (banana, arroz branco, por exemplo). Em certos casos como, crianças, pessoas debilitadas e pessoas que demonstrem sinais de desidratação, deve ainda ser aconselhada a ingestão de produtos para reposição de eletrólitos, para além dos lactobacillus.

Apenas quando estas medidas não são suficientes é que se deve aconselhar um fármaco como a loperamida (pois este altera o peristaltismo intestinal).

2.9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

2.9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

O decreto-lei nº189/2008, de 24 de setembro, define que um produto cosmético é “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [10].

Estes produtos constituem provavelmente a maior parte dos produtos da farmácia, com exceção dos medicamentos de referência e dos medicamentos genéricos.

Alguns dos produtos deste género existentes na farmácia são:

- Produtos de higiene corporal;
- Produtos de higiene do rosto, nomeadamente produtos usados nos diferentes tipos de pele.
- Champôs de uso diário ou não;
- Produtos de uso dentífrico;
- Produtos de proteção solar e de tratamento da pele pós-solar;
- Produtos de higiene íntima;
- Desodorizantes;
- Produtos de maquilhagem e vernizes;
- Outros.

As marcas de produtos dermatológicos com que a farmácia mais trabalha são: Uriage®; La Roche-Posay® e Bioderma®. Cada marca possui à sua disposição várias loções, cremes, geles, óleos, leites, entre outros produtos. Estas marcas têm várias linhas de produtos para vários tipos de pele e com várias finalidades:

- Pele mista a oleosa;
- Pele normal a seca;

- Pele com imperfeições;
- Pele madura;
- Pele hiperpigmentada;
- Pele lesada e irritada;
- Pele atópica
- Situações específicas (rosácea e dermatite seborreica);
- Produtos de proteção solar.
- Produtos para bebés;

Quando é feita a dispensa destes produtos é preciso perceber se se está a lidar com uma situação passível de indicação médica ou não. Ainda que existam situações em que os utentes procuram aconselhamento sobre patologias dermatológicas, que devem ser devidamente analisadas, a maior parte das situações em que se recomendam estes produtos estão relacionadas com a estética. É importante informar o utente sobre como utilizar os diversos produtos, a duração da utilização e que tipo de efeitos pode esperar (desejáveis e indesejáveis). Assim, a educação neste tipo de produtos é muito importante visto que esta se trata de uma área em constante atualização. O farmacêutico deve conhecer as diversas linhas para estar preparado para responder a qualquer tipo de questões.

2.9.2. Produtos para alimentação especial e dietéticos

De acordo com o decreto-lei nº74/2010, de 21 de Junho, definem-se géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial como “géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”, nomeadamente pessoas com problemas de metabolismo, pessoas doentes que beneficiem da sua ingestão e lactentes ou crianças [8].

Por sua vez os alimentos dietéticos estão descritos e regulados pelo decreto-lei nº216/2008, de 11 de Novembro e são definidos como: “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 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 metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” [9].

O *stock* deste género de produtos é reduzido, uma vez que, quando existe necessidade, estes são diretamente encomendados aos fornecedores. A marca de produtos mais comumente usada é o Fortimel®, contendo produtos para carências nutricionais e geriatria, produtos para necessidades nutricionais específicas, produtos para alergias e desenvolvimento infantil e produtos para necessidades metabólicas.

Estes produtos têm participações extremamente elevadas uma vez que, normalmente, são muito caros, mas extremamente importantes nos casos em que são utilizados.

2.9.3. Produtos dietéticos infantis

Existem vários tipos de produtos na Farmácia Ferraz para alimentação infantil, sendo maioritariamente leites, farinhas e boiões. As marcas destes produtos mais utilizadas na Farmácia Ferraz são: Aptamil®, Nutribén® e Nestlé®.

Os leites para os lactentes são muito variados mas a sua divisão primária é feita por idades (prematuros, 0-6 meses, 6-12 meses, 12-36 meses).

Outras divisões estão relacionadas com a indicação específica do leite: leites hipoalergénicos (no caso do lactente ter alergias); leites anti-obstipantes (com pré-bióticos); leites anti-regurgitantes (com espessantes) e leites anticólicas (com baixo teor em lactose). Existem ainda leites especiais, por exemplo, leites para bebés com alergias ao leite de vaca, leites sem lactose e leites à base de proteínas da soja.

A menos que seja aconselhado pelo médico, recomenda-se que os bebés sejam amamentados até aos 6 meses de idade. Após este período devem continuar a ser amamentados, complementando-se a sua alimentação.

A partir dos 4 meses, é possível alimentar os bebés com farinhas. As primeiras farinhas não contêm glúten. Este só é incluído na dieta a partir dos 6 meses, para evitar problemas gastrointestinais. Existem ainda boiões para que sejam introduzidos aos bebés vários tipos de alimentos, nomeadamente, frutas variadas, legumes, arroz, entre outras.

A função do farmacêutico nestes casos passa por aconselhar os utentes na forma como preparar os diversos alimentos e o seu modo de utilização, estando disponível para responder a qualquer tipo de dúvidas.

2.9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais

Um dos produtos fitoterapêuticos mais utilizados na Farmácia Ferraz são os produtos da gama Naturmil da Dietmed®. Esta gama possui vários produtos com fitonutrientes. Alguns desses produtos são:

- Alcachofra: com propriedades digestivas, hepatoprotetoras, ação colagoga e colerética;
- Alho: antiagregante plaquetário; reduz as taxas de colesterol e triglicérides;
- Ananás: anticelulítico e anti-inflamatório;
- Cáscara sagrada: ação anti-obstipante;
- Valeriana: Calmante.

Além desta marca, existem outros produtos de fitoterapia na farmácia. Estes produtos incluem, maioritariamente, chás para diversos tipos de afeções. As afeções mais comuns para as quais as pessoas procuram este tipo de produtos são problemas gastrointestinais, problemas de ansiedade e dificuldades (simples) em adormecer.

Quando o farmacêutico se depara com uma situação em que lhe parece apropriado aconselhar este tipo de produtos, deve explicar como é que atua e de que modo deve utilizá-lo. As atitudes em relação a este tipo de terapêuticas são bastante diversas. Existem utentes que não confiam nos produtos fitoterapêuticos (e outros produtos naturais). Por outro lado, existem pessoas que têm preferência por este tipo de produtos. Deste modo, o farmacêutico deve explicar sempre o que está a aconselhar, explicando as vantagens e desvantagens deste tipo de produtos.

2.9.5. Medicamentos homeopáticos

O Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto, define medicamento homeopático 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” [6].

Esta é uma das áreas de maior interesse por parte dos colaboradores da farmácia Ferraz. No início do meu estágio, tinha várias noções pré-definidas sobre este tipo de medicamentos. Confesso que a minha atitude era de alguma descrença. No entanto, ao longo do meu período

de estágio, fui prestando alguma atenção em relação a estes medicamentos e, após ouvir algum *feedback* por parte de alguns utentes, a minha opinião foi mudando.

A farmácia trabalha essencialmente com duas marcas de homeopáticos: Boiron® e Dr.Reckeweg®. Estas duas marcas possuem inúmeros produtos que são cada vez mais aconselhados e, por parte de alguns utentes, cada vez mais requisitados. Porque não existem grandes interações ou efeitos indesejados descritos para estes produtos, são muitas vezes indicados para crianças, por exemplo, por limitação do perigo da sua utilização.

Além do aconselhamento, cabe aos farmacêuticos ensinarem aos utentes qual o modo correto de utilização destes produtos, uma vez que existem conselhos de utilização especiais que não são comuns nos medicamentos alopáticos.

2.9.6. Medicamentos de Uso Veterinário

De acordo com o decreto-lei nº148/2008, define-se medicamento de uso 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” [12].

O decreto-lei nº237/2009, de 15 de setembro, define produto de uso veterinário como: “substância ou a mistura de substâncias destinadas quer aos animais (para tratamento, prevenção das doenças e seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado hígio-sanitário, correção ou modificação das funções orgânicas, ou diagnóstico médico), quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia, ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal” [13].

Na farmácia Ferraz existe uma área onde se encontram medicamentos de uso veterinário. Nesta área encontram-se maioritariamente medicamentos usados em animais domésticos, essencialmente em cães e gatos.

Os medicamentos de uso veterinário mais comuns são os desparasitantes (Frontline®, por exemplo). Neste tipo de medicamentos é preciso ter em conta a espécie animal, idade do mesmo e o peso. O aconselhamento farmacêutico passa por fazer estas perguntas, saber que medicamento dar e como deve ser utilizado. Também existem na farmácia outros medicamentos como antibióticos (Terramicina), por exemplo.

Por vezes são efetuados pedidos específicos para outras espécies. Um dos pedidos que me foi feito durante o estágio foi o da vacina Mixohipra®. Esta vacina é usada na mixomatose dos coelhos e deve ser armazenada no frio.

Também é possível encontrar soluções de limpeza dos animais, repelentes e suplementos alimentares. Quando o farmacêutico se depara com uma situação mais complicada, o utente deve ser aconselhado a dirigir-se ao médico veterinário com o animal em questão (se possível).

2.9.7. Dispositivos médicos

O decreto-lei nº145/2009, de 17 de Junho, define dispositivo médico como: “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” [11].

Na farmácia Ferraz, é possível encontrar alguns dispositivos médicos:

- Meias de compressão;
- Pulsos elásticos;
- Canadianas;
- preservativos;
- Sacos coletores de urina;
- Fraldas e pensos para a incontinência;
- Termómetros.
- Outros.

O farmacêutico deve saber aconselhar os utentes sobre o modo de utilização destes produtos. Para além disso, deve ser capaz, dentro das variações que existem em cada tipo de produto, quais os mais apropriados para um determinado utente.

2.10. Prestação de outros cuidados de saúde na Farmácia

Para além da dispensa de medicamentos e de produtos de saúde, também se realizam, na farmácia Ferraz, outros cuidados de saúde. Estes cuidados são a determinação de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e antropométricos (altura, peso, índice de massa corporal, IMC, percentagem de gordura corporal).

Este tipo de parâmetros são determinados numa sala devidamente reservada para este efeito, isolada do resto da farmácia, para que os utentes que necessitem de a utilizar estejam num ambiente mais calmo, propício para este tipo de procedimentos.

Geralmente este tipo de procedimento é realizado a pedido do utente. No entanto, há casos em que, durante o atendimento, se propõe que se realize um destes testes, por variadas razões. O procedimento mais comum é a medição da pressão arterial, seguida da determinação dos parâmetros antropométricos.

Quando se realiza algum tipo de procedimento invasivo (medição da glicémia, por exemplo), deve usar-se sempre luvas. O dedo do utente em que o procedimento é realizado deve ser sempre desinfetado. Deve-se também verificar a validade dos materiais usados (tiras) nos procedimentos e se são específicos para o tipo de máquina a operar.

2.10.1. Medição da Pressão Arterial

Antes da medição destes parâmetros deve solicitar-se ao utente que se sente a repousar durante uns minutos. Isto é especialmente importante caso o utente esteja muito nervoso ou caso tenha vindo a pé para a farmácia.

Quando o utente se encontra em repouso é importante fazer algumas perguntas sobre o seu estilo de vida, nomeadamente, se fuma, se ingere bebidas que afetem a pressão arterial (café, por exemplo) e que tipo de medicação toma.

A medição da pressão arterial é feita com um aparelho digital que regista os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). A frequência cardíaca também é determinada. Caso seja a primeira vez que o utente mede a pressão arterial, devem ser feitas medições em ambos os braços. O braço que obtiver os valores mais elevados é o braço que serve como referência.

Os valores de referência da pressão arterial e as suas respetivas classificações são os seguintes [19]:

- PAS<120mmHg e PAD<80mmHg: Ótima;

- 120mmHg<PAS<129mmHg e/ou 80mmHg<PAD<84mmHg: Normal.
- 130mmHg<PAS<139mmHg e/ou 85mmHg<PAD<89mmHg: Normal alta.
- 140mmHg<PAS<159mmHg e/ou 90mmHg<PAD<99mmHg: Hipertensão arterial grau I.
- 160mmHg<PAS<179mmHg e/ou 100mmHg<PAD<109mmHg: Hipertensão arterial grau II
- PAS>180mmHg e/ou PAD>110mmHg: Hipertensão arterial grau III.
- PAS>140mmHg e PAD<90mmHg: Hipertensão sistólica isolada.

Após finalizar a medição, os valores obtidos devem ser registados. Deve ser feito aconselhamento no sentido de tentar manter os valores ou melhorá-los, dependendo do caso. Alguns conselhos úteis incluem:

- Praticar exercício (caminhadas), se possível;
- Controlar o peso;
- Fazer uma alimentação saudável (incluindo diminuição da ingestão de sal);
- Parar de fumar (se for o caso);
- Reduzir a ingestão de café.

Se houver necessidade o utente deve ser reencaminhado para o médico.

2.10.2. Medição dos parâmetros antropométricos

Os utentes são medidos e pesados numa balança digital. Para além destas medições, a balança calcula ainda os valores de IMC e a percentagem de gordura corporal dos utentes. O IMC resulta da razão entre o peso da pessoa e a sua altura ao quadrado (kg/m^2) [20].

Os valores de IMC e a sua classificação correspondente são os seguintes [20]:

- $\text{IMC} < 16,00 \text{kg}/\text{m}^2$: Magreza grau III;
- $16,00 \text{kg}/\text{m}^2 < \text{IMC} < 16,99 \text{kg}/\text{m}^2$: Magreza grau II;
- $17,00 \text{kg}/\text{m}^2 < \text{IMC} < 18,49 \text{kg}/\text{m}^2$: Magreza grau I;
- $18,50 \text{kg}/\text{m}^2 < \text{IMC} < 24,99 \text{kg}/\text{m}^2$: Normal;

- $25,00\text{kg/m}^2 < \text{IMC} < 29,99\text{kg/m}^2$: Pré-obesidade;
- $30,00\text{kg/m}^2 < \text{IMC} < 34,99\text{kg/m}^2$: Obesidade grau I;
- $35,00\text{kg/m}^2 < \text{IMC} < 39,99\text{kg/m}^2$: Obesidade grau II;
- $\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$: Obesidade grau III.

Geralmente os utentes fazem a medição destes parâmetros por uma questão de curiosidade. No entanto, em casos em que os utentes estão a controlar o seu peso ou quando há uma subida ou descida do peso corporal muito repentina, deve ser feito algum aconselhamento farmacêutico. Em casos de subidas elevadas de peso, deve sugerir-se mudanças na alimentação, tornando-a mais saudável e nos hábitos de vida (fazer caminhadas, por exemplo). Nos casos das descidas de peso, caso estas sejam muito acentuadas, sem que o utente esteja a fazer qualquer tipo de esforço para perder peso, deve ser reencaminhado para um médico para averiguar a causa, uma vez que podem ser sinais de patologias graves.

2.10.3. Medição dos parâmetros bioquímicos

Antes de iniciar este teste, é necessário perguntar ao doente se já ingeriu ou não algum alimento. Esta pergunta deve-se ao facto de os valores de referência serem variáveis consoante a ingestão ou não de géneros alimentares.

Num diabético os valores normais de glicémia capilar pré-prandial normais variam entre 70mg/dl a 130mg/dl. Os valores pós-prandiais normais devem ser inferiores a 180mg/dl. Num utente não diabético os valores de glicémica capilar pré-prandial devem variar de 60mg/dl a 100mg/dl e os valores pós-prandiais devem ser inferiores a cerca de 140mg/dl. A maior parte das pessoas que vão à farmácia para medirem a sua glicémia, são utentes que já têm *diabetes mellitus* e desejam apenas controlar os valores. No entanto, o aconselhamento farmacêutico nunca deve ser descorado.

No caso do colesterol total, consideram-se valores normais os inferiores a 190mg/dl. Para os triglicéridos os valores normais são inferiores a 150mg/dl. Novamente, o aconselhamento farmacêutico é sempre importante mesmo quando os valores obtidos são considerados normais.

2.10.4. Administração de vacinas

A administração de vacinas é uma das atividades realizadas na Farmácia Ferraz, no entanto apenas é realizada por farmacêuticos com a devida formação.

2.11. Preparação de medicamentos

2.11.1. Preparação de medicamentos manipulados

Na Farmácia Ferraz a preparação de medicamentos manipulados é muito rara.

As definições de fórmula magistral e de preparação oficial já foram previamente descritas neste relatório. É necessário que o farmacêutico garanta a qualidade da preparação. Devem ser seguidas as boas práticas na preparação dos medicamentos manipulados, definidas pela portaria nº594/2004, de 2 de junho. Durante a preparação dos medicamentos manipulados deve ser feito um registo de uma ficha de preparação de manipulados que contenha os seguintes dados [21]:

- Denominação do medicamento manipulado;
- Nome e morada do doente;
- Nome do prescriptor (caso exista);
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- Composição do medicamento;
- Descrição do modo de preparação;
- Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- Descrição do acondicionamento;
- Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação.

A ficha de preparação deve ainda conter toda a informação sobre o controlo de qualidade efetuado, o qual deve estar de acordo com as normas da farmacopeia portuguesa para as determinadas formas farmacêuticas.

A quantidade de produto utilizada deve ser identificada para que seja marcada na respetiva ficha das matérias-primas.

Para além disso, deve ser feito um rótulo do medicamento manipulado. Esse rótulo deve conter várias características. São elas [21]:

- Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;

- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de utilização do medicamento preparado;
- Condições de conservação do medicamento preparado;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento.
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do farmacêutico diretor técnico.

2.11.2. Material de laboratório obrigatório

Para que se preparem, acondicionem e controlem os medicamentos manipulados, devem existir na farmácia vários tipos de materiais. A deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro dita que os materiais obrigatórios num laboratório são [22]:

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão sensível ao miligrama;
- Banho de água termostatizado;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro; Matrazes de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para a preparação de pomadas;

- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FPVII, com abertura de malha 180 μm e 355 μm (com fundo e tampa);
- Termómetro (escala mínima até 100°C);
- Vidros de relógio.

No laboratório da Farmácia Ferraz é possível encontrar todos estes materiais para utilização. O laboratório é um espaço amplo, com superfícies que facilitam o manuseamento dos materiais e a própria limpeza.

2.11.3. Matérias-Primas

As matérias-primas são definidas como: “toda a substância activa, ou não, que se emprega na preparação de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo” [21].

Quando chegam matérias-primas à farmácia, deve verificar-se se a matéria-prima é a correspondente à referida na encomenda. Para além disso, analisa-se o boletim de análise e verifica-se se está de acordo com as especificações da farmacopeia. A embalagem onde vem transportada a matéria-prima deve estar sob boas condições de manutenção, higiene e conservação. Deve ainda verificar-se o rótulo da embalagem, onde devem constar: nome da matéria-prima, condições de conservação, nome do fornecedor, identificação do lote, precauções e prazo de validade [21].

2.12. Contabilidade e Gestão

2.12.1. Conferência do receituário

Para que seja facilitada a conferência do receituário, esta deve começar logo no momento do aviamento. A receita deve ser rapidamente conferida para que se corrijam rapidamente erros mais simples. Para além disto, as receitas são conferidas diariamente.

Todas as receitas conferidas são separadas por organismos e depois divididas por lotes. Cada lote contém 30 receitas do mesmo organismo. O número do lote e o respetivo número da receita nesse lote são definidas automaticamente pelo sistema informático. Após conferir cada lote, através do auxílio do sistema informático, deve ser emitido um verbete de identificação, o qual é anexado após ser carimbado. A introdução das receitas eletrónicas veio facilitar a conferência do receituário.

No caso das receitas aviadas pelo método antigo é necessário conferir, na parte da frente da receita, o número e nome do utente, a vinheta da unidade de saúde responsável, a assinatura do médico e a validade da receita. No verso da receita devem conferir-se se os códigos de barras dos produtos dispensados correspondem aos prescritos, se foram dispensadas o mesmo número de unidades prescritas, a assinatura do utente, a assinatura do responsável pelo aviamento, a data e o carimbo da farmácia.

No caso das novas receitas eletrónicas o processo simplifica-se. Apesar de deverem ser revistos todos os pontos anteriormente descritos, deve-se dar mais ênfase às assinaturas (do médico, utente e responsável pelo aviamento), à data e ao carimbo da farmácia.

No fim de cada mês, quando as receitas estão totalmente conferidas, deve emitir-se uma relação resumo de lotes e uma fatura mensal dos medicamentos, que devem ser anexadas aos lotes.

As receitas referentes ao sistema nacional de saúde são enviadas à administração regional de saúde. As receitas referentes a outras entidades devem ser enviadas à associação nacional de farmácias.

2.13. Conclusão

Ao longo dos últimos meses, desenvolvi na Farmácia Ferraz o meu estágio em Farmácia Comunitária. Durante este período, senti que cresci enquanto pessoa e profissional. Senti que toda a aquisição de conhecimentos, que certamente me serão úteis ao longo da minha vida profissional, aconteceu a um ritmo tão alucinante que, nem sempre tive tempo de parar para pensar e refletir em tudo o que aprendi.

De facto, a atividade profissional de um farmacêutico na farmácia comunitária é tão diversificada que nem eu próprio, após cinco anos de curso, me apercebi até ao momento em que comecei realmente a estagiar. O atendimento é muito mais do que a simples generalização que muitas vezes se faz, de que o farmacêutico apenas dispensa medicamentos. A interação e o relacionamento com os utentes, por vezes é uma experiência complicada mas, quase sempre, compensadora.

O atendimento é totalmente dependente de todas as outras funções que se estabelecem na farmácia. Deste modo, é fundamental que haja uma boa divisão de tarefas por parte de todos os colaboradores para a que a farmácia funcione da melhor maneira possível. É necessário que a gestão de produtos e o aprovisionamento sejam feitos de forma cautelosa, para que a farmácia disponha de todos os meios para realizar um melhor serviço à comunidade.

Assim, após estes meses de estágio e dos 5 anos de percurso académico, sinto-me cada vez mais preparado para enfrentar a profissão que escolhi: ser farmacêutico. Tenho também plena noção que a aprendizagem não é uma atividade estática e que, sendo assim, o meu desenvolvimento como profissional está apenas no começo.

2.14. Bibliografia - Parte 2

1. Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto. Diário da República, 1.ª série. N.º 168 de 31 de agosto de 2007.
2. Conselho Nacional de Qualidade. Boas práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. Revisão nº3 de 2009.
3. Deliberação nº 2473/2007, de 24 de dezembro. Diário da República, 2.ª série. Nº 248 de 24 de dezembro de 2007.
4. Deliberação nº 414/CD/2007, de 29 de outubro. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. 29 de outubro de 2007
5. Ordem dos farmacêuticos [página web]. Portugal: Ordem dos farmacêuticos; 2009 [acesso 19 de maio de 2015]. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1929
6. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República, 1.ª série. N.º 167 de 30 de agosto de 2006
7. Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. INFARMED, I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso
8. Decreto-Lei nº74/2010, de 21 de junho. Diário da Republica, 1.ª série. Nº118 de 21 de junho de 2010.
9. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. Diário da República, 1ª série. N.º 219 de 11 de novembro de 2008
10. Decreto-lei nº189/2008, de 24 de setembro, 1.ª série. N.º 185 de 24 de setembro de 2008
11. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 115 de 17 de junho de 2009
12. Decreto-lei nº148/2008, de 29 de julho. Diário da República, 1ª série. Nº 148 de 29 de julho de 2009.
13. Ordem dos Farmacêuticos, Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998.

14. Organização Mundial de Saúde [página web]. [acesso 27 de maio de 2015] disponível em:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
15. Valormed [página web]. Portugal: Valormed; 2014 [acesso 6 de junho de 2015]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/>
16. Valormed [página web]. Portugal: Valormed; 2014 [acesso 6 de junho de 2015]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/23>
17. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde v. 3.0”; 13 de fevereiro 2014.
18. Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho. Diário da República, 2ª série. N.º 154 de 10 de agosto de 2007.
19. Direção-Geral da Saúde; Norma nº020/2011, “Hipertensão arterial: definição e classificação”; 28 de setembro de 2011, atualizada a 19 de março de 2013.
20. Direção-Geral da Saúde; Orientação nº017/2013, “Avaliação antropométrica no adulto”; 5 de dezembro de 2013.
21. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 129 de 2 de junho de 2004.
22. Deliberação n.º1500/2004, 7 de dezembro. Diário da República, 2.ª série. N.º 303 de 7 de dezembro.