



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Preparações nasais com ação terapêutica no  
cérebro de sucesso - revisão de dados de  
farmacocinética clínica**

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária e Investigação**

**Rita Daniela Beirão dos Santos**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

**Ciências Farmacêuticas**

(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutora Adriana Oliveira Santos

**Covilhã, outubro de 2016**



*“The price of success is hard work, dedication to the job at hand, and the determination that whether we win or lose, we have applied the best of ourselves to the task at hand”*

Vince Lombardi

1913-1970



# Agradecimentos

Após 5 anos de uma longa caminhada que agora dou por concluída, muitos foram os que me acompanharam, nem tudo foi bom, nem sempre correu bem, mas houve quem estivesse incondicionalmente sempre do meu lado, houve quem me acalmasse e levantasse nos momentos difíceis, quem atura-se as minhas loucuras e devaneios, quem comemorasse as minhas conquistas, quem chorasse e risse comigo, por isso, a eles, Andreia, Petra, Filipa, Ana Margarida, Tiago, Válder, muito obrigado.

Agradecer também à Daniela, ao Ricardo, ao João e à Rita, os “colegas de curso”, os que caminharam comigo, os que melhor me percebiam, os que me atendiam chamadas às tantas da manhã antes dos exames, aqueles que eu sei que vão ser dos melhores profissionais e os que vão ter sempre um lugar especial na minha vida. Á minha menina, Daniela Sequeira que nos últimos tempos, foi a amiga, a colega de casa incansável que esteve sempre lá, e que tanto me apoiou e deu força para que isto fosse possível, a ela deixo também o meu agradecimento.

Houve alguém muito especial, alguém que provavelmente me aturou nos piores dias, a ti Luís Pinheiro, por todo o amor e compreensão, muito obrigado.

E porque sem eles eu não saberia o verdadeiro significado do que é ser farmacêutico, não me teria apaixonado desta forma por esta profissão, por isso a toda a equipa da Farmácia Higiénica, à Dra. Catarina por ter aceite receber-me, às Joanas, à Sónia, à Sara, à Rita, ao Daniel, ao João, ao Nuno, por me terem ensinado tudo o conseguiram, por terem a maior das paciências comigo e serem incansáveis durante todo o estágio, por me terem feito crescer, por terem feito de mim uma verdadeira farmacêutica, muito, muito obrigado.

A minha orientadora Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos, por todo o tempo disponibilizado, por estar sempre pronta a ajudar em tudo que eu precisasse, por estar sempre preocupada, mesmo com a sua agenda superpreenchida, muito obrigado.

Por último, agradecer a quem permitiu que tudo isto fosse possível, ao superpai Tó-zé, à supermãe Regina e aos padrinhos Raúl e Emília. Quem me educou, quem fez de mim o que o que sou, deu carinho, mimou tudo na quantidade certa. Quem me ensinou que na vida, desde muito cedo devemos traçar os nossos objetivos, objetivos esses que devemos cumprir com muito trabalho e dedicação. Com eles aprendi que tudo é possível, os sonhos, e os objetivos que aparentam ser difíceis de atingir, desde que haja empenho, trabalho e dedicação. A eles um obrigado nunca será suficiente.



# Resumo

Este trabalho surge no âmbito da obtenção do grau de mestre em Ciências farmacêuticas, e está dividido em dois capítulos distintos.

O primeiro capítulo diz respeito à experiência profissionalizante em farmácia comunitária, que realizei na Farmácia Higiênica da Póvoa de Santa Iria, Lisboa (800 horas), onde presenciei e participei em todas as etapas relativas ao circuito do medicamento (Aquisição e aprovisionamento, receção, armazenamento e dispensa), aconselhamento em puericultura, dermocosmética e nutrição, realizei também a medição de parâmetros bioquímicos, exercitando, e aperfeiçoando sempre, a interação farmacêutico-utente de modo a adquirir a experiência e as competências exigidas neste estágio.

O segundo capítulo diz respeito à revisão bibliográfica de dados de farmacocinética clínica de preparações nasais com ação terapêutica no cérebro (opióides, benzodiazepinas e fármacos anti-enxaqueca) que são casos de sucesso, ou seja, encontram-se em fase de aprovação ou já aprovadas. São abordadas as características do fármaco e das preparações nasais como fatores de sucesso ou insucesso dessas preparações, que ainda continuam a suscitar o interesse dos investigadores, que continuam a investigar algumas das questões que permaneciam em aberto.

## Palavras-chave

Cavidade nasal, Preparações nasais, Administração intranasal Farmacocinética, Opióides, Benzodiazepinas, Fármacos anti-enxaqueca.



# Abstract

This work comes in the context of the master degree in pharmacy, and is divided into two distinct chapters.

The first chapter concerns the professional experience in community pharmacy, which I made at the Farmácia Higiénica, Póvoa de Santa Iria, Lisbon (800 hours), where I witnessed and participated at all stages of the drug circuit (acquisition and provision, reception, storage and dispensing), counseling on child care, skincare cosmetics and nutrition, also realized measurements of biochemical parameters, always training and improving the interaction pharmacist-wearer, in order to gain the experience and skills required at this stage.

The second chapter concerns the literature review of the clinical pharmacokinetic data of nasal preparations with therapeutic action in the brain (opioids, benzodiazepines and anti-migraine drugs), which that are cases of success, being waiting for approval or already approved. , talking a little of the “ideal” characteristics of the drug and the nasal preparations, factors of success or failure of these preparations and nasal preparations and there still continue to raise the interest of researchers, among, answering some of questions that remained open.

## Keywords

Nasal cavity, Intranasal formulations, Clinical Pharmacokinetics, Opioids, Benzodiazepines, Anti-migraine.



# Índice

Capítulo 1- Farmácia Comunitária .....	1
1. Introdução .....	1
2. Apresentação da Farmácia Higiénica.....	2
2.1. Espaço físico.....	2
2.1.1. Front-Office.....	3
2.1.2. Back-Office .....	4
2.1.3. Recursos Humanos .....	4
2.1.4. Formação da Equipa.....	4
2.1.5. Recursos Informáticos e Documentação Científica .....	6
3. Medicamentos e outros produtos de saúde .....	6
3.1. Aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde ....	7
3.1.1. Rececionamento e verificação .....	8
3.1.2. Devoluções .....	11
3.1.3. Controlo registo e faturação de psicotrópicos e estupefacientes.....	11
3.1.4. Armazenamento.....	13
3.1.5. Verificação de Stocks e prazos de validade .....	14
4. Preparação de medicamentos manipulados.....	14
5. Atendimento.....	16
5.1. Dispensa de medicamentos .....	17
5.2. Automedicação.....	21
5.3. Aconselhamento de outros produtos de saúde .....	22
5.3.1. Dermocosmética e Higiene Corporal .....	22

5.3.2. Nutrição especial e suplementos alimentares.....	24
5.3.3. Fitoterapia e produtos homeopáticos.....	24
5.3.4. Puericultura .....	25
5.3.5. Dispositivos Médicos.....	26
5.3.6. Medicamentos de uso veterinário (MUV) .....	27
6. Farmacovigilância .....	28
7. Serviços Prestados na FH e Rastreios .....	29
8. Newsletter da FH .....	31
9. VALORMED .....	31
10. Gestão e Contabilidade.....	32
10.1. Documentos contabilísticos e princípios gerais que regulam o IRS, IRC e o IVA no contexto da farmácia comunitária .....	32
10.2. Processamento e verificação do receituário.....	33
11. Conclusão .....	36
Bibliografia.....	37
Capítulo 2 - Preparações nasais com ação terapêutica no cérebro de sucesso - revisão de dados de farmacocinética clinica .....	39
1. Introdução .....	39
1.2. Mucosa nasal como local de absorção de fármacos .....	40
1.3. Transporte de fármacos da mucosa nasal para o cérebro e SNC .....	44
1.4. Promoção da biodisponibilidade sistémica na absorção nasal - características ideais das formulações para que a Biodisponibilidade por via nasal seja significativa.....	46
1.5. Caraterísticas Físico-químicas de Opióides, BZD e Triptanos.....	47
2. Objetivo.....	51
3. Métodos .....	51

4.	Resultados e Discussão.....	52
4.1.	Opióides .....	52
4.1.1.	Fentanilo .....	55
4.1.2.	Sufentanilo.....	63
4.1.3.	Morfina .....	65
4.2.	Benzodiazepinas .....	66
4.2.1.	Lorazepam .....	69
4.2.2.	Diazepam.....	70
4.2.3.	Midazolam.....	74
4.3.	Fármacos usados no tratamento da enxaqueca .....	78
4.3.1.	Sumatriptano .....	78
4.3.2.	Zolmitriptano.....	85
5.	Conclusão .....	86
	Bibliografia.....	89



# Lista de Figuras

Figura 1 - Indicação esquemática das diferentes áreas da cavidade nasal. ....	41
Figura 2 - Diferentes células do Epitélio nasal respiratório. ....	42
Figura 3 - Cavidade nasal humana. Representação da região olfativa e dos seus principais constituintes anatómicos .....	43
Figura 4 - Descrição Histológica da área olfativa da cavidade nasal humana.....	43
Figura 5 - Representação das 3 estruturas anatómicas que constituem as Meninges.....	45
Figura 6 - Esquema representativo das vias de transporte dos fármacos da cavidade nasal para o SNC.....	46
Figura 7 - Administração IN de PecFent®. ....	56
Figura 8 - Variação da AUC <sub>0-∞</sub> e C <sub>máx</sub> , na administração de 200, 400 e 800 µg de INSTANYL®. ....	58
Figura 9 - Gráficos representativos da variação relativa de parâmetros PK de fentanilo IN comparativamente à sua administração por via bucal .....	59
Figura 10 - Gráfico representativo da variação relativa dos parâmetros PK de PecFent®/Lazanda® em indivíduos saudáveis ou com rinite. ....	61
Figura 11 - Gráfico representativo da variação relativamente à administração da dosagem 4x100 µg, (controlo) dos parâmetros PK de PecFent®/Lazanda®. ....	62
Figura 12 - Dispositivo de atomização na mucosa nasal MAD Nasal™ da Teleflex .....	64
Figura 13 - Spray nasal PCA (Patient controlled analgesia) .....	65
Figura 14 - Gráfico representativo da variação relativa dos parâmetros PK do lorazepam IN relativamente à sua administração bucal .....	69
Figura 15 - Gráficos representativos da variação relativa dos parâmetros PK após administração IN comparativamente a outras vias de administração .....	71
Figura 16 - Gráfico representativo da variação relativa dos parâmetros PK de diazepam IN em suspensão e em solução comparativamente diazepam IV .....	73

Figura 17 - Gráfico representativo da variação relativa dos parâmetros PK de diazepam IN em 3 grupos de doentes com epilepsia .....	74
Figura 18 - Gráficos representativos da variação, relativa dos parâmetros PK de midazolam IN comparativamente à administração IV.....	76
Figura 19 - Gráfico representativo da variação, relativa dos parâmetros PK de 2 doses de midazolam IN comparativamente à administração IV .....	78
Figura 20 - Inalador de sumatriptano em pó com a tecnologia Breath Powered bi-direcional™ (OptiNose US, Inc., Yardley, PA, EUA) e sua utilização.....	81
Figura 21 - Gráfico representativo da variação, relativa dos parâmetros PK de duas doses de Sumatriptano IN administradas com o dispositivo da OptiNose, comparativamente à administração de Imigraine® SC. ....	82
Figura 22 - Gráficos representativo da variação relativa dos parâmetros PK à administração IN Imitrex® da administração IN através do dispositivo da OptiNose comparativamente a outras vias de administração e ao ao Imitrex® (SC, oral e IV). ....	84

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação farmacológica e caracterização das propriedades físico-químicas dos principais analgésicos opióides .....	49
Tabela 2 - Classificação farmacológica e caracterização das propriedades físico-químicas das benzodiazepinas: lorazepam, diazepam e midazolam .....	50
Tabela 3 - Classificação farmacológica e caracterização das propriedades físico-químicas de 2 Triptanos: Zolmitriptano e Sumatriptano .....	50
Tabela 4 - Palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica através da base de dados PubMed em cada classe farmacológica .....	51
Tabela 5 - Dados dos artigos que se referem à PK clínica dos fármacos da classe dos opióides selecionados. ....	54
Tabela 6 - Dados dos artigos que se referem à PK clínica dos fármacos da classe das BZD selecionados .....	68
Tabela 7 - Dados dos artigos que se referem à PK clínica dos fármacos da classe dos Triptanos selecionados .....	79



# Lista de Acrónimos

ACSS	Administração central do sistema de saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação nacional de farmácias
BA	Boletim de análise
BD	Biodisponibilidade
BHE	Barreira Hematoencefálica
BZD	Benzodiazepina
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CFTO	Citrato de Fentanilo Transmucal
COX-2	Ciclooxigenase - 2
DCI	Denominação comum internacional
DHE	Di-hidroergotamina
DT	Direção técnica
DZP	Diazepam
EEGq	Eletroencefalografia quantitativa
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGP	Formulário galénico português
FH	Farmácia Higiénica
FI	Folheto informativo
GRP	Gabinete de Relações Públicas

HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IM	Intramuscular
IN	Intranasal
IRC	Imposto sob o rendimento das pessoas coletivas
IRS	Imposto sob o rendimento das pessoas singulares
ITU	infecção do trato urinário
IV	Intravenosa
IVA	Imposto sob o valor acrescentado
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MDZ	Midazolam
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
OF	Ordem dos farmacêuticos
PD	Farmacodinâmica
PG	Prostaglandina
PM	Peso Molecular
PK	Farmacocinética
PRM	Problema relacionado com medicamentos
RAM	Reação adversa ao medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SC	Subcutânea
SIF2000	Programa informático Sifarma 2000

SNC	Sistema Nervoso Central
SNFP	<i>Spray</i> nasal de fentanilo com pectina
SNS	Sistema nacional de saúde
SPMS	Serviços partilhados do ministério da saúde
TG	Triglicéridos
TGI	Trato Gastrointestinal
UBI	Universidade da Beira Interior



# Capítulo 1- Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

Após finalização do primeiro semestre, eis que havia chegado o momento da realização do estágio curricular, integrado na unidade curricular denominada, Estágio. Estágio este, que realizei, na Farmácia Higiénica da Póvoa de Santa Íria, no distrito de Lisboa, com a duração de 800 Horas, num total de 20 semanas.

Atualmente o papel assumido pelo farmacêutico na nossa sociedade, ultrapassa em larga escala a definição de Técnico especialista do medicamento, pois além de ser o detentor do maior conhecimento à cerca do medicamento, o farmacêutico comunitário (em especial), encontra-se numa posição privilegiada no contacto direto com os doentes, aliás muitas vezes o farmacêutico é mesmo o primeiro profissional de saúde procurado pelos utentes, é então o grande elo de ligação entre a medicina e a sociedade.

O Aconselhamento informado, e de boa qualidade, a promoção do uso racional do medicamento, o esclarecimento relativamente às interações medicamentosas, reacções adversas, bem como reportar estas mesmas reacções adversas, sempre que seja pertinente ao sistema Nacional de farmacovigilância, são algumas das competências do farmacêutico.

É importante também referir a enorme capacidade e oportunidade que o farmacêutico possui para sensibilizar a população para adoção de estilos de vida saudáveis, e a capacidade de através de rastreios, ou apenas em conversas breves, fazer despiste precocemente, e identificar sinais que possam indiciar um problema de saúde ainda não diagnosticado. Um conceito muito importante no âmbito da Farmácia comunitária é o de “Cuidados Farmacêuticos”, que engloba um conjunto de processos como a cedência, a indicação de medicamentos não sujeitos a receita médica e outros produtos de saúde, a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, o seguimento farmacoterapêutico e por fim, a promoção do uso racional do medicamento (1).

As farmácias acabam por ser o local de eleição da atuação do farmacêutico. Para além de todas estas competências e funções do farmacêutico na sociedade, numa farmácia comunitária há todo um trabalho, de BackOffice, que garante, uma boa gestão e organização do espaço interno, bem como a qualidade de todos os serviços prestados ao utente.

Aquisição e receção dos produtos, garantir um armazenamento adequado dos mesmos, preparação dos produtos de saúde a dispensar, nomeadamente realização de manipulados, reposição de stocks, conferir mensalmente prazos de validade, receituário, são tarefas que devem ser garantidas pelos profissionais no ceio de uma farmácia.

Enquanto estagiária, realizei todas estas tarefas sob supervisão, de forma a adquirir as competências necessárias à minha formação e experiência em todas as tarefas exigidas numa farmácia comunitária.

## 2. Apresentação da Farmácia Higiénica

A farmácia Higiénica (FH), situa-se na Rua dos Marinheiros, na Póvoa de Santa Iria, distrito de Lisboa, muito perto da estação de comboios da Póvoa, daí o seu elevado tráfego diário. A FH, pertence a um grupo de farmácias, denominado farmácias independentes. Possui um horário alargado e encontra-se aberta todos os dias do ano, de segunda a sexta-feira das 7:00 H às 22:00 H, e nos fins de semana e feriados das 9:00 H às 19:00 H, com exceção dos dias em que está de serviço, que é normalmente uma vez por semana em que está aberta 24 H, sendo que a partir das 22h o atendimento efetua-se através de um postigo. Durante o meu estágio tive oportunidade de fazer todos os horários, e desta forma assistir ao fecho e abertura da farmácia.

Como sistema informático possui o SIF2000, com o qual trabalhei e explorei todas as suas funcionalidades, quer ao nível do atendimento, como na verificação de Stocks, efetuar encomendas e receção das mesmas. Possui também um Robot que armazena e disponibiliza os medicamentos para dispensa.

### 2.1. Espaço físico

Exteriormente a FH apresenta 2 entradas, sendo que uma delas é apenas de cargas e descargas e de acesso restrito aos trabalhadores da farmácia. A outra porta de acesso é a única acessível ao público e na qual se encontra por cima a Cruz verde, símbolo este que identifica uma farmácia, e que se encontra iluminado sempre que a farmácia se encontra de serviço durante a noite, tudo isto de acordo com o Artigo 27º do Decreto Lei 307/2007 de 31 agosto (2).

Na entrada principal, encontra-se visível a informação relativa ao nome do diretor técnico, horário de funcionamento da farmácia, as escalas de turnos das farmácias do município, os serviços farmacêuticos que prestam e os respetivos preços, informação relativa à existência de livro de reclamações. Esta informação é obrigatória nos termos do Artigo 28º do Decreto Lei 307/2007 de 31 agosto.

As farmácias devem dispor de instalações adequadas e garantir desde logo a máxima segurança, condições de conservação e preparação dos medicamentos.

A acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal, devem também estar garantidos. As farmácias devem assim dispor de:

- 1) Sala de atendimento ao público;

- 2) Armazém;
- 3) Laboratório;
- 4) Instalações sanitárias (2);

Posto isto, e de acordo com o legislado no interior a FH apresenta 2 pisos, o piso 0 engloba as áreas destinadas ao Público, nomeadamente a área reservada ao atendimento, o gabinete do utente, o gabinete do diretor técnico, instalações sanitárias e a área de back-office, restrita ao pessoal técnico, onde se encontra o laboratório, o local para efetuar o aprovisionamento e receção de encomendas, onde se armazena os excessos. O piso 1 é utilizado para armazenar produtos em excesso e também onde se encontra uma pequena área de convívio.

### 2.1.1. Front-Office

Considerando Front office, como a área de atendimento por excelência, esta apresenta à entrada uma máquina para os utentes adquirirem uma senha com o respetivo numero pelo qual serão atendidos de forma ordenada. Nesta zona encontram-se 3 cadeirões para que os utentes se possam sentar enquanto esperam pela sua vez. Nesta área existe um aparelho de medição dos parâmetros antropométricos e também para medição da pressão arterial. Existe também uma zona reservada à puericultura onde se encontram expostos uma variedade de produtos de marcas parceiras de nutrição infantil, chupetas, biberões, brinquedos, produtos de cosmética e higiene para o bebé e para a mãe. Nesta área da farmácia existe também uma área dedicada à higiene íntima, onde se encontram os géis de lavagem íntima, pensos higiénicos, tampões, artigos de higiene oral e também produtos de limpeza para animais. No centro da sala existe um expositor denominado "ilha das promoções" onde se encontram os produtos com promoção no momento. Junto à ilha encontra-se o expositor dos chás da Tilman®, outro de calçado profissional e ainda um com artigos de cuidado de mãos e pés seguido de um expositor com produtos ortopédicos.

Na sala de atendimento ao público constam 6 balcões de atendimento, devidamente equipados com o equipamento informático adequado. Em cima dos balcões existem também alguns expositores de balcão com produtos de dermocosmética, pensos de nicotina, produtos de higiene oral, packs de viagem, a newsletter da farmácia e folhetos informativos (FI) com as promoções decorrentes no momento.

Atrás dos balcões estão expostos: produtos parceiros, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), (e por isso não acessíveis ao público) e os lineares com os produtos de dermocosmética divididos por marcas. Nas gavetas em baixo dos lineares, estão guardados alguns produtos que não são armazenados no robot pelo seu tamanho divergente e alguns medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) que por assim o serem não podem estar visíveis ao publico.

### 2.1.2. Back-Office

No back-office, (zona não acessível ao público) existe o gabinete da direção técnica, o gabinete dirigido ao utente concebido com a máxima privacidade, onde se efetuam os acompanhamentos farmacoterapêuticos, e outros serviços prestados na FH. Um laboratório, devidamente equipado, e com as respetivas condições de limpeza e luminosidade, o robot para armazenamento dos medicamentos, um armário com prateleiras onde se colocam os excessos de leites que não cabem no expositor de front-office e ainda os leites para lactentes até aos 6 meses de idade que não podem estar expostos, papas, e todos os outros produtos alimentares para criança e para adulto.

Ainda no corredor, existe um frigorífico para armazenar os medicamentos e produtos que necessitam de estar entre 2 e 8°C. Existe um outro armário para os medicamentos com tamanho divergente, que por esse motivo não cabem no robot e também para o excesso de medicamentos genéricos dos laboratórios parceiros que não cabem no mesmo. Existe também um armário destinado aos produtos de uso externo dos laboratórios não parceiros e um móvel com várias divisões devidamente identificadas como: meias, pés e pulsos elásticos, material ortopédico, excesso de produtos de higiene oral, manipulados, amostras, desinfetantes, algodão, compressas, esterilizadas e não esterilizadas, luvas soro fisiológico, produtos de higiene íntima não parceiros, máscaras e sacos de estomas.

O 1º andar, como já foi referido, funciona como um armazém onde se guardam todos os excessos de produtos e medicamentos. Esta área está organizada por secções de modo a haver uma maior organização e disposição dos excessos. Existe também uma pequena sala de convívio onde se fazem as refeições.

### 2.1.3. Recursos Humanos

A equipa da FH é constituída por 1 técnica de farmácia, 9 Farmacêuticos, sendo que 2 deles assumem as funções de diretor técnico adjunto e a direção técnica da farmácia. Da equipa faz também parte 1 nutricionista, dois dias por semana, 1 enfermeira responsável pela consulta do pé uma vez por semana e 1 técnica de limpeza, todos os dias à exceção do fim-de-semana.

Os profissionais, que no exercer das suas funções, contactem com o público, usam bata e um cartão identificativo onde se apresenta o título profissional, como o disposto no artigo 32º do decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto (2).

### 2.1.4. Formação da Equipa

Uma das características mais notáveis da FH prende-se na aposta em uma formação de qualidade à sua equipa, por forma a mante-la sempre atualizada e com o máximo de informação científica, ética e legal para adquirir um nível de competência adequado à prestação de um atendimento de excelência e que marque a diferença.

A formação continuada é uma obrigação profissional e deve incluir a frequência de cursos de formação científica e técnica, simpósios, congressos, encontros profissionais e científicos, sessões clínicas internas da farmácia, e ainda a leitura de publicações que contribuam para a sua atualização profissional (1).

Nesse sentido durante o meu estágio tive oportunidade de participar em diversas formações, que se dividiram entre formações requeridas pela FH aos laboratórios parceiros, e as formações organizadas para todas as farmácias independentes pela *Wings -Health & wealth Care*, uma empresa de gestão e marketing na área da saúde, que decorriam fora das instalações da FH.

As primeiras aconteciam quase semanalmente com os diferentes laboratórios a virem informar toda a equipa relativamente aos produtos de saúde produzidos nesse mesmo laboratório, onde se incluem formações da Nestlé, relativamente à linha *Nestlé Health Science* - alimentação para adulto, onde se incluem os Resource<sup>®</sup>, Méritene<sup>®</sup>. Também da Nestlé recebi formação relativamente aos diferentes tipos de leite e papas para bebé. Destes artigos recebi também formação da Aptamil<sup>®</sup>. Formação sobre saúde oral, pela Piere fabre. Formações da Jaba, Boehringer, Distrifa - Arkopharma, Angellini, Medinfar e Aboca. Na área da dermocosmética, recebi formação da Allés group, sobre todos os produtos da PHYTO<sup>®</sup> e Lierac<sup>®</sup>, rosto e corpo, pela diretora técnica do grupo. Também nesta área recebi formação relativamente aos produtos da *Uriage*<sup>®</sup>, especialmente da nova formulação para pele seca e sensível. A linha *Xémose* e a linha de tratamento para manchas-*Dépiderme* e também de toda a linha de solares. Por último, a marca *caudalie*<sup>®</sup>, deu formação à equipa sobre todos os seus produtos, referindo as principais características de cada gama, e as situações em que deveríamos aconselhar cada uma delas.

Relativamente ao segundo tipo de formações, organizadas pela *Wings -Health & wealth Care*, para as farmácias independentes, participei numa formação intitulada de “Gestão de Stocks”, onde foram referidas dicas e onde aprendi como se devem organizar as diversas categorias no interior de uma farmácia. Uma outra subordinada ao tema, Afeções da Pele, presidida por uma Dermatologista, onde foram referidas as principais patologias da pele e o respetivo tratamento farmacológico e não farmacológico, bem como os principais fatores de risco associados a cada patologia. E ainda uma outra relativa ao Aparelho Génito-urinário, mais especificamente à cerca das infeções urinárias na mulher, onde foram referidas as principais causas, sintomatologia específica, medidas preventivas e medidas de tratamento farmacológicas e não farmacológicas.

Importante também referir que estas formações organizadas para as farmácias independentes, são creditadas pela OF em 0,225 CDPs e são de acesso gratuito a todos os elementos das equipas das Farmácias Independentes.

### 2.1.5. Recursos Informáticos e Documentação Científica

Como profissional de saúde, qualquer farmacêutico tem o dever de se manter informado à cerca dos diversos assuntos inerentes à atividade farmacêutica.

Na farmácia de oficina é de cariz obrigatório possuir a farmacopeia portuguesa (em papel ou formato digital) e prontuário terapêutico (2).

No que diz respeito à documentação científica, a FH possui impresso e disponível para consulta a farmacopeia Portuguesa 8, em CD a Farmacopeia Portuguesa 9, o Formulário galénico português, Prontuário Terapêutico, Manual de boas práticas para a farmácia Comunitária e Simposium Terapêutico. Possui acesso ao portal do INFARMED, Infomed e Valormed documentação fornecida pelo INFARMED, nomeadamente circulares informativas, as quais devem ser lidas por toda a equipa. E ainda documentação fornecida pela ANF, sendo que estas se encontram arquivadas e devidamente identificadas.

## 3. Medicamentos e outros produtos de saúde

A farmácia, enquanto espaço privilegiado de venda de medicamentos e produtos de saúde, com o devido acompanhamento e aconselhamento farmacêutico, pode segundo o disposto na lei, fornecer ao público medicamentos e outras substâncias medicamentosas, produtos veterinários, produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto (2).

Segundo o Decreto lei nº 176/2006, de 31 de agosto, onde se apresenta descrito o estatuto do medicamento, considera-se como tal, toda a substância ou associação de substâncias que possui propriedades curativas ou preventivas, ou que possa ser utilizada ou administrada com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, restaurando, corrigindo ou modificando funções fisiológicas nos seres humanos. Os medicamentos, podem ainda classificar-se quanto à dispensa, como MSRM e medicamento não sujeito a receita médica MNSRM (3).

Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- 1) Constitui um risco para a saúde do doente, quer direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, ou quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;

- 2) Apresenta na sua constituição substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável estudar;
- 3) Destinam-se à administrados por via parentérica (3);

Ainda no seguimento dos MSRM, grande parte do stock e de vendas da farmácia, diz respeito aos tão falados “Medicamento genéricos”. Estes medicamentos caracterizam-se por conter a “mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bio equivalência com o medicamento de referência já tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade” (3). Os medicamentos genéricos são identificados na cartonagem com a sigla “MG”.

Todos os medicamentos que não preencham os pré-requisitos acima dispostos, pertencem aos medicamentos não sujeitos a receita médica. Estes salvo exceções devidamente legisladas, não são comparticipados pelo governo. A acrescentar existe ainda a “3ª lista de medicamentos” corresponde a Medicamentos Não sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácias (MNSRM-EF) (4).

Relativamente aos restantes medicamentos e produtos de saúde que a FH possui para disponibilizar aos seus utentes, como: medicamentos manipulados, medicamentos homeopáticos, medicamentos de uso veterinário (MUV) e suplementos alimentares e fitoterapêuticos, serão referidos em pormenor mais à frente.

### 3.1. Aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde

Para uma melhor eficácia no aprovisionamento e todo o processo de receção, verificação e armazenamento dos medicamentos e restantes produtos de saúde, a DT atribuiu as funções de gestor de BackOffice e gestor de receção a 2 dos seus colaboradores. Sendo que o primeiro é responsável pelo bom funcionamento do BackOffice, pelas encomendas diárias, reúne semanalmente com a direção técnica para avaliar o resultado e planear a semana seguinte, verifica e procede às regularizações de stock, efetuando o registo de qualquer irregularidade e sugerindo, semanalmente à DT alterações de stock.

O gestor de receção, receciona e confere as encomendas, verifica as condições acordadas com os laboratórios e reporta à DT e ao laboratório respetivo as inconformidades detetadas.

Segundo a legislação as farmácias só podem adquirir medicamentos a fabricantes e distribuidores grossistas autorizados pelo INFARMED (2).

Existem encomendas de vários tipos:

- 1) Encomendas instantâneas, efetuados aos distribuidores grossistas da farmácia, no momento, normalmente ao balcão durante o atendimento, via modem ou via telefónica;
- 2) Encomendas efetuadas diretamente ao laboratório;
- 3) Encomendas efetuada pelo SIF2000 com base no stock mínimo e máximo ou por vendas dependendo da opção da farmácia para cada produto, o sistema encomenda os produtos que estão abaixo do stock min até perfazer o stock máximo;
- 4) Encomenda manual de determinados produtos e medicamentos que se cria mediante as necessidades da farmácia;

Os distribuidores grossistas com os quais a FH trabalha são, a Botelho & Rodrigues e a Plural, sendo efetuadas 2 encomendas diárias, uma de manhã até às 14H para a Plural e a da tarde até às 19 H para a Botelho & Rodrigues.

Os principais laboratórios com que a FH trabalha relativamente aos medicamentos genéricos são: Sandoz, Krka, Zentiva e Mylan, aos quais se efetua uma encomenda quinzenal.

Em relação a outros produtos de saúde a FH tem parceria com: Procter&Gamble, Distrifa, aboca, Nestlé, Danone (milupa, nutricia), Alés groupe, Caudalie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre, Sanofi, Angelini, Omega Pharma, Jaba, Boheringer, Medinfar. Nestes casos faz-se uma encomenda diretamente ao laboratório.

Foi exatamente por estas funções que eu comecei por acompanhar no meu estágio na FH para que me pudesse familiarizar com os medicamentos e produtos de saúde, com os laboratórios e distribuidores e com todo o processo e circuito do medicamento desde que é requerido até que possa ser dispensado aos utentes.

### 3.1.1. Rececionamento e verificação

As encomendas chegam à farmácia através dos armazenistas grossistas da FH, 6 vezes por dia, 2 pela Plural, uma às 11 H e outra às 16:30 H, e 4 pela Botelho & Rodrigues, uma às 13H, às 17:30 H, 19:30H e por último às 21:30. Estas encomendas chegam à farmácia em "banheiras", devidamente numeradas e acompanhadas pelas Guias de remessa, sendo que as faturas podem ou não vir com a encomenda.

Os produtos encomendados são entregues à farmácia dentro de caixas de plástico, conhecidas como "banheiras", que asseguram a sua proteção durante o transporte. Estas "banheiras" vêm sempre acompanhadas pelas faturas em duplicado onde consta o nome, morada e número de contribuinte da farmácia e do fornecedor, número de fatura e da guia, data, local de carga e descarga, nome do medicamento/produto, código nacional do produto (CNP), forma

farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem, quantidades pedidas e enviadas, P.V.P (para MSRM), preço de venda à farmácia (P.V.F), número de caixa em que se encontra o produto, descontos, percentagem de imposto sobre o valor acrescentado (IVA), IVA total e valor final da fatura.

Assim que a encomenda chega à FH, conferimos se o numero de banheiras recebidas coincide com a guia de transporte e também se a encomenda é mesmo para a FH. De seguida verifica se se existem produtos de frio, caso existam estes são colocados no frigorifico na zona reservada aos produtos por rececionar, que serão verificados quando a respetiva encomenda for rececionada.

Para rececionar encomendas, selecionamos a opção do SIF2000 que diz “receção de encomendas”, de seguida vão aparecer todas as encomendas criadas, por rececionar e selecionamos a que pretendemos rececionar, pelo numero de encomenda e/ou pelo fornecedor, data e hora da encomenda.

Depois de seleciona a encomenda certa, coloca-se o numero da fatura (Fxxxxxxx), e o valor total indicado na última página. De seguida todos os produtos são picados no leitor ótico para conferir as quantidades e à medida que são picadas vai-se verificando:

- 1) se as embalagens estão conformes;
- 2) prazo de validade que só se altera no SIF2000 se o stock do produto estiver a zero ou se a validade do produto registada no sistema for superior à que consta no produto a em receção. No caso da validade ser inferior a 6 meses sapara-se para ser devolvido;
- 3) PVP impresso na cartonagem, se for o caso dos MSRM, neste caso se o PVP da ficha do produto no SIF2000 não coincidir, deve consultar-se os preços em vigor e as respetivas datas (fazendo “shift+P” no SIF2000) para verificar se o PVP está conforme, ou se deve ser alterado, neste caso a prioridade será vender primeiro o medicamento que se encontre com o PVP antigo e só quando este terminar se pode começar a faturar o novo PVP. No caso dos produtos sem PVP recomendado é da responsabilidade da farmácia calculá-lo tendo em conta as margens de comercialização e a taxa de IVA aplicada a cada produto, que será 6 ou 23%, sendo que a formula utilizada para calcular o PVP é:

$$\text{PVF}(\text{preço de venda à farmácia}) \times \text{Fator de ponderação } (\text{margem de comercialização} + \text{IVA})$$

- 4) No caso de ser um medicamento psicotrópico, é imediatamente colocado no robot;
- 5) Se o produto estiver a “0” é possível que seja um reservado, ou esgotado e por isso verificam-se os papéis dos reservados e/ou esgotados, que se encontram num local devidamente identificado no balcão onde se rececionam as encomendas e separa-se

dos restantes produtos. Estes papeis são preenchidos no momento do atendimento, pelo farmacêutico após efetuar a encomenda ao fornecedor, via modem ou via telefónica;

- 6) Se for um produto novo, deve criar-se a ficha do produto no SIF2000; Produtos químicos devem fazer-se acompanhar dos respetivos boletins de análise (BA), que são posteriormente datados, carimbados e assinados pelo operador e arquivados num dossier devidamente identificado;
- 7) Os produtos para serem etiquetados são também separados para que no final se imprimam as etiquetas e se coloquem nesses produtos antes de serem arrumados;
- 8) Os produtos cuja a integridade da embalagem esteja comprometida, produtos químicos que não se façam acompanhar do respetivo BA, produtos que não estejam faturados, ou que tenha vindo uma quantidade superior à que foi encomendada, são separados dos restantes para posteriormente se proceder à sua devolução;

Os produtos de frio são também picados no leitor ótico e verificados tal como os outros voltando posteriormente para o devido lugar no frigorífico.

Após passar todos os produtos da encomenda pelo leitor ótico, deve verificar-se: o PVF de todos (atualizando o PVF do SIF2000 com o PVF da fatura), número de unidades (que deve coincidir com o número de unidades da fatura), conferir se o valor da encomenda corresponde ao valor da fatura e caso haja alguma diferença, devem voltar a confirmar-se as quantidades, PVF's, PVP's e bonificações com a fatura.

Depois de todos os valores estarem em conformidade, termina-se e imprime-se o comprovativo de receção, que deve ser assinado, datado e anexado à fatura da encomenda que deverá ser arquivada no dossier do respetivo fornecedor.

Caso a encomenda integre Benzodiazepinas e/ ou psicotrópicos, deve inserir-se o numero da fatura no SIF2000 e no caso dos psicotrópicos arquiva-se uma cópia da fatura no dossier da entrega de psicotrópicos e estupefacientes.

Os medicamentos esgotados e, portanto, em falta são comunicados ao INFARMED.

Caso a encomenda ainda não esteja criada no sistema, que acontece sempre que a encomenda é feita por telefone, diretamente ao fornecedor ou aos laboratórios, tem que se criar manualmente antes de se poder rececionar. Para isso existe no menu SIF2000 uma janela que diz "gestão de encomendas" e selecionamos a opção "manual", de seguida escolhemos o fornecedor e discriminam-se todos os produtos que veem faturados, no caso de haver bónus, estes só são registados aquando da receção da encomenda.

Por fim, confirmamos se o número de unidades está em conformidade com o número de unidades faturado e aprova-se a encomenda, escolhendo a opção do sistema que diz “enviar/reenviar em papel”, para que posteriormente seja rececionada normalmente como já foi descrito.

Ao longo do meu estágio na FH tive oportunidade de familiarizar com todos estes procedimentos, pois o meu primeiro mês de estágio foi totalmente direcionado para a receção, verificação de encomendas e respetivo armazenamento.

### 3.1.2. Devoluções

O processo de devolução de medicamentos e produtos de saúde disponíveis na FH aos respetivos fornecedores, permite assegurar o adequado fornecimento dos mesmos aos utentes, identificando e separando os medicamentos e produtos a devolver.

O gestor de receção efetua as notas de devolução e respetivas devoluções, emite no final de cada mês uma listagem das notas de devolução por regularizar e faz os contactos necessários de forma a assegurar a regularização dos créditos. O duplicado e original vai com a devolução respetivamente carimbados e assinados pelo operador que efetuou a devolução, o triplicado fica na farmácia.

Relativamente às condições de devolução, os motivos de devolução possíveis são: fora de validade, embalagens incompletas, embalagem danificada, produto alterado, produto não encomendado, validade reduzida, produto não faturado.

No decorrer do estágio tive também oportunidade de efetuar devoluções, na maioria das vezes por prazos de validade reduzidos, embalagens danificadas e produtos não faturados.

### 3.1.3. Controlo registo e faturação de psicotrópicos e estupefacientes

Os psicotrópicos estupefacientes, são uma classe de medicamentos, com legislação própria, por serem muitas vezes associados a tráfico e outras atividades ilícitas. Neste sentido, estes logo que rececionados, são de imediato separados e no caso da FH, colocados dentro do robô, tendo sempre em atenção o prazo de validade. No final do rececionamento e verificação de toda a encomenda, é arquivado o duplicado da fatura onde se encontram os psicotrópicos, que será arquivado num dossier.

Para um bom controlo e registo destas substâncias deve existir um farmacêutico responsável pela preparação e emissão das listas de entradas e saídas de psicotrópicos e estupefacientes da farmácia, sendo que todos os procedimentos são feitos no âmbito da legislação que regulamenta estas matérias (1).

Como já foi referido, a FH tem como sistema informático o SIF2000, reconhecido pelo INFARMED para o registo informático de psicotrópicos e estupefacientes. Aquando da dispensa das substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas, descritas nas tabelas I-A, II-C e IV do Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro, a farmácia procede ao registo informático da seguinte informação que lhe é requisitada pelo sistema informático:

- 1) Identidade do utente ou do seu representante, que devem sempre fazer-se acompanhar da devida identificação (nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte);
- 2) Identificação da prescrição;
- 3) Identificação da farmácia;
- 4) Identificação do medicamento, nomeadamente o número de registo e a quantidade dispensada;
- 5) Data de dispensa;

No caso da requisição ser efetuada pelo utente através de prescrição eletrónica desmaterializada, o farmacêutico solicita ao utente a introdução do seu cartão de cidadão num dispositivo próprio. Se a receita for manual, ou eletrónica materializada o utente ou o seu representante deve assinar o verso da receita de forma legível (5).

No final do atendimento deve efetuar-se uma cópia das receitas que contenham psicotrópicos, anexando os 2 papéis emitidos pelo sistema informático, relativos à dispensa destes medicamentos. Sendo que todos estes documentos deverão permanecer na farmácia por um período de 3 anos (5).

Mais à frente será relatado com mais pormenor o tipo de receitas para a prescrição destas substâncias, bem como todo o procedimento protocolado na dispensa das mesmas.

Em relação ao Controlo da dispensa de psicotrópicos e substâncias psicoativas, A SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, disponibiliza ao INFARMED, o acesso aos dados de prescrição e de dispensa das prescrições por via eletrónica que incluam estes medicamentos. Para além disso, a farmácia envia ao INFARMED por via informática a listagem mensal, retirada do próprio sistema informático das vendas até dia 8 de cada mês.

No que diz respeito a receitas manuais, as farmácias enviam fotocópia da receita manual com medicamentos dispensados contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica ao INFARMED. Devem também manter arquivado pelo período de três anos, uma reprodução em papel ou em suporte informático destas receitas manuais.

Caso existam receitas prescritas por veterinários, procede-se de forma semelhante, enviando-se a carta para a Ordem dos Médicos Veterinários (5).

Para além disto, anualmente é efetuado um mapa de balanço das entradas/saídas que é enviado para o INFARMED, até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte, juntamente com uma listagem do que existe no início e no final do ano, sendo todos estes documentos, confirmados, carimbados e assinados pela Diretora Técnica.

#### 3.1.4. Armazenamento

O armazenamento de todos os medicamentos, suplementos alimentares, alguns dispositivos médicos, é no robot, desde que o tamanho da embalagem seja uniforme. Todos os excessos que não caibam no robot são arrumados nas prateleiras reservadas a esses produtos onde são colocados por ordem alfabética nos sítios devidamente identificados. Os restantes produtos são colocados nos respetivos lugares sendo que todo o excesso será levado para o armazém.

Relativamente às condições de armazenamento, as farmácias devem dispor de um sistema de medição e registo de temperatura e humidade, que permita monitorizar, registar e controlar as condições de conservação dos medicamentos (2).

Este processo de medição, registo, monitorização e controlo das condições de preparação e conservação de medicamentos e produtos na FH permite assegurar o fornecimento dos mesmos aos utentes, em bom estado de conservação. Para isso a FH dispõe de dispositivos, os termohigrómetros, de mediação de temperatura e humidade em todas as áreas da farmácia afetadas à preparação ou armazenamento de medicamentos e produtos.

De seguida, procede-se à leitura e registo informático dos valores de temperatura e humidade fornecidos pelos dispositivos, justificando a ocorrência de eventuais picos de valores dos dois parâmetros registados fora dos intervalos aceitáveis, (a temperatura deve encontrar-se abaixo de 25 ° C e humidade abaixo de 60%) e também de acordo com os RCM' s da generalidade dos medicamentos, tarefa esta realizada pelo responsável pelo controlo de temperatura e humidade na FH, que realiza a leitura uma vez por semana.

Por fim devem-se adotar medidas de caráter corretivo e preventivo, no sentido de manter os valores de temperatura e humidade dentro de valores considerados aceitáveis. Estes registos devem permanecer na farmácia durante 3 anos.

Enquanto estagiária acompanhei todo este processo e tive oportunidade de ver e analisar os gráficos resultantes dos registos.

### 3.1.5. Verificação de Stocks e prazos de validade

O responsável pela verificação dos prazos de validade, fá-lo mensalmente, imprimindo as listagens fornecidas pelo SIF2000. O objetivo é retirar os produtos com a validade a caducar e encaminhá-los para o gestor de receção.

Os medicamentos devem devolver-se 3 meses antes de expirarem o prazo de validade, medicamentos de uso veterinário 4 meses antes, produtos alimentares, no próprio mês e as tiras de glicémia 5 meses antes.

Neste âmbito, auxiliei a responsável por esta função a verificar mensalmente os prazos de validade dos produtos de saúde e medicamentos presentes nas listagens emitidas pelo sistema SIF2000.

## 4. Preparação de medicamentos manipulados

Os manipulados efetuam-se com base nas boas práticas na preparação de medicamentos manipulados, descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, disponíveis na FH, para consulta num dossier destinado ao arquivo de todos os documentos relativos à preparação de medicamentos manipulados (6).

O «Medicamento manipulado», é por definição, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, sendo «Fórmula magistral», “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina” (6).

A preparação de medicamentos manipulados, é da responsabilidade do diretor técnico da farmácia, ainda que possa ser preparado por outro farmacêutico, sempre sob a sua supervisão. Esta função pode ser delegada a um farmacêutico-adjunto, devendo constar sempre por escrito a delegação desta função (6).

Na FH o gestor de BackOffice, assume a responsabilidade de cuidar do laboratório e todas as tarefas inerentes ao mesmo, nomeadamente, a garantia que este se encontra nas devidas condições de limpeza, temperatura e luminosidade, assim como a calibração de todo o material.

Medicamentos manipulados têm de ser prescritos isoladamente em receita do tipo MM, para que se possa fazer a devida participação.

Na FH fazem-se os manipulados básicos, solução alcoólica de ácido bórico à saturação, vaselina salicilada, os restantes veem de uma outra farmácia à qual se efetua o pedido de preparação do manipulado em questão, via e-mail.

Durante o meu estágio na FH preparei uma pomada de vaselina salicilada a 2% e 2 soluções alcoólicas de ácido bórico à saturação, sempre sob supervisão da DT.

Para a preparação dos referidos medicamentos, em primeiro lugar, verifiquei o estado de limpeza e luminosidade do laboratório, consultei o FGP, executei todos os cálculos e reuni todo o material necessário. Coloquei o equipamento de proteção individual necessário e iniciei o procedimento, preenchendo a ficha de preparação à medida que executei as tarefas. Neste documento deve sempre constar nome do medicamento, teor em substância ativa, forma farmacêutica, data de preparação, número do lote, quantidade a preparar, informação sobre as matérias-primas usadas, procedimento de preparação, equipamentos utilizados para a preparação, embalagem usada para acondicionar o medicamento preparado, condições de conservação, prazo de utilização, ensaios de verificação efetuados e a identificação do doente e do médico prescritor. A Ficha de Preparação deve também ser devidamente assinada pelo operador e após o seu término é validada pela DT.

Concluído todo o processo de manipulação, preenchi a ficha de cálculo do preço do manipulado, que é baseado no preço das matérias-primas e da embalagem utilizadas, na aplicação de honorários e no valor de IVA aplicável (7). Para finalizar todo o procedimento fiz o rótulo com o nome do utente, fórmula do medicamento, número de lote, prazo de utilização, condições de conservação, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do DT, instruções especiais e imprimir em duplicado, um para colocar no produto final e o outro para juntar à ficha de preparação. A esta deve também juntar-se a fotocópia da receita. A ficha de preparação e todos os documentos anexados são posteriormente arquivados num dossier disponível para consulta sempre que necessário. Uma vez que as 2 preparações foram feitas seguindo as instruções do FGP, podemos considera-las como preparados officinais (3).

Ainda no decorrer do meu estágio, durante o atendimento ao público, tive a oportunidade de preparar algumas suspensões orais de antibióticos. Neste âmbito, explicaram-me que a melhor forma de o fazer consiste: numa fase inicial, em agitar o frasco, de forma a soltar o pó do fundo do frasco, e só de seguida adicionar grande parte da água necessária e agitar vigorosamente, (nesta fase existem várias exceções dependendo do antibiótico em questão). Por último, deve confirmar-se a inexistência de resíduos no fundo do frasco e acerta-se o menisco, agitando-se novamente.

Aquando da dispensa, é importante informar o utente da conservação da suspensão no frio, e aconselhar o utente a agitar muito bem antes da administração.

## 5. Atendimento

Após 1 mês e meio de preparação, a familiarizar-me com os medicamentos e produtos de saúde existentes na FH, com o lugar onde estes se encontravam e com todos os procedimentos de BackOffice, (gestão e rececionamento de encomendas, armazenamento) que estão por detrás de um atendimento de qualidade e após ter observado atentamente vários atendimentos efetuados pelos farmacêuticos da FH, em especial pela minha orientadora de estágio e DT, fiz o meu primeiro atendimento, sob supervisão da mesma.

Foi precisamente nesta fase do meu estágio que percebi a importância e a relevância de um atendimento de qualidade, na medida em que de facto, o farmacêutico é muitas vezes a primeira linha de profissionais de saúde em contacto com os doentes, e neste sentido tem um papel muitíssimo importante na qualidade da informação que transmite ao doente, na prevenção e resolução dos problemas relacionados com medicamentos (PRM) , no incentivo à adesão à terapêutica, no despiste de situações consideradas graves e no respetivo encaminhamento para os serviços médicos.

Nos os inúmeros atendimentos que realizei na FH, tal como me foi incutido ao longo do meu estágio, tentei sempre fornecer toda a informação necessária para um uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos e/ou produtos de saúde, quer por receita médica, automedicação ou aconselhamento farmacêutico, adaptando sempre o meu discurso às necessidades individuais de cada doente. As contraindicações, interações e possíveis efeitos secundários, devem também ser referidos sempre que se justifique no momento da cedência. Por exemplo, aquando da dispensa de um IBP (inibidor da bomba de protões), referir sempre que achar pertinente o efeito “rebound” associado à uma paragem na toma após um uso prolongado dos fármacos pertencente a esta classe farmacológica. No caso dos descongestionantes nasais simpaticomiméticos, que devido ao seu mecanismo de ação causam habituação, deve também ser referido no ato da dispensa acrescentando que a duração do tratamento não deve ser superior a 5 dias e deve apenas ser usado em SOS.

Na dispensa de Anti-inflamatórios não esteroides alertar para a toma após refeição, uma vez que estes são agressivos para o estomago, inibindo a COX-2, e assim a síntese de PGE2, que ajuda na cicatrização da mucosa gástrica. Do mesmo modo, sempre que dispensar um medicamento, que tenha na sua constituição uma enzima, como é o caso do Maxilase® e Ananase®, deve sempre ser cedida a informação de que a toma deve ser efetuada algum tempo antes das refeições.

Aquando da dispensa de um antibiótico (AB) e sempre que se justificou, informar que devido a uma possível alteração da flora intestinal, pudessem ocorrer alterações a nível intestinal.

É também importante referir aquando da dispensa de bifosfonatos, que estes se deve tomar em jejum, com bastante água e durante os 30 min seguintes, deve permanecer em pé, pois são muito agressivos para a mucosa gastro esofágica.

Estes são apenas alguns exemplos que eu fiz questão de reforçar nos atendimentos que efetuei na FH, procurando sempre assegurar-me que de não existiam quaisquer dúvidas da parte do doente, relativamente a toma e duração do tratamento, e precauções especiais a ter.

Para ajudar nesta tarefa tão importante a FH tem à disposição dos profissionais de saúde que aqui trabalham aquilo a que se chama “conselho da farmácia”, onde se pode e deve reforçar por escrito a informação oral. Os campos de preenchimento do conselho da farmácia passam por referir o medicamento ou produto de saúde em questão, a finalidade para o qual o mesmo terá sido aconselhado/receitado e por fim como se deve tomar. O conselho da farmácia deve ser fornecido ao doente sempre que for pertinente e, após qualquer rastreio, medição de parâmetros bioquímicos como: TG, colesterol total, HDL ou LDL, ácido úrico, INR e sempre que for feito um aconselhamento.

Ainda relativamente ao atendimento, sempre que um produto não se encontre na farmácia por ser novidade ou por rutura, pode efetuar-se uma reserva caso o utente assim o deseje, sendo o procedimento o seguinte:

- 1) no menu do SIF2000 verifica-se a existência do produto selecionado a opção “produtos do dicionário”;
- 2) verificar estado da AIM e de comercialização no separador online do INFARMED;
- 3) verificar rutura de stock declarada no INFARMED;

Posto isto liga-se ao fornecedor ou faz se a encomenda via modem com consentimento do utente. No final do atendimento preenchem-se dois papeis de reserva, com o nome do utente, descrição completa e quantidade do produto encomendado, fornecedor para o qual foi encomendado, a hora e dia previsto de chegada. Se o utente assim o desejar ficamos também com o seu contacto e assim que chegar e for rececionado, o operador que estiver a rececionar a encomenda liga a avisar da sua chegada. Um dos papéis fica na farmácia e o outro é para o utente apresentar quando vier buscar o produto e / medicamento reservado.

### 5.1. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos é o “ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o seu uso correto” (1).

Os medicamentos podem classificar-se em MSRM e MNSRM. Os MSRM podem ainda ser classificados como:

- 1) Medicamentos de receita médica renovável, no caso de tratamentos prolongados e doenças crónicas;
- 2) Medicamentos de receita médica especial, no caso da prescrição de psicotrópicos ou estupefacientes, ou qualquer substância que consumida em quantidades anormais possa causar toxicodependência e ainda substâncias novas ainda pouco estudadas;
- 3) Medicamentos de receita médica restrita. São sujeitos a esta receita os medicamentos cuja utilização deva ser reservada a certos meios especializados, nomeadamente aos medicamentos de uso exclusivo hospitalar, ou em uso ambulatorio, mas que a sua utilização possa causar efeitos adversos muito graves;

Os medicamentos homeopáticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas são salvo algumas exceções legisladas, classificados como medicamentos não sujeitos a receita médica. Os medicamentos não sujeitos a receita médica não são comparticipados a não ser nos casos previstos na legislação (3).

Segundo o disposto na Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio em cada receita médica podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes, não podendo o número total de embalagens ultrapassar as duas embalagens por medicamento, nem o total de quatro embalagens. Para serem prescritas numa receita até quatro embalagens do mesmo medicamento, a prescrição deve apresentar-se sob a forma de embalagem unitária. No caso de receitas com medicamentos psicotrópicos ou para *Diabetes Mellitus* estes devem constar sozinhos na receita (5).

Consideram-se válidas as receitas que possuam os seguintes elementos:

- 1) Número da receita;
- 2) Local de prescrição ou respetivo código;
- 3) Identificação do médico prescriptor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade;
- 4) Nome e número de utente;
- 5) Entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, sempre que se justifique;

- 6) No caso de um regime especial de comparticipação de medicamentos, este também deve ser referido, por exemplo, sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, deve constar na receita a sigla «R» junto dos dados do utente, assim como se a prescrição se destinar a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função de patologia, deve constar na receita a sigla «O» junto dos dados do utente, sendo ainda obrigatória, no campo da receita relativo à designação do medicamento, a menção ao despacho que consagra o respetivo regime;
- 7) Denominação comum internacional da substância ativa;
- 8) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- 9) Se aplicável, denominação comercial do medicamento;
- 10) Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM)
- 11) Data de prescrição;
- 12) Duração da validade da receita;
- 13) Assinatura do prescriptor (5);

Durante o meu estágio a prescrição eletrónica com desmaterialização da receita, que já ia sendo recorrente em algumas prescrições, a partir do dia 1 de abril de 2016 tornou-se obrigatória, em todo o sistema nacional de saúde (SNS), segundo o disposto no Despacho n.º 2935-B/2016 - Diário da República n.º 39/2016, 1º Suplemento, Série II de 2016-02-25. Neste tipo de prescrição, o utente pode incluir o seu contacto telefónico para que lhe possa ser enviado por SMS o código de dispensa e dos direitos de opção.

Em relação às receitas manuais, apesar de já não serem muito comuns e com todas as imposições legisladas, deparei-me com este tipo de prescrição por diversas vezes. Nas receitas manuais devem estar presentes os seguintes elementos:

- 1) vinheta identificativa do local de prescrição;
- 2) Vinheta do médico prescriptor;
- 3) Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor;
- 4) Identificação das exceções;
- 5) Nome e número de utente;

- 6) Referência ao regime especial de comparticipação, sempre que for justificável.
- 7) Denominação comum internacional da substância ativa (DCI);
- 8) Assinatura do prescriptor (5);

No que diz respeito à dispensa de psicotrópicos e estupefacientes, como já tive oportunidade de referir anteriormente, faz-se segundo um protocolo bem definido e legislado. Assim, e segundo a legislação vigente, as substâncias que constam nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, apenas podem ser dispensadas ao público, mediante apresentação de receita médica especial com as especificidades constantes no diploma regulamentar. Acrescentar ainda que as substâncias compreendidas na tabela IV do mesmo decreto lei, podem também ser sujeitas a receita médica especial sempre que a saúde pública possa ser posta em causa. A dispensa destes medicamentos é da estrita competência do farmacêutico a menos que haja um impedimento e o seu substituto pode nesse caso dispensar os medicamentos, cumprindo as regras de identificação previstas no diploma regulamentar (8).

As receitas que não obedeçam às condições previstas na lei, e se após a data de emissão já tiverem decorrido mais de 10 dias, o farmacêutico deve recusar a dispensa dos medicamentos prescritos (8).

No decorrer do meu estágio, presenciei e efetuei este tipo de dispensa sobre supervisão, e sempre seguindo o as normas regulamentadas.

Resumidamente, na receção das prescrições médicas é muito importante seguir um procedimento estipulado pela farmácia para que garantir que as prescrições são dispensadas de uma forma segura e eficiente. Para isso o farmacêutico deve verificar a autenticidade da prescrição: verificar a autenticidade e validade da prescrição, ajudar o utente a resolver o problema quando a prescrição não esteja válida e identificar o medicamento e confirmar a forma farmacêutica, posologia, apresentação, método de administração e duração do tratamento.

Sempre que possível deve haver lugar para um diálogo com o utente, onde após prévia interpretação do tipo de tratamento, das intenções do prescriptor e qual o problema de saúde, se deve tirar todas as duvidas ainda existentes para que o utente fique completamente esclarecido no diz respeito à terapêutica (1).

Ainda no âmbito da Dispensa de medicamentos é importante referir que existem diversos regimes de comparticipação, sendo que o mais abrangente o regime de comparticipação do estado (SNS que corresponde ao organismo 01), que se aplica a uma determinada lista de medicamentos e abrange toda a população. O que acontece nos regimes de comparticipação, é que, uma percentagem do P.V.P do medicamento é pago pela ou pela entidade(s) participante(s), sendo o restante pago pelo utente.

No caso do utente beneficiar de uma comparticipação complementar por parte de outro organismo, a outra entidade paga uma percentagem acrescida ao valor já pago pelo SNS, caso a percentagem suportada por este seja inferior a 90%.

Ao longo do meu estágio apareceram-me por diversas vezes utentes com comparticipação complementar por parte de diversos organismos, sendo os mais comuns SAMS (BV), sávida (AA) e CTT-Médis. Nestes casos o procedimento era o seguinte: efetuar cópia da receita e no verso da cópia digitalizar o cartão identificativo do beneficiário, sendo que este deve coincidir com o nome do utente que conste na receita. Este procedimento deve ser feito mesmo no caso das receitas desmaterializadas, sendo que aqui só não tem que se tirar cópia da receita.

Ainda relativamente aos regimes de comparticipação, o de pensionistas está reservado para pessoas cujo rendimento seja igual ou inferior a catorze vezes o salário mínimo mensal.

Há ainda regimes específicos para utentes tentes que sofram de determinadas patologias crónicas, como por exemplo *Diabetes Mellitus* a doença de Alzheimer, lúpus e hemofilia podem ser abrangidos por Portarias que lhes conferem uma comparticipação especial.

## 5.2. Automedicação

A automedicação, palavra tão proclamada no ceio da farmácia, não é mais do que a implementação de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente.

Nesta situação, o farmacêutico tem um papel fulcral, devendo orientar e aconselhar, ou não a medicação solicitada, devendo para isso, assegurar-se de que possui informação suficiente para conseguir avaliar o problema de saúde em questão. Caso o farmacêutico após avaliar os sintomas e à quanto tempo persistem, bem como se já foram tomados medicamentos, conclua que não estão associados a uma patologia grave, deverá ser dada informação adequada ao utente, só devendo ser-lhe dispensados medicamentos em caso de manifesta necessidade, e assegurando sempre que utente realize a medicação sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento (1).

Neste âmbito, existe uma lista de situações passíveis de automedicação, descritas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho, que deverá ser consultada e cumprida aquando de uma situação de automedicação (9).

Durante o meu estágio deparei-me com diversas situações, muitas delas, em que os utentes me solicitaram, Ben-u-ron®, anti-inflamatórios e nestes casos questionei-os e tentei sempre perceber a finalidade para a qual solicitaram o medicamento. Após despiste de situações graves, efetuei a dispensa, fornecendo todas as informações necessárias à toma do medicamento. Apareceram outras situações mais complicadas em que me foi solicitado por diversas vezes antibióticos, analgésicos sujeitos a receita médica, como o Adalgur N®, Nimed® ou Aulin®, Nolotil®, benzodiazepinas (BZD) (Rivotril®) e nestes casos recusei a dispensa dos

medicamentos solicitados, referindo que estes são sujeitos a receita médica e tentei de imediato perceber qual o problema de saúde em questão e nos casos mais graves, aconselhei o utente a dirigir-se ao médico.

Em casos em que o farmacêutico, pelos sintomas e duração dos mesmos desconfie de uma possível associação a uma patologia grave, o utente deve ser de imediato aconselhado a recorrer a tratamento médico, e não deverá ser-lhe cedido qualquer tipo de medicação (1).

Ainda neste contexto é importante referir, a cedência de medicamentos por indicação farmacêutica, sendo que nestes casos é da responsabilidade do farmacêutico a seleção de um medicamento não sujeito a receita médica ou de um tratamento não farmacológico com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde de caráter não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresente relação com outros problemas de saúde do utente (1).

Nestes casos, ouvi atentamente os sintomas que o utente me descrevia, fazia as perguntas mais adequadas à situação de forma a esclarecer-me para conseguir chegar a um diagnóstico e assegurar-me de que não se tratava de uma patologia grave. Por último, seleccionei a terapêutica mais adequada, farmacológica ou não farmacológica, orientei e forneci toda a informação necessária à toma correta da medicação, garantindo assim um maior sucesso da terapêutica.

Durante o meu estágio apareceram-me numerosas vezes utentes a queixar-se de dores de garganta e /ou febre, alergias, obstipação, diarreia, sintomas de infeção urinária, (neste caso quando se tratou de um utente do sexo masculino, aconselhei-o a dirigir-se de imediato ao médico), sintomas característicos de uma DST (doença sexualmente transmissível), eczemas e alergias na pele e sintomas de conjuntivite.

### 5.3. Aconselhamento de outros produtos de saúde

O farmacêutico pode à sua responsabilidade aconselhar produtos de saúde que não medicamentos, conforme a necessidade do utente. Nesse sentido, o farmacêutico deve ouvir atentamente o utente de forma a seleccionar o produto que melhor se adequa a determinada situação.

#### 5.3.1. Dermocosmética e Higiene Corporal

A dermocosmética e produtos de higiene representa na FH o maior setor, encontra-se dividido por marcas e categorias. Para efetuar um bom aconselhamento além de uma boa formação à cerca dos produtos, facilita bastante saber posicioná-los por categorias. Nesta área e para poder efetuar um aconselhamento de qualidade e com segurança tive formação completa relativa a todas as linhas das marcas com as quais a FH trabalha mais e em relação às restantes linhas foi-me aconselhado fazer um estudo global principalmente nas linhas de tratamento e prescrição.

Estes produtos classificam-se em:

- 1) Cremes, emulsões, loções, leites, geles e óleos para a pele, com formulações específicas para cada tipo de pele, inclusive com formulação anti manchas, para pele sensível, acneica e/ou oleosa, seca ou mista, com ou sem ação antirrugas;
- 2) Máscaras de beleza (com exclusão de produtos abrasivos da superfície da pele por via química);
- 3) Produtos para maquilhagem, pós, bases, desmaquilhantes de rosto e olhos;
- 4) Produtos para cuidado e maquilhagem das unhas;
- 5) Talcos e pós para higiene corporal;
- 6) Sabonetes;
- 7) Perfumes, águas de toilette e águas-de-colónia.;
- 8) Depilatórios;
- 9) Desodorizantes e antitranspirantes;
- 10) Produtos capilares: Tintas, produtos específicos para cada tipo de cabelo, desde champôs, condicionadores, máscaras, produtos de manutenção do cabelo (loções, cremes e óleos), produtos para penteados (loções, lacas);
- 11) Produtos para barba (cremes, espumas, loções);
- 12) Produtos para aplicação e cuidado dos lábios;
- 13) Produtos de higiene oral;
- 14) Produtos para cuidados íntimos, de uso externo;
- 15) Produtos para proteção solar, autobronzeadores e cuidados pós solares (10);

A FH possui todas estas categorias de produtos, que se encontram disponíveis para venda em farmácias.

A este nível realizei com auxílio de um aparelho específico para avaliação da pele do rosto e pescoço, através da qual se conseguia apurar qual o tipo de pele (seca, mista ou oleosa), a carência de hidratação, manchas, rugas, zonas mais sensíveis e também avaliação do coró cabeludo, de forma a conseguir avaliar melhor as necessidades dos utentes e efetuar um aconselhamento com maior confiança com base nos resultados apurados no teste.

Ao longo do meu estágio, deparei-me com as mais variadas situações nas quais me pediam aconselhamento, não só em casos de pele atópica em que o aconselhamento deve ser dirigido para as linhas específicas para esse tipo de pele, como em casos de alergias, ou simplesmente casos em que a pessoa procura um aconselhamento mais completo e personalizado para a sua pele e cabelo.

### 5.3.2. Nutrição especial e suplementos alimentares

Um outro setor existente na FH e m fase de crescimento é o setor da nutrição especial, considera-se uma alimentação especial os géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem dos alimentos ditos normais e contêm características que se adaptam às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas. Esta alimentação especial destina-se a pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontrem afetados, como é o caso de pessoas com o síndrome de má absorção, pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais, e lactentes e crianças de pouca idade (11).

Como já referi, durante o meu estágio, verifiquei um aumento na procura destes produtos, especialmente por pessoas ou familiares de pessoas com cancro, a fazer quimioterapia e radioterapia, e que por esse motivo, não conseguiam ter um regime alimentar completo e variado e recorriam a ajuda da nutrição especial. Foi também frequente a procura destes produtos por familiares de idosos com uma perda crescente de peso.

No aconselhamento destes produtos foi fulcral a formação da Nestlé à cerca dos produtos da Nestlé Health Science.

Relativamente aos suplementos alimentares, a autoridade competente é a Direção -Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), e segundo Decreto-Lei n.º 296/2007, de 22 de Agosto, define-se como suplementos alimentares e passo a citar “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituam fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico(...)”, este tipo de produtos é muito requisitado em farmácias e, durante o meu estágio, dispensei-os por diversas vezes para situações relacionadas com gravidez, cansaço físico e psicológico, dores nas articulações e queda de cabelo.

### 5.3.3. Fitoterapia e produtos homeopáticos

No que diz respeito aos produtos fitoterapêuticos, englobam-se neste grupo, os produtos ou medicamentos à base de plantas, que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas (3).

No meu estágio pude verificar que estes produtos estão a ser cada vez mais requisitados, pois em muitas situações são uma ótima alternativa a AB, anti-inflamatórios e outros MNSRM e MSRM. No meu caso, os produtos mais solicitados eram as Arkocápsulas®, para fins dietéticos e os drenantes à base de plantas. Os que mais aconselhei foram: Arkocápsulas® de urze e uva ursina com efeito diurético, anti-inflamatório e antisséptico, para prevenção e tratamento de infeções- urinárias. Também a este nível aconselhei por diversas vezes o ROOTER®, que contém arando vermelho americano e que vai impedir a adesão das bactérias ao trato urinário, que por isso funciona também como prevenção e como tratamento se for numa fase inicial. Aconselhei também Arkocápsulas®, de sementes de abóbora para homens com HBP, Arkocápsulas® de valeriana, Valdispert® ou Dormidina® para pessoas com dificuldade em adormecer.

Relativamente aos medicamentos homeopáticos, estes são obtidos a partir de matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou na farmacopeia de um estado membro (3). São os tradicionais medicamentos feitos à base de produtos naturais e que também se verifica alguma adesão da parte dos utentes, pois durante o meu estágio por diversas vezes me foi solicitado o OSCILLOCOCCINUM, para alívio de estados gripais e o xarope STODAL® para alívio da tosse.

#### 5.3.4. Puericultura

Os artigos destinados ao bebé representam na FH um setor com grande visibilidade, onde se encontram os produtos de cosmética, cuidados de higiene, para o bebé e para as mães, chupetas, biberons, brinquedos, e uma zona de produtos de alimentação especial para este grupo etário. Desta última zona fazem parte os leites, as papas, e os boiões e sumos de fruta.

Todos estes produtos, além de serem divididos por idades, podem também ter diferentes finalidades, e é muito importante saber aconselhar o produto mais indicado para o bebé em questão e/ou para mãe, daí que uma formação contínua e atualizada dos farmacêuticos e técnicos nesta área é extremamente importante.

Neste âmbito, foi-me dada a oportunidade de presenciar diversas formações relativas a estes produtos, desde cosmética infantil, inclusive de solares na última fase do estágio, leites e papas da Nestlé, Nutribén e Aptamil.

Em relação às papas, estas estão identificadas na embalagem com a idade a partir da qual se pode dar à criança, bem como se é preparada com água ou com leite, ou se é para biberão. Existem também as papas sem lactose, que deverão ser indicadas para lactentes com intolerâncias e/ou alergias alimentares, aqui deve ter-se em atenção se são ou não indicadas para diabéticos.

No que diz respeito aos leites, estes estão identificados com o número “1” os leites que se podem dar desde o nascimento, “2” a partir dos 6 meses de idade, “3” a partir dos 10 meses,

“4” aos 12 meses e “5” a partir dos 24 meses. A minha formação foi relativa às formulas infantis de leites Nestlé e Aptamil, nas quais podemos dividir as seguintes categorias:

- 1) Leites regulares;
- 2) Leites com formulações específicas para situações de alergias, intolerância à lactose, intolerância à proteína da vaca, síndromes de má absorção e/ou intolerância proteica múltipla;
- 3) Leites com formulações específicas para auxiliar as situações de cólicas, obstipação infantil, em que fazem parte das suas formulações fibras pré-bióticas e em algumas formulações, probióticos. Estes leites têm as proteínas parcialmente hidrolisadas para facilitar a digestão e acelerar o esvaziamento gástrico, o que se torna também importante e eficaz nos episódios de regurgitação;
- 4) Leites com formulações específicas para prematuros e/ou baixo peso até 3 meses de idade corrigida;

Como se pode verificar um correto conhecimento de todas as propriedades de cada um destes produtos é essencial para um aconselhamento de excelência, que pode melhorar a qualidade de vida dos bebés e dos pais.

### 5.3.5. Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos definem-se como instrumentos de saúde destinados a serem utilizados de modo semelhante aos medicamentos. Prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana são algumas das funções comuns a ambos, embora os dispositivos médicos devam atingir os seus fins por meios mecânicos e não através de mecanismos que se traduzam em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, devem assim atuar por meios mecânicos (12).

Na farmácia comunitária podem existir os dispositivos médicos descritos no Decreto-Lei nº 145/2009 de 17 de junho, com exceção dos dispositivos médicos para ensaios clínicos, implantáveis ativos, destinados à investigação clínica, invasivos de tipo cirúrgico. Podem também existir dispositivos para diagnóstico in vitro e para autodiagnóstico, com exceção dos dispositivos para diagnóstico in vitro de utilização restrita (13,14).

Assim os dispositivos médicos classificam-se em quatro classes: classe I (dispositivos de baixo risco), classe IIa (dispositivos de baixo médio risco), classe IIb (dispositivos de alto médio risco) e classe III (dispositivos de alto risco), esta classificação tem por base “a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais risco decorrentes da conceção técnica e do fabrico” (13). Todos estes produtos têm impresso na cartonagem a identificação de “dispositivos médicos CE”, e são regulados por 3 diretivas europeias.

Durante o meu estágio, numa primeira fase tive oportunidade de aprovisionar, rececionar e armazenar os dispositivos médicos existentes na FH para me familiarizar com os mesmos e saber o seu local de armazenamento, o que foi extremamente útil quando passei para o atendimento.

Os dispositivos médicos que mais dispensei foram, pensos, compressas, adesivo, testes de gravidez, seringas, tiras e dispositivos para medição da glicémia, e alguns produtos da Aboca, que por funcionarem por meios mecânicos e não farmacológicos, são considerados dispositivos médicos tipo IIa. Sendo que os mais solicitados e/ou aconselhados por mim foram: o xarope para a tosse GrinTuss®, pediátrico e de adulto, utilizado tanto para tosse seca como produtiva, o que no aconselhamento nos deixa bastante confortáveis se não tivermos a certeza de que tipo de tosse se trata, o clister Melilax®, o NeoBianacid® acidez e refluxo, e o Libramed® que reduz os picos de glicémia, reduzindo a acumulação de gordura e a sensação de fome.

### 5.3.6. Medicamentos de uso veterinário (MUV)

Um medicamento de uso veterinário são os medicamentos destinados aos animais e passo a citar “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”, sendo que este tipo de medicamentos ou produtos devem apresentar impresso na cartonagem «USO VETERINÁRIO» em fundo verde e a menção «Manter fora do alcance e da vista das crianças» e não existe qualquer participação por parte do estado (15,16).

Para este tipo de medicação existe um modelo de receita que deve ser utilizado pelos médicos veterinários para a prescrição de medicamentos veterinários sujeitos a prescrição. Este modelo de receita é em triplicado, assim, um exemplar fica com o veterinário, outro com o utente e o original é entregue na farmácia.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de observar e presenciar situações em que este modelo em triplicado não era cumprido por parte dos médicos-veterinários, e nesses casos, deve tirar-se fotocópia caso o utente assim o deseje e arquivar na farmácia a receita original juntamente com o comprovativo de dispensa.

Nas situações em que surgem prescrições veterinárias com medicamentos de uso humano, é necessário arquivar a receita e o respetivo talão como comprovativo da cedência do medicamento, especialmente quando se tratam de AB e psicotrópicos.

Na FH existe uma zona específica para os medicamentos e produtos de uso veterinário, onde se podem encontrar antiparasitários externos e internos, pilulas contraceptivas para cães e gatos, produtos de higiene e suplementos para as articulações.

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de dispensar, pilulas contraceptivas, antiparasitários externos (aqui deve ter-se em atenção o peso do animal). Sempre que dispensei antiparasitários internos aconselhei a desparasitação de toda a família, para uma maior eficácia na prevenção e no processo de desparasitação.

## 6. Farmacovigilância

A farmacovigilância é a atividade de saúde que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, com o intuito de incentivar e apelar, especialmente ao farmacêutico, a um maior e melhor seguimento farmacoterapêutico, dos possíveis efeitos adversos provocados pelos medicamentos.

O farmacêutico, no âmbito da farmácia comunitária, assume um lugar privilegiado no contacto com os doentes e deve estar atento e comunicar as suspeitas de reações adversas aos medicamentos (RAM) de que tenha conhecimento e que possam ter sido causadas pelos medicamentos.

Quando o farmacêutico se depara com uma possível situação de RAM, não documentada no seu RCM, o farmacêutico deve identifica-las e notifica-las ao Sistema Nacional de farmacovigilância, através do preenchimento de um formulário, às autoridades de saúde competentes e segundo as normas do sistema nacional de farmacovigilância. No preenchimento desse formulário, o farmacêutico deve descrever informação relativa a:

- 1) Reação adversa (sinais e sintomas), duração, gravidade e evolução;
- 2) Relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos;
- 3) Medicamento suspeito;
- 4) Data de início e de suspensão do medicamento, lote, via de administração e indicação terapêutica;
- 5) Outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica) (1);

Ainda no âmbito da farmacovigilância, é importante referir a existência dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional, estes medicamentos são monitorizados atentamente pelas autoridades reguladoras e carecem de maior atenção da parte dos profissionais de saúde. Esta monitorização adicional pode ser: por conter uma nova substância ativa autorizada na Europa após 1 de janeiro de 2011, tratar-se de um medicamento biológico, como uma vacina ou um medicamento derivado do sangue, e para o qual existe pouca experiência na pós-

comercialização, ser concedida uma autorização condicionada, (sendo a empresa que comercializa o medicamento obrigada a fornecer mais dados sobre o mesmo), ou então a empresa que comercializa o medicamento é obrigada a realizar mais estudos para fornecer mais dados relativos à utilização a longo prazo do medicamento ou a um efeito secundário raro observado nos ensaios clínicos (17). Estes medicamentos apresentam um triângulo preto invertido no Folheto Informativo (FI) e no RCM.

Desta forma os doentes e os profissionais de saúde são encorajadas a notificarem quaisquer suspeitas de efeitos adversos observados com estes medicamentos, para que todas as novas informações, sejam rapidamente analisadas e atualizadas de forma mais eficiente.

## **7. Serviços Prestados na FH e Rastreios**

As farmácias podem prestar serviços farmacêuticos de promoção da saúde e de bem-estar dos utentes, segundo o disposto no decreto lei 307, de 1 de agosto de 2007.

Os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pela farmácia e são: apoio domiciliário, administração de primeiros socorros, administração de medicamentos, utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, programas de cuidados farmacêuticos, campanhas de informação e colaboração em programas de educação para a saúde (18).

A FH tem para oferecer aos seus utentes um serviço de audiometria, acompanhamento farmacoterapêutico, administração de vacinas e medicamentos injetáveis, consulta do pé com uma enfermeira especializada em podologia. Consultas de nutrição com uma nutricionista, 2 vezes por semana, medição de parâmetros bioquímicos como: TG(triglicéridos), glicémia, colesterol total, LDL, HDL, PSA, ácido úrico e INR, que no fundo são os indicadores para avaliação do estado de saúde do doente. Durante o meu estágio tive oportunidade de fazer mais que uma vez a medição de todos estes parâmetros, seguindo os protocolos estabelecidos para cada teste e afixados num placar no gabinete do utente.

No que diz respeito à administração de injetáveis, só os farmacêuticos com formação adequada e devidamente creditados pela Ordem dos farmacêuticos (OF) podem administrar injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação. O espaço para o fazer deve ser adequado e devidamente equipado. A FH possui no gabinete do utente uma marquesa, um móvel para arrumação do material a utilizar no processo de administração, contentores para resíduos adequados à recolha de material perfurante e cortante e à recolha de material contaminado, contentor para lixo comum, desinfetante de mãos, desinfetante de superfície, álcool a 70°, compressas, luvas e pensos rápidos. Deve ainda existir na farmácia material de necessário para atuação no caso de um desenvolvimento de uma reação (19).

Aos serviços prestados pela FH há ainda a acrescentar as campanhas de informação, e rastreios realizados periodicamente, a fim de sensibilizar a comunidade para determinada problemática.

Durante o meu estágio realizei o rastreio do pé e infeções urinárias, nos quais tive um papel bastante ativo efetuando alguns rastreios.

No rastreio do pé, o objetivo era despistar problemas nos pés, como micose, que a maioria das pessoas não sabe que tem, e não faz tratamento, deixando que a situação agrave e nesse caso aconselha-se a ida ao médico. Assim como quando se trata de uma psoríase e neste tema foi muito importante a formação sobre as afeções da pele.

Este rastreio foi um sucesso pois as micoses são doenças que causam desconforto e esteticamente preocupam bastante as pessoas, que por diversas vezes procuraram o serviço. Na maioria das vezes consegui distinguir e diagnosticar os diversos tipos de pé de atleta, (pé de atleta interdigital, em formato de chinelo, denominado Mocassin e plantar), sendo o mais comum nos rastreios que efetuei o Pé de atleta plantar. Detetei também muitas vezes a presença de onicomioses nas unhas (onicomicose subungueal distal, proximal e superficial branca) que provocavam ligeira coloração das unhas, neste caso a mais comum foi a onicomiose superficial branca, em casos mais graves onde já havia espessamento da unha e deformação óssea, encaminhei para o serviço de podologia da FH.

No rastreio das infeções urinárias, o que se pretendia era perante um quadro com alguns dos sintomas mais comuns, confirmar através do teste com tira reativa se se tratava ou não de uma infeção do trato urinário (ITU). O teste era realizado preferencialmente com a primeira urina da manhã, e após 1 a 2 min efetuava-se a leitura do PH, Nitritos e leucócitos:

- 1) PH > 7, que indica presença de bactérias que alcalinizam a urina;
- 2) Nitritos (+), presença de bactérias;
- 3) Leucócitos (+), indicativo de presença de infeção;

Dois destes parâmetros com resultado positivo, indicam presença de ITU, dependendo do resultado e dos sintomas, aconselha-se a visita ao médico.

Como um dos objetivos era também a sensibilização da população relativamente à resistência de AB, tentámos de alguma forma encaminhar os casos menos graves para tratamentos alternativos, referindo sempre que deveriam repetir o teste ao fim de 15 dias.

No caso da utente ter episódios de infeção urinária 3 ou mais vezes por ano, tratando-se de uma situação recorrente adotavam-se medidas preventivas, com conselhos de prevenção como beber muita água, cuidados de higiene e tratamentos alternativos sem recorrer ao uso de AB.

Todas as informações e conhecimentos que foram necessários para efetuar os rastreios de forma competente e profissional, foram-me facultadas pela FH.

Ainda em parceria com as escolas da Póvoa de Santa Iria, organizaram-se programas de educação para a saúde, sendo que uma das intervenções terá sido desenvolvida nos infantários e escolas do ensino básico, incidindo sobre a problemática dos piolhos nesse meio. A outra ação de sensibilização, foi direcionada aos adolescentes, e, portanto, realizou-se nas escolas do 3ºciclo do ensino básico, relativa à acne e na qual eu participei.

## **8. Newsletter da FH**

Na FH, a chegada de uma nova estação é sinónimo de mais uma newsletter, elaborada por toda a equipa técnica, com temas atuais e de grande interesse para a comunidade. Sendo esses temas escolhidos de acordo com a época do ano e as doenças mais prevalentes nessa altura. Assim os utentes da FH estão sempre consciencializados e bem informados no que toca aos problemas de saúde mais comuns em cada época do ano, o que lhes permite adotar medidas preventivas de forma a evitar determinadas doenças.

## **9. VALORMED**

Durante o meu estágio na FH, tive a oportunidade de assistir ao processo de sensibilização aos utentes no que diz respeito à entrega das embalagens de medicamentos vazias ou fora do uso.

Para esse efeito existe na FH um contentor da VALORMED que é a entidade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, inclusive medicamentos de uso veterinário e de utilização em explorações agrícolas.

Os utentes da FH já estão bastante sensibilizados e neste sentido pude verificar uma enorme adesão, especialmente na fase de atendimento ao público, onde os utentes se dirigiam aos profissionais de saúde a fim de entregar o saco com as embalagens fora de uso. Uma vez cheios, os contentores de recolha são selados, e na tampa da caixa de cartão, o farmacêutico ou técnico de farmácia deve indicar o nome da farmácia e o seu código, os quilos de resíduos e assinar no local destinado para o responsável do fecho. No caso da FH é a Plural a fazer esse transporte, que na próxima visita à farmácia, recolhe o contentor e indica o nome e número, assina no espaço do responsável pela recolha e coloca a data da mesma. A farmácia fica com uma guia e o distribuidor com outra. Posto isto, os contentores seguem para um centro de triagem, onde os resíduos são separados e classificados para posteriormente sofrerem reciclagem ou incineração (20).

## 10. Gestão e Contabilidade

### 10.1. Documentos contabilísticos e princípios gerais que regulam o IRS, IRC e o IVA no contexto da farmácia comunitária

Uma das funcionalidades mais importantes no ceio de uma farmácia é a contabilidade, assim todos os meses o contabilista tem acesso a todos os documentos e informações necessárias para que toda a contabilidade se processe conforme a lei.

O farmacêutico deve também ter noções básicas de contabilidade para que perceba como se procede a gestão de uma farmácia e saber distinguir os principais documentos contabilísticos pois diariamente nas suas funções se vai deparar com faturas, guias de remessa entre outros.

No começo do meu estágio, durante a fase em que estive a rececionar e verificar as encomendas, foi-me fornecida toda a informação relativa aos documentos com os quais me iria deparar. Assim, uma fatura é o documento onde vem especificado o tipo de produtos, a quantidade, preço com e sem IVA e as respetivas taxas de IVA. Esta deve ser sempre conferida assim que chega à farmácia e pode ou não vir com a encomenda, pois o documento que se faz sempre acompanhar da encomenda desde o fornecedor até à farmácia é a guia de remessa, que permite também conferir a encomenda.

Também ao longo do meu estágio efetuei por diversas vezes devoluções, e para isso é necessário emitir um documento denominado de “nota de devolução”. Este documento é emitido pelo SIF2000 e nele consta a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, os produtos e as respetivas quantidades dos mesmos a devolver, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução. O fornecedor após receber a nota de devolução emite à farmácia uma nota de crédito que não é mais do que um documento onde vem discriminado o produto (s) devolvidos e o valor dos mesmos a devolver a farmácia. É importante saber também que o recibo é o documento que comprova qualquer pagamento.

Quando existem produtos na farmácia que não são aceites devoluções, são processados como quebras, e assim a farmácia pode reaver o IVA do produto. Assim e segundo a circular informativa nº 2452/2015, emitida pela ANF, a farmácia envia uma listagem das quebras endereçada ao chefe da repartição das finanças, e esta entidade tem 10 dias úteis para se dirigir à farmácia conferir a lista.

No final de cada ano, a farmácia efetua um inventário, onde discrimina todos os produtos existentes, sendo depois disponibilizado ao contabilista.

O contabilista todos os meses realiza o balancete que é o resumo de toda a contabilidade da farmácia e permite que a diretora técnica avalie a situação económica da farmácia regularmente.

No final de cada ano civil, o contabilista deve efetuar um balanço de todos os bens, dívidas à farmácia, dívidas da farmácia, de modo a apurar-se a situação financeira da mesma.

A nível fiscal foi-me também explicado que o IVA é o imposto sob o valor acrescentado e que na farmácia existem apenas produtos de IVA 6% ou de IVA 23%. O IRS (imposto sob o rendimento das pessoas singulares), relativamente a este, foram muitas as vezes em que expliquei aos utentes que os produtos com IVA a 6% entram diretamente para as despesas de saúde e que os produtos de IVA 23%, só entram nas despesas de saúde se forem acompanhados de uma receita.

Assim, sendo a farmácia uma entidade coletiva, em vez de ter IRS, tem IRC (imposto sob o rendimento das pessoas coletivas), que é calculado com base no rendimento angariado pela farmácia ao longo do ano.

## 10.2. Processamento e verificação do receituário

As receitas depois de carimbadas, datadas e assinadas, são postas numa caixa que se encontra numa gaveta em cada um dos balcões de atendimento, para que ao longo do dia as responsáveis pelo receituário as possam recolher e organiza por plano de comparticipação e por lote. Cada lote tem 30 receitas.

Posto isto e já organizadas pelo respetivo organismo e por lotes, as responsáveis procedem à correção das mesmas uma a uma. A este nível, foi-me explicado todo o procedimento relativo à verificação das receitas, informando-me à cerca dos elementos obrigatórios numa receita, os principais organismos e os erros mais frequentes, tanto da parte do médico, como do operador. É importante que esta verificação comece logo no atendimento, assim que se recebe uma receita médica deve verificar-se se o utente está identificado, se contém o número de beneficiário e se possui algum regime especial, se possui assinatura do médico e se está dentro do prazo de validade.

Acrescentar ainda que a receita pode ter validade até 30 dias após a data de prescrição, ou ser renovável, com validade de 6 meses emitida em 3 vias.

Quando aparecem receitas manuais, que já não é muito comum, mas ainda acontece, é preciso verificar se o médico assinalou uma das alíneas de justificação para ter optado pela prescrição manual, presentes no modelo de receita manual, que pode ser: falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição ao domicílio, até 40 receitas por mês (21).

Além dos parâmetros acima descritos, ao verificar os lotes deve ainda ter-se em atenção a assinatura do farmacêutico e a data que deve coincidir com a data impressa no verso da receita,

que corresponde à data da dispensa. Para terminar efetua-se a leitura dos códigos de barras dos medicamentos impressos no verso da receita através de uma funcionalidade do SIF2000 denominada “conferência de receituário”, para conferir se o fármaco cedido pertence ao mesmo grupo homogéneo que o fármaco da receita, bem como o número de unidades dispensadas e o tamanho das embalagens. Caso se verifique algum erro na dispensa, deve-se contactar o utente para efetuar a troca e corrigir-se a receita.

Após verificar e corrigir todos estes parâmetros em todas as receitas pertencentes a determinado lote, imprime-se o verbete de identificação relativo a esse lote, através de uma funcionalidade do SIF2000. O verbete não é mais do que um resumo das 30 receitas desse lote, no caso deste estar completo, no qual consta o nº de lote, a quantidade de receitas, o número de medicamentos dispensados, o valor pago pelo utente, o valor da comparticipação que corresponde aos encargos da entidade que faz a comparticipação, e o total a pagar pela entidade, no total das receitas desse lote. O verbete de identificação é carimbado, assinado pelo operador e anexado às receitas do lote em questão. À medida que se vão fechando os lotes e anexando os respetivos verbetes, estes vão sendo guardados numa caixa devidamente identificada, que se encontra no gabinete da direção técnica, para que no final de cada mês seja mais fácil fazer a faturação de todos os lotes.

A faturação mensal com todas as receitas dispensadas pela farmácia, permite que lhe seja atribuído o valor da comparticipação associado a cada medicamento constante nas receitas. Assim após o fecho de todos os lotes que ainda não estão encerrados, incluindo os incompletos e anexados com o seu respetivo verbete de identificação de lote, é emitida a relação-resumo de lotes (documento onde está discriminado o valor total de cada lote, o valor da comparticipação e o valor cobrado ao utente), em triplicado, e a fatura mensal de medicamentos de cada entidade responsável pelas comparticipações, em duplicado, ficando sempre uma cópia de todos os documentos na farmácia. Todos estes documentos são carimbados com o carimbo da farmácia e assinados pelo operador.

O receituário é então dividido em 2 caixas distintas, que são utilizadas para enviar aqueles que são comparticipados pelo SNS e os comparticipados por outras entidades. Os lotes referentes ao SNS, juntamente com os verbetes de identificação de lote, a relação de resumo de lotes e a fatura mensal, são enviados para a administração central do sistema de saúde (ACSS), mais especificamente para o Centro de Conferência de Faturas (CCF). Os restantes lotes pertencentes a outras entidades, devem igualmente fazer-se acompanhar pela relação-resumo de lotes em triplicado e pelas faturas mensais em duplicado, e são posteriormente enviados até ao dia 10 de cada mês para a ANF, que se responsabiliza por direcionar as receitas para cada entidade para que posteriormente possa reembolsar a farmácia com o montante da comparticipação, encargo este assumido pelos organismos responsáveis pela comparticipação. A ANF é, portanto, o elo de ligação entre as farmácias e os diversos organismos de comparticipação. À ANF é também emitido um documento através do sistema informático

SIF2000, onde estão discriminados todos os organismos presentes nas receitas desse mês e as respectivas comparticipações, este documento é emitido em triplicado sendo enviado em duplicado para a ANF e o terceiro fica para a farmácia.

No que diz respeito aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, todo o procedimento já foi referido na seção relativa ao controlo, registo e faturação dos mesmos.

Dado que a meio do meu estágio entrou em vigor a obrigatoriedade da prescrição eletrónica desmaterializada em todo o SNS, salvo exceções devidamente legisladas, é importante também referir que estas não necessitam deste tipo de processo, uma vez que são transmitidas automaticamente por via informática para o seu respetivo destinatário, em função do organismo, assim que são validadas com sucesso pelo SPMS. Estas receitas sem papel são colocadas nos lotes eletrónicos, isto é, nos lotes 97 e 96 (97 com erros de validação), assim o operador quando estiver a corrigir o receituário não terá receitas físicas destes lotes para corrigir.

Todo este processo de verificação de receituário é efetuado por 2 pessoas distintas, sem contar com a pessoa que fez a dispensa que tem o dever e obrigação de analisar e detetar possíveis erros logo enquanto efetua a dispensa, tudo isto com o objetivo de atingir um maior rigor na verificação do receituário e diminuir o numero de erros.

Por fim, no CCF, pode ser detetada alguma irregularidade, que possa ter falhado aos operadores que corrigiram as receitas e estas são devolvidas dois meses após o mês da dispensa dos medicamentos. Posto isto, a farmácia poderá optar por efetuar nova correção caso lhe seja possível, dependendo da irregularidade detetada, ou então emitir uma notas de crédito, através do menu SIF2000, no separador faturação escolhe-se a opção regularização e escolhe-se a fatura que corresponde às receitas devolvidas, colocando o valor das comparticipações das receitas que a farmácia vai ter que devolver. Após aprovação deste procedimento são emitidas 4 cópias da nota de crédito, 2 vão para o CCF, na Maia, 2 para a ANF, ficando uma cópia na farmácia. As notas de crédito são enviando-as para o CCF aquando do envio da fatura mensal do mês seguinte.

## 11. Conclusão

Terminado o meu estágio na vertente de farmácia comunitária, revejo o meu percurso e toda a minha evolução.

Neste estágio apliquei os conhecimentos adquiridos ao longo destes 5 anos, adaptando esses conhecimentos a cada situação em particular. E o desafio é mesmo esse, conseguir selecionar a informação que nos foi transmitida e aplica-la a casos concretos que me foram aparecendo em cada atendimento. Aprendi que cada atendimento é um novo desafio que ao longo destes meses fui superando.

Este estágio superou as minhas expectativas no que diz respeito à interação farmacêutico-utente, pois cada vez mais os utentes recorrem à farmácia e aos serviços farmacêuticos, como a medição e controlo dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos e o respetivo seguimento farmacoterapêutico, rastreios, e também para pedir a nossa opinião à cerca de determinada situação antes de se dirigir ao médico.

O farmacêutico é agora, mais que nunca a linha da frente no que diz respeito aos utentes versos cuidados de saúde.

Foi muito útil ter passado por todas as tarefas principais de uma farmácia, para que no futuro possa assumir qualquer uma das responsabilidades atribuídas ao farmacêutico no ceio da farmácia.

## Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3rd. 2009.
2. INFARMED. Decreto lei nº307/2007, 31 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
3. INFARMED. Decreto lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação farmacêutica compilada. 2006.
4. INFARMED. Deliberação n.º 25/CD/2015. Legislação farmacêutica compilada. 2015.
5. INFARMED. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2015.
6. INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação farmacêutica compilada. 2004.
7. INFARMED. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
8. INFARMED. Decreto Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 1993.
9. INFARMED. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Legislação farmacêutica compilada. 2007.
10. INFARMED. Decreto-Lei n.º 296, de 25 de Setembro. Legislação Farmacêutica compilada. 1998.
11. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, DO DESENVOLVIMENTO RURAL E DAS PESCAS. Decreto-Lei nº 74. Diário da República. 2010.
12. INFARMED. [consultado a 2016 07 05 ] Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS).
13. INFARMED. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2009.
14. INFARMED. Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2000.
15. Ministério da agricultura, do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto Lei nº

- 314/2009 de 28 de Outubro. diário da República. 2009.
16. Ministério da agricultura, desenvolvimento rural e das pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. Diário da República.; 1.ª série. nº 145. 2008.
  17. INFARMED. [consultado a 2016 06 7]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/FARMACOVIGILANCIA/MED\\_SUJEITOS\\_MONIT\\_ADICIONAL](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/FARMACOVIGILANCIA/MED_SUJEITOS_MONIT_ADICIONAL)
  18. INFARMED. Portaria n.º 1429 / 2007 , de 2 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
  19. INFARMED. Deliberação nº 139. Legislação Farmacêutica Compilada. 2010.
  20. Valormed. [consultado a 2016 05 28]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>
  21. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2015.

# Capítulo 2 - Preparações nasais com ação terapêutica no cérebro de sucesso - revisão de dados de farmacocinética clínica

## 1. Introdução

Ao longo dos anos, muitos têm sido os estudos efetuados no sentido de explorar as vantagens e desvantagens da administração de fármacos por via intranasal (IN), estudos de caracterização e comparação dos dados da farmacocinética relativamente a outras vias, bem como de avaliação das características das formulações para que se obtenha o efeito terapêutico esperado. A via IN apresenta-se como uma via que oferece inúmeras vantagens relativamente à administração intravenosa (IV), subcutânea (SC), transmucosal ou retal (1,2).

Assim, a administração de fármacos por via IN tem sido associada a facilidade de administração, rápido início de ação, possibilidade de autoadministração, é uma via não invasiva, tem uma elevada aceitabilidade por parte dos doentes, é fácil de administrar a doentes cuja toma por via oral se encontra comprometida (por exemplo devido a náuseas e vômitos), evita o metabolismo de primeira passagem hepático, metabolismo gastrointestinal (GI) e apresenta-se, na maioria das vezes, com uma elevada biodisponibilidade (BD) (1,3-6).

A via IN caracteriza-se por um elevado potencial de absorção de fármacos lipofílicos com peso molecular (PM) inferior a 1 kDa, apresentando uma fraca permeabilidade a fármacos hidrofílicos e com elevado peso molecular (proteínas e péptidos). Adicionalmente a absorção na cavidade nasal encontra-se limitada pela clearance mucociliar, pela atividade enzimática da mucosa nasal, (especialmente em fármacos proteicos e peptídicos), pela ação de alguns agentes farmacológicos (especialmente os que atuam sobre os recetores adrenérgicos ou colinérgicos, que influenciam o fluxo sanguíneo nasal) e fatores ambientais como o fumo do tabaco (1).

Os dados de PK clínica três classe de fármacos revistos por, Veldhorst *et al.*, demonstraram que, a seguir à via intravenosa, a via IN foi a que mostrou maior BD no menor espaço de tempo (via IV > via IN > via oral) (7). Desta forma, nos doentes em que o acesso IV se encontra dificultado ou não é justificado, a administração IN é uma alternativa viável, por exemplo no alívio da dor aguda, na enxaqueca e em convulsões. Esta via oferece uma rápida absorção

sistémica em associação à possibilidade de entrega de fármacos diretamente a partir da cavidade nasal para o SNC, contornando parcialmente a barreira hematoencefálica (BHE) (8).

Nesse sentido, existe um número cada vez maior de moléculas a ser estudadas e comercializadas com formulações para administração nasal (9). Assim, de acordo com relatório da *Global Industry Analysts*, com o crescimento do comércio e investigação nesta área, prevê-se que o mercado norte-americano de medicamentos de administração intranasal, chegue a 5,2 bilhões de dólares em 2017 (10).

Neste contexto, é importante acompanhar o crescente número de formulações que tem sido desenvolvido, aproximando-se cada vez mais daquilo é a “fórmula ideal”: fármacos de PM baixo, elevada lipofilia, não ionizados a pH fisiológico, o esquema de tratamento mais eficaz, veículos, promotores de absorção e dispositivos de administração.

Estão ainda a decorrer inúmeros estudos clínicos, inclusive após a entrada dos produtos no mercado. Poder-se-ão levantar a este respeito perguntas como: *em que se têm focado os novos estudos e o que têm mostrado? Será que ainda podemos continuar a aprender com os produtos que abriram caminho nesta área? A que se deve o sucesso destas novas formulações? Basta o fármaco ter as características físico-químicas ideais ou as estratégias de formulação, dispositivos, características dos doentes, bem como o seu estado de saúde são essências? Consegue-se um controlo adequado dos níveis plasmáticos do fármaco para responder às necessidades clínicas? Continuam a chegar novos produtos à fase de ensaios clínicos?* - Estas questões serão abordadas nas secções de resultados e discussão.

Para uma melhor contextualização do tema, é importante conhecermos as principais características da mucosa nasal, enquanto local de absorção de fármacos, as vias de transporte para a circulação sanguínea e para o SNC, bem como as principais características dos fármacos e das formulações de forma a otimizar o efeito terapêutico. Estes assuntos serão abordados em seguida, nas restantes secções introdutórias.

## 1.2. Mucosa nasal como local de absorção de fármacos

A cavidade nasal humana apresenta uma área total de 150 cm<sup>2</sup> e uma capacidade de 15-20 ml. As duas cavidades nasais, divididas pelo septo nasal, subdividem-se em 3 áreas: vestibulo nasal, área olfativa e área respiratória (Figura 1) (11,12). Nas paredes laterais da cavidade nasal existem 3 cristas em forma de concha, que aumentam a superfície da mucosa das fossas nasais, os cornetos (13). Apresenta-se como uma área altamente vascularizada, o que potencia uma absorção rápida e eficaz (14,15). Contudo, a mucosa nasal possui limitações anatómicas no que diz respeito à absorção de grandes volumes de solução, podendo mesmo reduzir o potencial de eficácia do fármaco. Assim, apenas a administração de 0,15-0,2 ml por narina mostra ser eficientemente absorvido pela mucosa nasal; no entanto, parte do volume administrado pode

ainda perder-se através da deglutição, perdendo-se assim parte do fármaco, que leva à diminuição da BD (1,14,16).

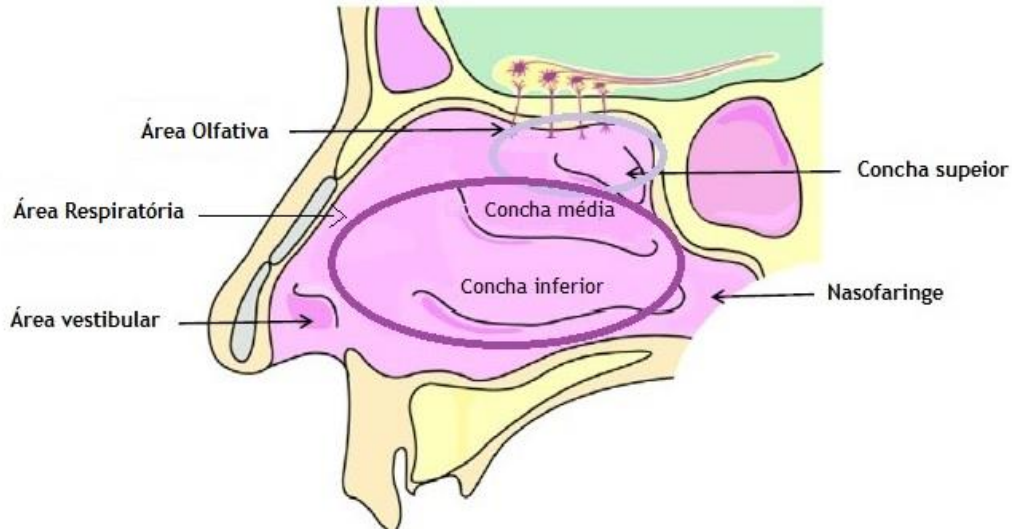


Figura 1 - Indicação esquemática das diferentes áreas da cavidade nasal. São indicadas a área vestibular, concha inferior e média que correspondem à área respiratória, a concha superior que diz respeito à área olfativa e, por fim da nasofaringe. [Adaptada (1)].

Diversos autores, nomeadamente Illum (2000), Pires *et al.* (2009), Delyle *et al.* (2012) e Touitou *et al.* (2012), descrevem a cavidade nasal com detalhe (1,8,12,17). Nesta revisão introdutória apenas se faz um resumo no sentido de contextualizar o tema e perceber as características anatómicas e histológicas mais importantes para absorção de fármacos.

A área respiratória estende-se por toda a cavidade nasal média e inferior e é considerada o maior local de absorção de fármacos para a corrente sanguínea devido à sua elevada área de superfície (120 a 150 cm<sup>2</sup>) e o seu elevado grau de vascularização (1,5). Esta área é revestida por 3 tipos de epitélio: a parte mais anterior da área respiratória é revestida por epitélio estratificado, que é seguido por um epitélio de transição e converte-se na parte posterior da cavidade num epitélio pseudoestratificado. O epitélio respiratório, pseudoestratificado, é constituído por 4 tipos de células: células cilíndricas ciliadas, células cilíndricas não ciliadas, células caliciformes secretoras de muco e células basais (Figura 2). Estas células epeliais apresentam junções intercelulares na superfície apical, (as junções de coesão), e estão cobertas por cílios responsáveis por impulsionar o muco em direção à nasofaringe; possuem ainda microvilosidades que aumentam em muito a área de absorção do epitélio respiratório (1,17).

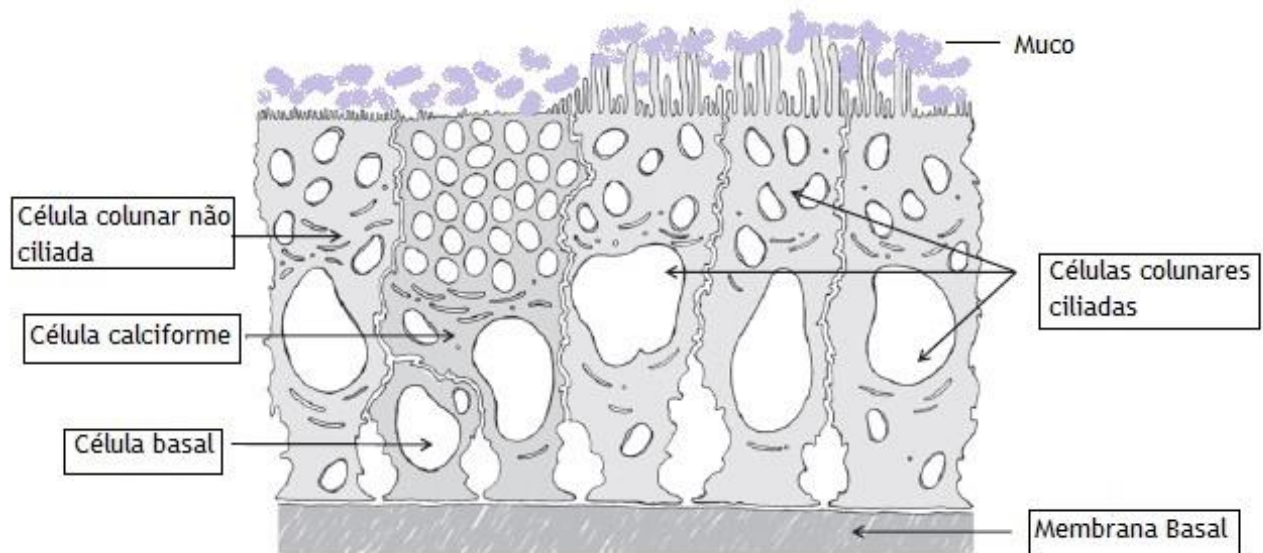


Figura 2 - Diferentes células do Epitélio nasal respiratório. O Epitélio nasal respiratório apresenta 4 tipos de células: Células colunares ciliadas e não ciliadas, células calciformes (secretoras de muco) e células basais, todas assentam na membrana basal; [Adaptado (1)].

A integridade das junções de coesão está dependente da concentração de íons de cálcio extracelulares, de tal forma que substâncias quelantes de cálcio conseguem abrir estas junções, funcionando como promotores de absorção (3,11).

Relativamente ao epitélio olfativo, este fica situado na cavidade nasal superior, entre o cérebro e o epitélio respiratório, e corresponde apenas a 3-10% da área da cavidade nasal nos humanos. Apresenta-se como um canal estreito, com apenas 1-2 mm de largura, e é o responsável pela detecção de odores. Assim sendo, a composição e organização das suas camadas epiteliais dá-se no sentido de maximizar o acesso de ar às estruturas neuronais detetoras do olfato (5).

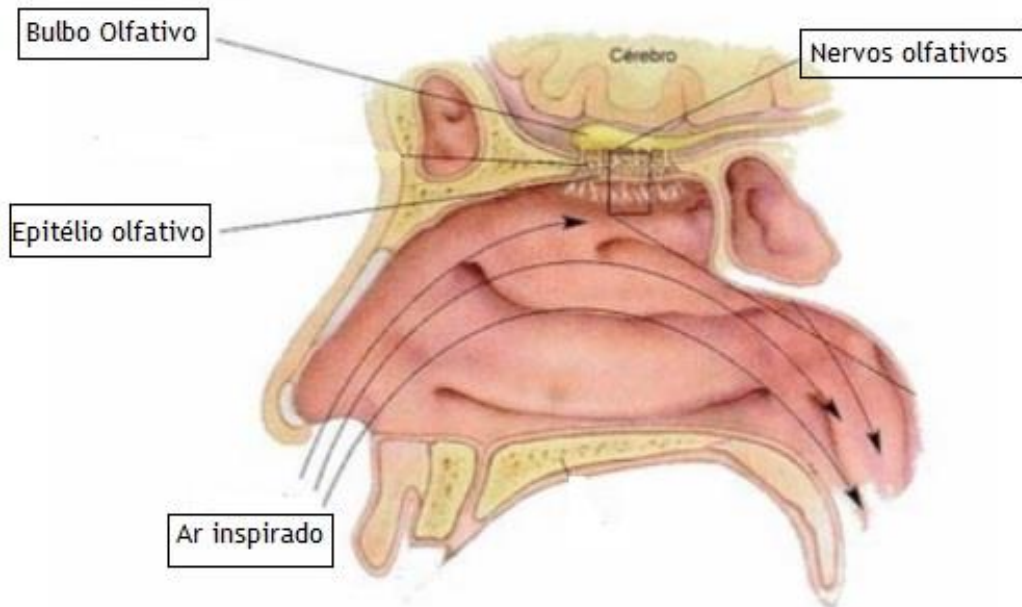


Figura 3 - Cavidade nasal humana. Representação da região olfativa e seus principais constituintes anatômicos: epitélio olfativo, nervos olfativos que penetram no bulbo olfativo; [Adaptado (18)]

O epitélio olfativo é um epitélio respiratório modificado (pseudoestratificado), que contém neurónios olfativos sensoriais, células de suporte e células basais. Abaixo da membrana basal localiza-se a lâmina própria, que contém vasos sanguíneos, os feixes de axónios olfativos, fibras do nervo trigêmeo e glândulas de Bowman (Figura 4)(1,5,11).

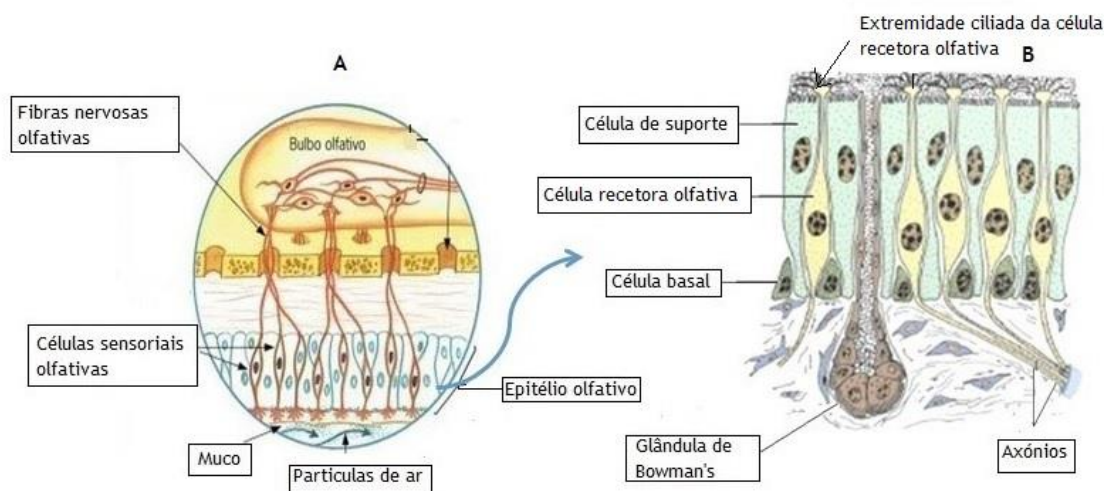


Figura 4- Descrição Histológica da área olfativa da cavidade nasal humana. A- Área olfativa da cavidade nasal humana, onde está representado o bulbo olfativo, as fibras nervosas olfativas e células sensoriais, responsáveis pela detecção das partículas de odor; B- Epitélio olfativo e as diferentes células que o constituem: células de suporte, célula basal, os axónios das terminações nervosas olfativas e Glândula de

Bowman's que segrega o muco que cobre a superfície do epitélio; A extremidade das células olfativas sensoriais possui cílios que cobrem o epitélio e detetam o odor; [Adaptado (19,20)]

Os neurónios olfativos sensoriais, também conhecidos como células recetoras olfativas, são cobertas por cílios que revestem o epitélio. Cada neurónio dá origem a um único axónio de fibras não mielinizadas que penetra na membrana basal para se juntar a outros axónios e formar grandes feixes na lâmina própria.

Da literatura sabemos que o epitélio olfativo contém canais interneuronais que o tornam mais propício ao transporte de moléculas, comparativamente com o epitélio respiratório. Estes canais são criados pelo espaço que envolve os neurónios olfativos que forma uma espécie de vias cheias de fluido com 10 a 15 nm de diâmetro (6).

O aporte sanguíneo da cavidade nasal vem do sistema da artéria carótida externa (plexo esfenopalatino e artérias faciais) e interna (através da artéria oftálmica) através de uma abundante rede de capilares sanguíneos localizados na lâmina própria. O retorno venoso é feito através do plexo esfenopalatino, veias faciais e oftálmicas e por último a veia jugular interna, que através da veia subclávia e veia cava superior, faz a ligação até ao coração. Este circuito sanguíneo, a que são sujeitos os fármacos absorvidos para a circulação sanguínea a partir da cavidade nasal, explica o facto de não se verificar o efeito de primeira passagem hepática, a que estão sujeitos os fármacos administrados por exemplo, por via oral (1).

### 1.3. Transporte de fármacos da mucosa nasal para o cérebro e SNC

Para uma melhor compreensão das possíveis vias de transporte existentes entre a mucosa nasal e o SNC é imperativo conhecer igualmente algumas das características deste último. O cérebro encontra-se protegido por 2 estruturas ósseas, o crânio e a coluna vertebral, e está rodeado pelo espaço subaracnoídeo, no qual circula o líquido cefalorraquidiano (LCR). Este espaço é cercado pelas meninges que consistem em três membranas: a dura-máter, que se encontra abaixo da estrutura craniana, a pia-máter que se encontra sobre o cérebro, e entre as duas existe a aracnoíde. Entre a pia-máter e a aracnoíde é o espaço subaracnoídeo (Figura 5). O LCR é produzido na sua maioria pelos quatro ventrículos do plexo coroide, sendo a sua velocidade de produção equitativa à taxa de absorção pela corrente sanguínea nas microvilosidades aracnoídeas (21 ml/h) (11,17).

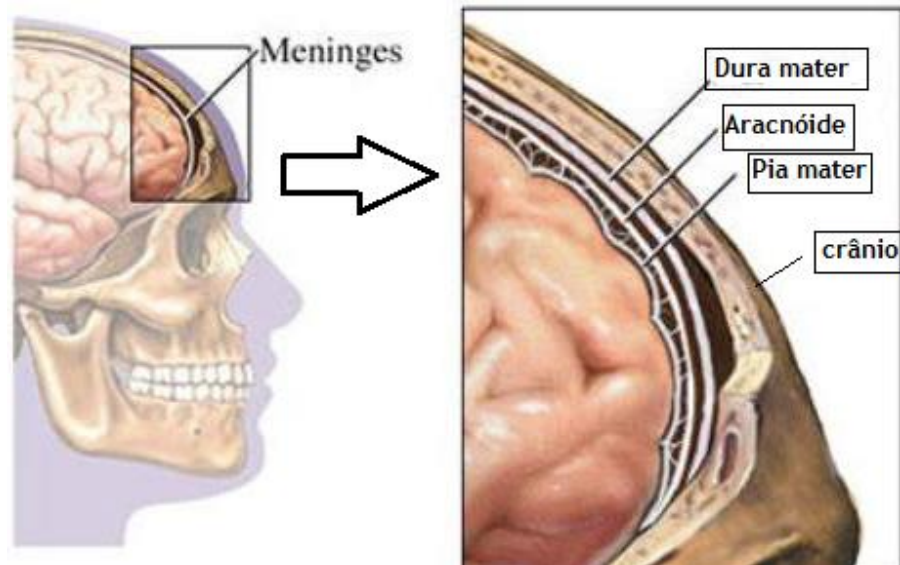


Figura 5- Representação das 3 estruturas anatómicas que constituem as Meninges. Estão indicadas a Dura máter, Pia máter e Aracnóide. [Adaptado (125)]

Um fármaco administrado via IN pode ser absorvido para a corrente sanguínea e atingir a circulação sistêmica, sendo posteriormente eliminado pelos mecanismos de eliminação habituais. O fármaco pode também atingir SNC a partir da corrente sanguínea por transposição da BHE, que se caracteriza por ser uma estrutura complexa e dinâmica com uma permeabilidade muito restrita, e que impede a passagem de substâncias tóxicas para o SNC. Esta é a chamada via sistêmica para o cérebro. Uma vez no cérebro, o fármaco também pode ser eliminado a partir do LCR para a circulação periférica. Para conseguirem atravessar por difusão passiva a BHE os fármacos precisam de apresentar um relativo grau de lipofilia ( correspondendo a um coeficiente de partição óleo/água ( $\log P$ ) ideal de 2) e um PM de 400 Da ou inferior (21). Há alterações que podem ser feitas, tais como efetuar a ligação das moléculas de fármaco a proteínas transportadoras como a transferrina ou a uma molécula policatiónica, que vão ligar-se preferencialmente ao endotélio carregado negativamente, facilitando o transporte através da BHE.

Fármacos absorvidos a partir da região olfativa da cavidade nasal para o LCR ou para o parênquima cerebral, têm que atravessar o epitélio olfativo, e dependendo da via seguida, também a membrana aracnoide que envolve o espaço subaracnoide (3,17). Os fármacos podem seguir 3 vias diferentes no epitélio olfativo: (I) Via transcelular: as moléculas podem atravessar as células epiteliais através de difusão passiva em direção a um gradiente de concentração inferior (fármacos lipofílicos) ou através de processos mediados, como o transporte ativo por transportadores responsáveis pelo influxo ou efluxo de péptidos, aniões orgânicos e catiões (incluindo a glicoproteína P, o transportador de aniões orgânicos e o transportador catiões orgânicos ); (ii) Via paracelular através das *junções de coesão* entre células epiteliais, cujo papel é não só assegurar a coesão mecânica das células epiteliais, mas também para regular o transporte molecular através do espaço; (iii) pela via do nervo olfativo, paracelular ou

transcelular, através dos neurónios olfativos; Existe ainda uma quarta via de transporte, comum em ambos os epitélios, o transporte através do nervo trigémio (1,3,11,17).

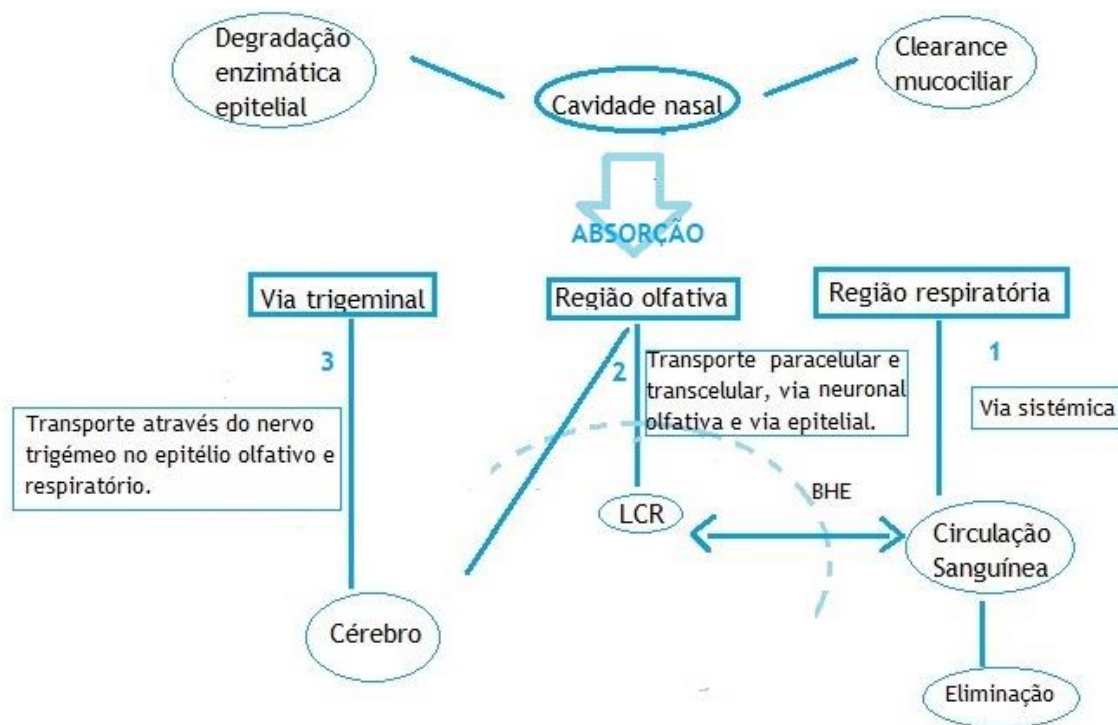


Figura 6 - Esquema representativo das vias de transporte dos fármacos da cavidade nasal para o SNC. Vias de eliminação na cavidade nasal: clearance mucociliar e degradação enzimática; Após administração IN os fármacos podem seguir 3 vias: 1- transporte através do epitélio respiratório para a circulação sanguínea, seguido do transporte através da BHE (via sistêmica); 2- Via epitelial olfativa ou via nervosa; 3- Transporte através do nervo trigêmeo situado em ambos os epitélios, (via trigeminal);

Da literatura sabe-se que os fármacos podem utilizar mais do que uma via até atingirem o SNC. Geralmente, o rápido aparecimento de um fármaco no LCR indica utilização de outras vias que não por via transcelular do nervo olfativo, pois esta via está associada a um transporte lento. O rápido aparecimento de moléculas pequenas e de baixo PM, a partir da cavidade nasal para o LCR está associado à via de transporte extracelular. Falamos então do transporte paracelular de moléculas que envolve a passagem através das junções de coesão do epitélio e das fibras nervosas olfativas até se atingir o LCR, e outras regiões do SNC (3,9). Conforme revisto por Illum *et al*, Hoekman *et al*, com diversas moléculas, poucos minutos após administração IN a quantidade de fármaco que atinge o SNC, nomeadamente o LCR, é mais alta do que a quantidade que atinge o plasma nesse mesmo momento, o que indica que os fármacos podem ignorar a passagem para a corrente sanguínea e passar diretamente para o cérebro (6,17).

#### 1.4. Promoção da biodisponibilidade sistêmica na absorção nasal - características ideais das formulações para que a Biodisponibilidade por via nasal seja significativa

A capacidade de fornecer uma quantidade de fármaco com valor terapêutico, a partir da cavidade nasal para o cérebro tratamento de doenças neurológicas é dependente da disponibilidade de sistemas de administração de fármacos eficientes (3). Note-se que a via de administração IN não é apropriada para todos os tipos de compostos pois os principais, fatores para a transposição das barreiras biológicas são as propriedades físico-químicas intrínsecas de cada molécula. No entanto a absorção IN pode ser melhorada pela utilização de promotores de absorção e otimização das formulações farmacêuticas.

O PM é um fator limitante para a passagem paracelular através das junções de coesão. Para fármacos com um PM inferior a 300 Da, a absorção nasal é rápida e praticamente não é influenciada pelas restantes propriedades físico-químicas, enquanto que as moléculas com um PM acima de 1 kDa são absorvidas muito lentamente (BD de entre 0,5% e 5%) (11,22). Nas moléculas com um PM compreendido entre 300 Da e 1 kDa a lipofilia é uma característica fulcral na absorção, pois as moléculas lipofílicas difundem-se livremente através do epitélio, ao passo que as moléculas hidrófilas tem que utilizar a via paracelular para o fazer (1,22).

No sentido de perceber esta dependência das propriedades dos fármacos, foram efetuados estudos com moléculas de diferentes graus de lipofilia. Hoekman *et al.* comparou o fentanilo, lipofílico (logP = 3,9) depositado na região olfativa, e a morfina hidrofílica (logP = 0,8)., Verificou-se como seria de esperar um diferente padrão de distribuição, sendo o fentanilo o fármaco que atingiu em menor tempo níveis plasmáticos mais elevados (5).

O grau de ionização também está envolvido na difusão do fármaco, na medida em que só a fração não-ionizada é passível de se difundir pelas membranas biológicas (22). Em moléculas como proteínas (alto PM e carga diferente de zero a pH fisiológico), a difusão através das membranas biológicas não está favorecida e, portanto, as moléculas adotam mecanismos alternativos, como o transporte mediado ou a via paracelular. No caso de pequenas moléculas que sejam ácidos ou bases fracas, o grau de ionização pode ser controlado durante a formulação, utilizando na solubilização do princípio ativo, um veículo que dote a solução de um pH específico de forma a obter o fármaco no seu estado não ionizado. Sendo o pH médio da cavidade nasal cerca de 6,3, os fármacos básicos (pKa acima de 7,3), na ausência de um tampão encontram-se predominantemente ionizados, e nessa forma a difusão membranar encontra-se limitada (1).

Com o objetivo de aumentar a BD, há várias estratégias que podem ser adotadas para a formulação de fármacos administrados por via IN. No sentido de melhorar a permeabilidade e reduzir os fenómenos de eliminação (degradação enzimática, efluxo e depuração mucociliar), podem-se administrar inibidores enzimáticos e promotores de absorção, juntamente com o

princípio ativo, ou otimizar propriedades químicas do fármaco. Isto pode acontecer através da utilização de pró-fármacos, usados para melhorar a estabilidade e permeabilidade dos fármacos através do epitélio nasal. Nesse sentido podem ser adicionados grupos hidrofílicos a fim de aumentar a solubilidade em água, no caso de compostos muito pouco solúveis, ou adição de grupos hidrofóbicos para aumentar a lipofilia e a capacidade do fármaco poder atravessar as membranas biológicas (1). A utilização de agentes de solubilização também pode ser considerada. Um exemplo são as ciclodextrinas, oligossacarídeos cíclicos, em forma de anel com a superfície exterior hidrófila e uma cavidade interna lipofílica, que aumentam solubilidade de fármacos lipofílicos, mas também a sua estabilidade e facilitam ainda a sua permeação através das barreiras biológicas (23,24). A alteração da permeabilidade da mucosa aos fármacos pode dever-se à ação dos promotores de absorção sobre a estrutura da bicamada fosfolipídica levando ao aumento da fluidez da membrana e abertura das junções de coesão, e assim à promoção o transporte paracelular (1). Exemplos de promotores de absorção amplamente utilizados, além das ciclodextrinas, são os polímeros catiónicos, como o quitosano e gelatina catiónica, que atuam através interação eletrostática entre as nanopartículas revestidas de quitosano, carregadas positivamente e o muco rico em ácido siálico carregado negativamente (3,4). As propriedades bioadesivas e boa compatibilidade biológica do quitosano permite às formulações que contenham este composto interagir com a camada de muco e com as células epiteliais da cavidade nasal, com uma toxicidade muito baixa (1). Estudos com formulações contendo quitosano em solução ou como revestimento de microesferas concluíram que aumentam o tempo de contacto do fármaco com a mucosa, e mostra-se capaz de abrir reversivelmente as junções de coesão, permitindo assim que moléculas hidrofílicas atravessem o epitélio pela via paracelular (3,25).

Existe também muita investigação focada no uso de nanopartículas, onde os fármacos são encapsulados, uma vez que apenas as partículas de pequeno tamanho são capazes de passar através das junções de coesão e, assim, transpor a mucosa nasal pela via paracelular (12); ou ainda na associação de revestimentos mucoadesivos ou de moléculas tensoativas a sistemas nanométricos, de que é exemplo um estudo efetuado por Alpesh Mistry *et al*, com nanopartículas lipossomais (bicamada fosfolipídica com um compartimento aquoso central) (3). Nesse estudo, as nanopartículas revestidas de quitosano apresentaram uma maior adesão ao epitélio olfativo, e as revestidas com polissorbato 80 apresentam maior penetração na camada de células epiteliais, sem danos nos tecidos.

Um outro fator que influencia a absorção através da via IN é a viscosidade da formulação. A este nível, Kundoor e Dalby, através de um modelo de silicone representativo do nariz humano e fossas nasais, mostraram que a área de deposição das partículas de fármaco administrado através de um spray cuja formulação apresentava uma maior viscosidade diminui, devido provavelmente a um aumento no tamanho das gotas (26).

É de realçar também o papel dos dispositivos de administração por via IN, uma vez que estes têm influência na eficácia dos fármacos que pretendemos administrar. Existem os típicos *sprays* nasais que tendem a ter um grande ângulo de pulverização e depositam as partículas maioritariamente no epitélio respiratório, e como já foi referido não é o epitélio mais propício à absorção de fármacos com ação no cérebro. Existem recentemente sistemas de entrega olfativos que depositam a maioria do fármaco na região olfativa, que é o que se pretende, de forma a aumentar a eficácia dos fármacos administrados de ação central (1,4,5). O diâmetro das partículas emitidas pelo dispositivo de pulverização deve ser maior ou igual a 10 µm, de forma a assegurar compactação das partículas de solução sobre a mucosa nasal, evitando que estas sejam arrastadas para as vias aéreas inferiores pelo fluxo inspiratório (1).

### 1.5. Caraterísticas Físico-químicas de Opióides, BZD e Triptanos

Tal como já foi referido anteriormente, as caraterísticas físico-químicas dos fármacos, tais como coeficiente de partição óleo/água (LogP), solubilidade aquosa, PM e pKa, influenciam a absorção dos fármacos na cavidade nasal. Não será, portanto, por acaso que entre as preparações nasais de fármacos de ação central que atingiram o mercado ou investigação clínica encontremos fármacos características bastante favoráveis à absorção IN.

Da literatura sabemos que os opióides são uma classe muito usada no alívio da dor aguda, devido às suas caraterísticas farmacológicas, mas também físico-químicas, que lhes permitem exercer uma rápida ação no SNC (5). Existem no mercado europeu (e em Portugal) duas marcas de fentanilo (em diferentes dosagens) na forma de solução de citrato de fentanilo para pulverização nasal, o Instanyl (da Takeda Pharma A/S) e o PecFent (da Archimedes Development Ltd.). Observa-se na Tabela 1 que o fentanilo, tal como o sufentanilo, tem dos mais elevados LogP e menores ponto de fusão, associados a um PM < 400 Da, contrastando com a morfina com valores de LogP inferiores a 1. A sua solubilidade aquosa relativamente baixa é ultrapassada pela utilização da forma salina nas preparações comerciais e a necessidade de dosagens relativamente baixas (na ordem das centenas de µg).

Tabela 1 - Classificação farmacológica e caraterização das propriedades físico-químicas dos principais analgésicos opióides. Foram avaliados clinicamente por via IN: fentanilo, sufentanilo e morfina. Todos os valores estão disponíveis na base de dados Drugbank (27), exceto se indicada outra referência;

Nome	LogP	Solubilidade aquosa (mg/l)	Ponto de fusão (°C)	PM (Da)	pKa
Fentanilo	4,05*	200 (a 25 °C)	83,5	336,47	8,77**
Sufentanilo	3,4*	76 (a 25 °C)	97	386,55	8,86**
Morfina	0,89	149 (a 20 °C)	255	285,34	9,12**   10,26***

\*valor de previsão *in silico*; \*\* valor principal, básico; \*\*\*valor principal, ácido; LogP - coeficiente de partição óleo/água; PM - Peso molecular

As benzodiazepinas (BZD), lorazepam, diazepam e midazolam são agonistas dos recetores GABA e amplamente utilizadas no tratamento de crises convulsivas (28). São, à semelhança do fentanilo, favoráveis à sua integração numa formulação IN. Relativamente aos valores observados nesta Tabela 2, a interpretação segue a mesma linha de raciocínio já descrita acima, a acrescentar o facto do midazolam ser solúvel em água a pH inferior a 4 e solúvel em lípidos a pH fisiológico (27).

Tabela 2 - Classificação farmacológica e caracterização das propriedades físico-químicas de lorazepam, diazepam e midazolam, fármacos usados no tratamento de crises convulsivas; Todos os valores estão disponíveis em na base de dados Drugbank (27), exceto os valores que se fizerem acompanhar da respetiva referência bibliográfica;

Nome	LogP	Solubilidade aquosa (mg/l)	Ponto de fusão ( ° C)	PM (Da)	pKa*
Lorazepam	2,39	80	192-194	321,16	-2,2**   10.61***
Diazepam	2,82	50 (a 25 °C)	125-126	284,74	2,92**
Midazolam	4,33 (29,30)	1,34×10 <sup>-1</sup> (a 25 °C) (30)	159	325,77	6,57**

\*valor de previsão *in silico*; \*\* valor principal, básico; \*\*\*valor principal, ácido; Log P - coeficiente de partição óleo/água; PM - Peso molecular;

Por último, a classe dos fármacos anti-enzaceca, em especial os triptanos: zolmitriptano e Sumatriptano, ambos são derivados sintéticos da triptamina, agonistas dos recetores serotoninérgicos 5HT1b/D, mediadores da contração vascular. As suas características físico-químicas, descritas na

Tabela 3, são contudo menos favoráveis à absorção IN (baixo valor de LogP), ainda que tenham sido desenvolvidas formulações IN (27).

Tabela 3 - Classificação farmacológica e caracterização das propriedades físico-químicas de 2 Triptanos: Zolmitriptano e Sumatriptano. Todos os valores estão disponíveis em: (27), exceto os valores que se fizerem acompanhar da respetiva bibliografia;

Nome	LogP	Solubilidade aquosa (mg/mL)	Ponto de fusão ( ° C)	PM (Da)	PKa*
Zolmitriptano	1,6	0,19* ou 58 a 25 °C (31)	135-137 (31)	287,36	9,55**   11,24***
Sumatriptano	0,93	0,127* ou 21,4 a 25 °C	169-171	295,4	9,54**   11.24***

\*valor de previsão *in silico*; \*\* valor principal, básico; \*\*\*valor principal, ácido; LogP - coeficiente de partição óleo/água; PM - Peso molecular

## 2. Objetivo

Dado o elevado crescimento e interesse no desenvolvimento de novas formulações IN, surgindo frequentemente estudos de novas formulações e de comparação de diferentes esquemas terapêuticos, será oportuno uma revisão bibliográfica dos estudos mais recentes, (posteriores a 2008), relativos a esta matéria. Assim, o objetivo deste trabalho é rever dados de PK clínica de preparações nasais de opióides, BZD e fármacos anti-enxaqueca, que são exemplos de sucesso na administração IN. Pretende-se discutir a razão desse sucesso, incluindo as fórmulas farmacêuticas, formulações, esquemas de tratamento e dispositivos mais eficazes.

## 3. Métodos

A pesquisa bibliográfica com o fim de identificar artigos potencialmente relevantes relativos a novos dados PK clínica de novas formulações ou formulações já existentes para administração IN foi efetuada através da base de dados PubMed. A pesquisa foi dividida em 3 classes farmacológicas: opióides, BZD e fármacos anti-enxaqueca, excetuando-se os fármacos usados no tratamento de adições a substâncias estupefacientes. Na pesquisa utilizaram-se as palavras-chave da Tabela 4, com o filtro “Clinical Trials”.

Tabela 4 - Palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica através da base de dados PubMed em cada classe farmacológica.

Classe Farmacológica	Palavras-chave
Opióides	“intranasal and Pharmacokinetics and fentanyl” “intranasal and Pharmacokinetics and alfentanil” “intranasal and Pharmacokinetics and buprenorphine” “intranasal and Pharmacokinetics and butorphanol” “intranasal and Pharmacokinetics and hydromorphone” “intranasal and Pharmacokinetics and morphine” “intranasal and Pharmacokinetics and oxycodone” “intranasal and Pharmacokinetics and sufentanyl”
Benzodiazepinas	“intranasal and Pharmacokinetics and benzodiazepines” “intranasal and Pharmacokinetics and diazepam” “intranasal and Pharmacokinetics and lorazepam” “intranasal and Pharmacokinetics and midazolam”
Fármacos anti-enxaqueca	“intranasal and Pharmacokinetics and Dihydroergotamine” “intranasal and Pharmacokinetics and hydroxycobalaminine” “intranasal and Pharmacokinetics and sumatriptan”

A seleção dos artigos foi feita com base em critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos os artigos publicados posteriormente, ou em 2008, que ainda não tenham sido incluídos numa

revisão bibliográfica de PK clínica de BZD, opióides e fármacos anti-enxaqueca publicada em 2009 (7), apresentando dados de PK clínica de uma formulação ou sistema de entrega destinado à administração por via IN, disponíveis quer integralmente que apenas na forma de *abstract*. Foram excluídos todos os artigos em que os fármacos não eram utilizados no tratamento de uma doença a nível do cérebro e SNC. Os dados foram extraídos de forma sistemática com auxílio de um formulário (incluindo dados de PK clínica, objetivos, conclusão e outras informações relevantes referentes a cada um dos artigos selecionados).

Para a Introdução e discussão pesquisaram-se mais artigos ao longo da elaboração desta revisão, nomeadamente artigos com estudos de eficácia e segurança, com vista ao enriquecimento da discussão, bem como resumos das características dos medicamentos (RCM) e documentos de notícias relativas à aprovação de produtos.

## 4. Resultados e Discussão

Da pesquisa efetuada de acordo com o referido na seção anterior, obtivemos 122 artigos, tendo sido utilizados 21 para análise dos dados de PK clínica, repartidos entre os diferentes fármacos das 3 classes farmacológicas. Na classe dos opióides, obtiveram-se 11 artigos para o fentanilo, e 1 para o sufentanilo em associação com a cetamina. Nas BZD, obtiveram-se 4 artigos para o diazepam, 1 para o lorazepam e 2 para midazolam. Por último, nos fármacos anti-enxaqueca, apenas se obtiveram 2 artigos referentes ao sumatriptano.

### 4.1. Opióides

Existe evidência de que, da fração de opióide administrado na região olfativa, uma larga percentagem vai diretamente para o SNC, o que diminui os efeitos colaterais sistémicos como a obstipação desencadeada por ativação de recetores no trato gastrointestinal (TGI), chegando-se a atingir uma BD de 71-89%, um início de ação entre 6-8 min e uma duração de ação de aproximadamente 1 h (32-35).

O desenvolvimento de formulações para administração nasal de opióides são na sua maioria para o alívio rápido dos episódios de dor aguda, a chamada dor disruptiva, em doentes com cancro avançado, em pediatria num contexto de emergência, em que a via IV se encontra inacessível, e ainda no alívio da dor resultante de procedimentos dolorosos em doentes pediátricos (4,15,16,36-39).

Os opióides que mais têm suscitado o interesse dos investigadores para as formulações IN, de 2008 em diante, devido resultados clínicos obtidos anteriormente, são o fentanilo e o sufentanilo. Os ensaios encontrados (Tabela 5) serão apresentados e discutidos nas subsecções seguintes, no contexto do desenvolvimento das preparações que chegaram ao mercado. Far-se-á ainda referência à Morfina pois, mesmo não havendo estudos PK posteriores a 2008, a

companhia farmacêutica Javelin Pharmaceuticals desenvolveu uma formulação única para entrega de morfina por via IN, Rylomine™, que ainda espera aprovação; nesse sentido achei relevante referir também este opióide.

Tabela 5 - Dados dos artigos que se referem à PK clínica dos fármacos da classe dos opióides selecionados. São indicados o fármaco, 1º autor (e ref. bibliográfica), medicamento em estudo, objetivo e tipo de parâmetros PK reportados.

Fármaco	1º Autor (ref.)	Medicamento	Objetivo	Parâmetros PK
Fentanilo	Kaasa (40)	INSTANYL®	Avaliar PK, tolerância e segurança do INSTANYL® em doentes com cancro e picos repentinos de dor (dor disruptiva)	T <sub>máx</sub> e C <sub>máx</sub>
Fentanilo	Nave (41)	INSTANYL®	Demonstrar a bioequivalência PK do INSTANYL® unidose em relação ao dispositivo de doses múltiplas	C <sub>máx</sub> e AUC <sub>0-∞</sub>
Fentanilo	Nave (42)	INSTANYL®	Estudar o perfil PK e BD de um spray IN de fentanilo, comparativamente à administração de um medicamento bucal em indivíduos saudáveis	T <sub>máx</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub>
Fentanilo	Plock (43)*	INSTANYL®	Estudar a PK populacional da administração de uma dose única de fentanilo	CL, C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub>
Fentanilo	Christrup (44)	INSTANYL®	Comparar o perfil PK, a eficácia e tolerabilidade da administração IN e IV de fentanilo em episódios de dor aguda em doentes submetidos à extração do terceiro molar	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub> , CL, AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , VD
Fentanilo	Fisher (45)	PecFent®/Lazanda®	Comparar o perfil PK e BD relativa da administração de diferentes doses (100, 200, 400, 800 µg) de fentanilo IN à administração de 200 µg de fentanilo bucal	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , BD
Fentanilo	Fisher (46)	PecFent®/Lazanda®	Comparar a tolerabilidade e PK de três formulações fentanilo IN (com pectina, quitosano ou quitosano e poloxamer 188) à administração bucal	T <sub>máx</sub> , BD
Fentanilo	Perelman (36)	PecFent®/Lazanda®	Estudar o perfil PK de 4 pulverizações de 100 µg de fentanilo IN, a sua bioequivalência à administração de uma dose de 400 µg e a diferença relativamente a 2 ×100 µg	T <sub>máx</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-1h</sub>
Fentanilo	Perelman (38)	PecFent®/Lazanda®	Verificar se a PK de fentanilo IN é afetada por condições alérgicas sazonais (rinite) e pela administração de descongestionantes nasais vasoconstritores (oximetazolina)	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , BD
Fentanilo	Chen (47)	PecFent®/Lazanda®	Avaliar o efeito dos intervalos de administração na PK de dose-múltipla, segurança e tolerabilidade de um spray nasal de fentanilo com pectina (SNFP)	T <sub>máx</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> ,
Fentanilo	Veldhorst-Janssen (2)	Manipulado	Avaliar o efeito analgésico, tolerabilidade e PK de uma dose única de fentanilo IN (citrato de fentanilo 0,078 mg, NaCl 0,9 mg, água 0,1 mL, pH 6) administrado previamente à remoção de drenos cirúrgicos	T <sub>máx</sub> , C <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , VD, K <sub>e</sub>
Sufentanilo + Cetamina	Nielsen (39)	Manipulado	Avaliar uma formulação IN pediátrica de sufentanilo e cetamina (5 µg + 5 mg) na dor resultante de procedimentos dolorosos e caracterizar o seu perfil PK	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub>

\*Estudo completo disponibilizado pela companhia farmacêutica Takeda; T<sub>máx</sub>- tempo que demora a atingir-se a C<sub>máx</sub>; C<sub>máx</sub> - Concentração máxima atingida; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito; AUC<sub>0-last</sub> - área sob a curva calculada para a última concentração obtida; AUC<sub>0-1h</sub>- área sob a curva até uma hora após administração; CL - Clearance; T<sub>1/2</sub> - tempo de semi-vida; BD - Biodisponibilidade; CD - Volume de distribuição.

#### 4.1.1. Fentanilo

O Fentanilo é fortemente metabolizado no fígado e quando administrado por via oral sofre metabolismo de 1ª passagem, diminuindo em muito a sua BD (15,21). O fentanilo IN vem sendo avaliado desde 1993, num estudo piloto efetuado por Striebel *et al.* (48) e desde aí tem-se mostrado bem tolerado, ainda que tenha sido relatada irritação local passageira após a administração, em alguns estudos efetuados (44), com BD relativas reportadas de 55% e 71%, em formulações com pH de 6 e 8, respetivamente (49).

Existem 2 formulações IN de fentanilo já aprovadas, INSTANYL® e PecFent®/Lazanda® (nomes de marca adotados na Europa/EUA, respetivamente). A primeira a foi a formulação aquosa em *spray* multidoso INSTANYL® [citrato de fentanilo, autorização da introdução no mercado (AIM) concedida pela EMA (European Medicines Agency), nas dosagens de 50, 100 e 200 µg/dose, a 20 de Julho de 2009, renovada a 23 de Abril de 2014] (51). O INSTANYL® foi desenvolvido pela empresa Nycomed, tendo sido aprovado para o tratamento da dor disruptiva em doentes com cancro (52), com base em 2 ensaios clínicos de fase II que demonstraram a segurança e eficácia da formulação (53). O *spray* nasal INSTANYL® unidoso foi outra inovação da companhia farmacêutica Nycomed, disponível em países da Europa a partir de Setembro de 2011 nas 3 dosagens já anteriormente aprovadas (43). Esta formulação tem um pH de 6,5 a 6,6 e uma osmolalidade equivalente a uma solução salina a 0,9%. Os excipientes presentes na formulação são: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água purificada. O *spray* nasal foi concebido para dispensar uma quantidade de 100 µl por dose em qualquer uma das 3 dosagens aprovadas, e tem uma BD relativa de 60% (52).

Posteriormente, surgiu uma solução aquosa de citrato de fentanilo em *spray* nasal, denominada NasalFent™ na literatura enquanto medicamento experimental, que se faz valer da tecnologia PecSys®, um sistema de entrega patenteado pela Archimedes Pharma, que incorpora pectina na sua formulação (SNFP- *spray* nasal de fentanilo com pectina) (Figura 7).

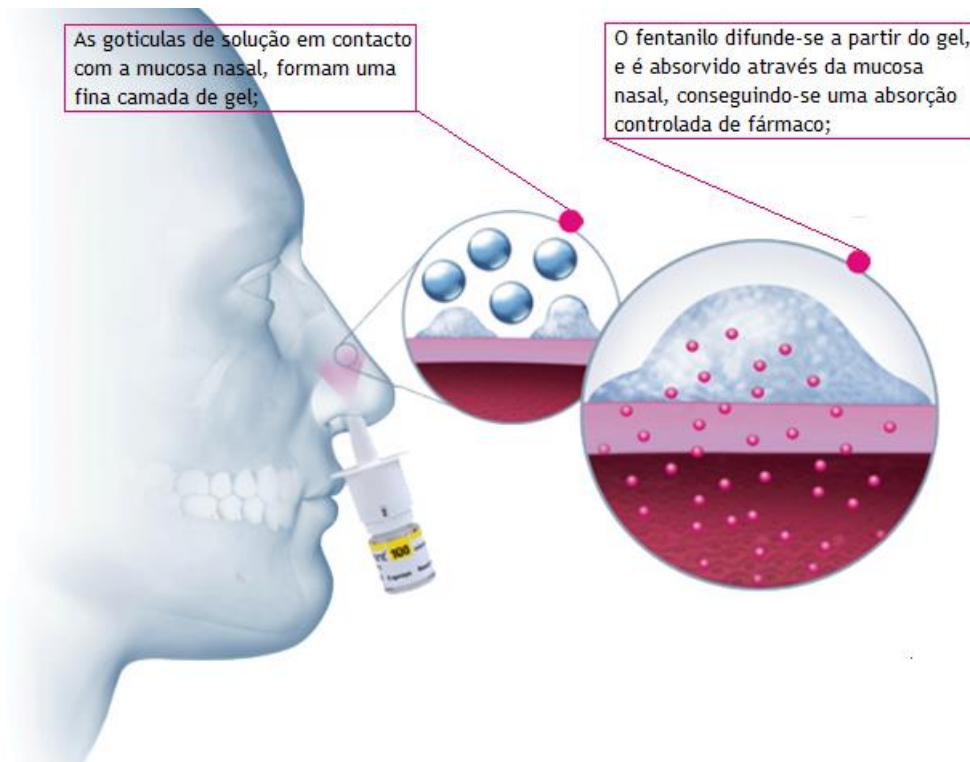


Figura 7 - Administração IN de PecFent®. Quando da sua administração no interior da cavidade nasal, a solução em contacto com o muco nasal forma uma fina camada de gel. O princípio ativo fentanilo difunde-se a partir do gel e é absorvido através da mucosa nasal [Adaptado (54)].

O *spray* produz uma dispersão fina de gotículas de dimensões semelhantes que são depositados na parte da frente (anterior) da cavidade nasal. Assim que as gotículas de solução entram em contacto com a mucosa nasal, a pectina presente na formulação, em contacto com os iões de cálcio do fluido da mucosa, forma uma camada fina de gel, resultando numa absorção modulada de fármaco, permitindo uma rápida absorção para a corrente sanguínea, ainda que controlada, proporcionando um aumento na duração da ação (55). A tecnologia PecSys® pretende resolver problemas associados com a deglutição de parte da solução de fármaco administrada por *sprays* nasais formulados com soluções aquosas sem pectina. Estudos de Fase III com NasalFent™ demonstraram o potencial do medicamento entre outras formulações de fentanilo no tratamento da dor disruptiva em doentes com cancro, tendo sido o primeiro produto a demonstrar um início do alívio da dor em 5 min, resultando no pedido de aprovação desta formulação em maio de 2009 pela Arquimedes Pharma à EMA (55). É então que a 31 de agosto de 2010 é pela primeira vez aprovada pela EMA a formulação de citrato de fentanilo com pectina para administração nasal (NasalFent™), denominada depois de aprovada como PecFent®, autorização esta que é renovada a 17 de julho de 2015.

O PecFent®, consiste numa solução incolor de citrato de fentanilo, pectina (E440), Manitol (E421) álcool feniletílico, Hidroxibenzoato de propilo (E216), sacarose, água purificada e ácido clorídrico (0,36%) ou hidróxido de sódio para ajuste de pH (56). Esta solução é inserida num recipiente de vidro transparente, equipado com uma bomba doseadora e de uma tampa

protetora. Com base nesta aprovação estiveram diversos estudos PK e de comparação de diferentes dosagens, formulações e vias de administração. O PecFent<sup>®</sup> é comercializado na União Europeia nas dosagens de 100 e 400 µg, sendo administrados 100 µl de solução em cada pulverização. A absorção modificada de principio ativo diminui o pico de concentração plasmática (C<sub>máx</sub>), diminuindo a exposição sistémica ao fármaco, e ao mesmo promove um T<sub>máx</sub> mais curto (56). Quando comparado com citrato de fentanilo absorvido através da mucosa oral (200 µg), o PecFent<sup>®</sup> 100, 200, 400 e 800 µg demonstrou ser rapidamente absorvido após dose única, com um T<sub>máx</sub> médio a variar de 15 a 21 min, sendo T<sub>máx</sub> para o citrato de fentanilo transmucosal (CFTO) de aproximadamente 90 min e a BD relativa de PecFent<sup>®</sup> em comparação com 200 µg de CFTO é de 120 % (56).

Por último, a Food and Drug Administration (FDA) aprova a 30 de junho de 2011 o *spray* nasal Lazanda<sup>®</sup> (citrato de fentanilo) para o tratamento da dor disruptiva em doentes com cancro e idade igual ou superior a 18 anos que já estejam a receber tratamento com opióides. O *spray* nasal Lazanda<sup>®</sup> marca a primeira aprovação pela FDA à Archimedes Pharma, sendo o equivalente ao PecFent<sup>®</sup> aprovado e comercializado na Europa, usufruindo igualmente do sistema de entrega PecSys<sup>®</sup> (57).

O *spray* Lazanda<sup>®</sup>/ PecFent<sup>®</sup>, apresenta um aumento de 20% na BD relativa comparativamente à solução de citrato de fentanilo (INSTANYL<sup>®</sup>) (58). A aprovação desta formulação para o tratamento da dor disruptiva em doentes oncológicos adultos teve por base a avaliação de mais de 500 doentes no programa de ensaios clínicos (que incluiu três ensaios clínicos fase III). Os efeitos adversos mais comuns que lhe foram associados são consistentes com os efeitos adversos dos restantes opióides, que incluem: vômitos, náuseas, pirexia (febre), e obstipação (58).

A 29 de julho de 2013 A Depomed, Inc anuncia que adquiriu a totalidade dos direitos do Lazanda<sup>®</sup> da Archimedes Pharma (59). A partir desta data os ensaios clínicos com esta formulação passam a ser feitos pela Depomed.

Os ensaios clínicos com avaliação de parâmetros PK publicados posteriormente 2008 referentes ao fentanilo foram na sua maioria efetuados após aprovação do INSTANYL<sup>®</sup> e do PecFent<sup>®</sup>/Lazanda<sup>®</sup>. Da análise destes resultados é possível fazer um seguimento da evolução destas formulações em medicamentos com novas apresentações e dosagens.

Anteriormente foi referida a aprovação de INSTANYL<sup>®</sup> em unidoses, nas mesmas dosagens do dispositivo multidoses. Nesse sentido, em 2012 a companhia farmacêutica Takeda (a Nycomed é da Takeda desde outubro de 2011), publicou um estudo a fim de demonstrar a bioequivalência PK do dispositivo de administração unidose, em relação ao dispositivo de doses múltiplas (41).

Um segundo estudo reportou dados de PK de uma nova dosagem de 400 µg para apoiar a autorização da sua introdução no mercado (60). Este ensaio clínico consistiu na administração de 200, 400 e 2×400 µg de fentanilo a 20 indivíduos adultos saudáveis com o objetivo de

comparar e avaliar a segurança e PK da administração de doses de 400 µg ou 800 µg (60). O que se verificou, foi um aumento linear da exposição sistémica do fármaco e de  $C_{m\acute{a}x}$  com o aumento da dose, como se pode verificar através da análise da Figura 8, construída com dados retirados da publicação dos resultados do ensaio clínico.

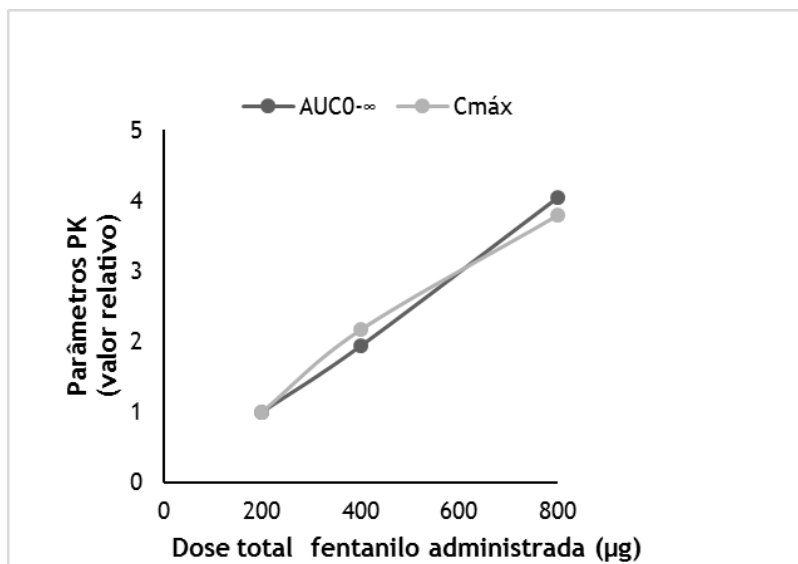


Figura 8 - Variação da AUC<sub>0-∞</sub> e  $C_{m\acute{a}x}$ , na administração de 200, 400 e 800 µg de INSTANYL®. AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito;  $C_{m\acute{a}x}$  - concentração máxima atingida pós-dose.

Nesse ensaio clínico não foram identificados problemas de segurança na administração quer de doses duplas (2 × 400 µg com 10 min de intervalo), quer de doses únicas de 200 e 400 µg do *spray* nasal de Fentanilo, administrados em combinação com naltrexona oral (60).

Ruediger Nave *et al.* com o apoio da companhia farmacêutica Takeda, publicaram em 2013 um estudo cujo objetivo foi comparar o perfil PK e a BD do INSTANYL® com citrato de fentanilo transmucosal (Actiq®, comprimido para chupar - preparação bucal codificada como CFTO na dose de 200 µg. O ensaio clínico randomizado foi realizado em 24 indivíduos adultos, saudáveis. Verificou-se uma absorção mais rápida,  $C_{m\acute{a}x}$  muito mais elevada assim como uma maior exposição sistémica (AUC), e uma maior BD na administração de INSTANYL® do que na administração Actiq® (42). Pela análise dos valores PK reportados no artigo conclui-se que a concentração verificada 15 min após a administração do fármaco por via IN é cerca de 20,75 vezes maior do que a verificada com a administração na mucosa oral. Além disso, tanto a  $C_{m\acute{a}x}$  como a AUC foram superiores na administração IN (Figura 9A). O facto da exposição sistémica ser maior aumenta, contudo, a probabilidade dos efeitos sistémicos comuns entre opióides.

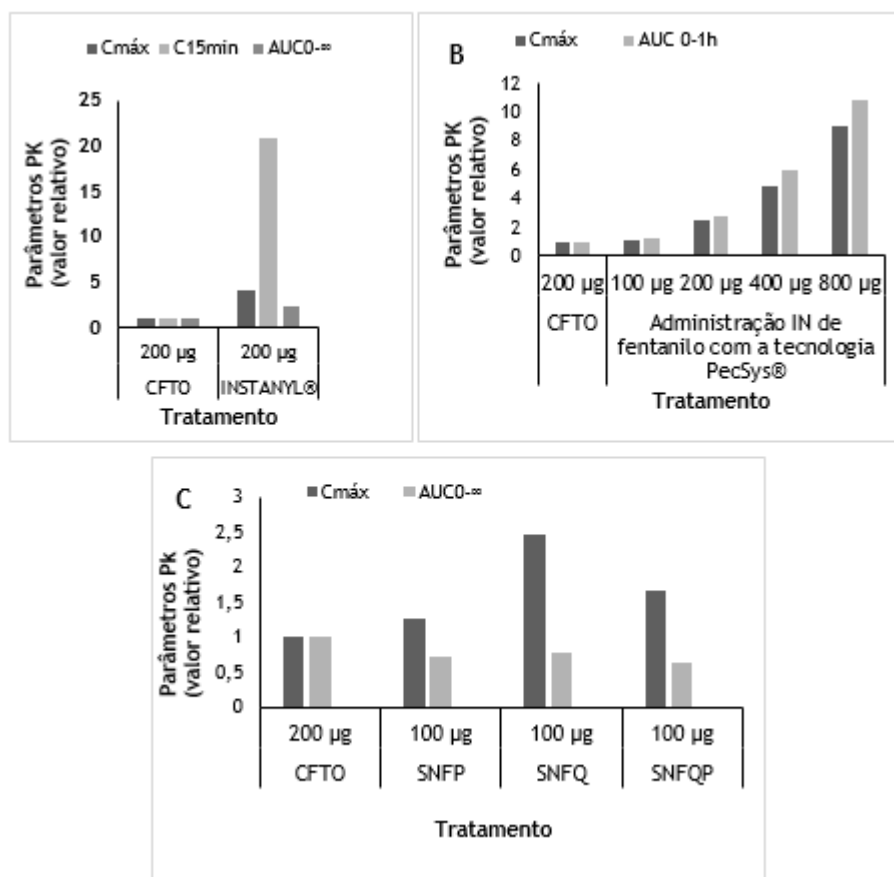


Figura 9 - Gráficos representativos da variação, relativa de parâmetros PK de fentanilo IN comparativamente à sua administração por via bucal. A. INSTANYL® relativamente à CFTO (Actiq, medicamento de referencia) (42); B. administração de diferentes doses (100, 200, 400, 800 µg) de citrato de fentanilo com a tecnologia Pecsys®, em relação à administração de 200 µg de CFTO (45). C. administração de 100 µg de 3 formulações IN experimentais de Fentanilo : SNFP, SNFQ (spray nasal de fentanilo com quitoso) e SNFQP (spray nasal de fentanilo com quitosano e polaxamer 188), em relação á administração de 200 µg de CFTO (46). C<sub>máx</sub> - concentração máxima atingida pós-dose; C<sub>15min</sub> - concentração de fármaco no plasma 15 min pós-dose; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde a administração ao infinito; AUC<sub>0-1</sub> - área sob a curva até 1 h pós-dose.

Em 2009 Fisher *et al.* publicaram um artigo com os resultados de um ensaio clínico desenvolvido pela Arquimedes Pharma, cujo objetivo era a comparação dos dados de PK, BD e segurança da administração de diferentes doses (100, 200, 400, 800 µg) de citrato de fentanilo com a tecnologia Pecsys®, e da administração de 200 µg de CFTO (45). O estudo realizou-se antes da EMA e da FDA concederem a AIM do PecFent®/Lazanda®, respetivamente. Deste conclui-se que o T<sub>máx</sub> resultante da administração IN foi entre 15-20 min, independentemente da dose, comparado com o T<sub>máx</sub> de 90 min na administração através da mucosa oral (45). Analisando os valores obtidos no estudo, aqui expostos através do gráfico da Figura 9B pode concluir-se que C<sub>máx</sub> após administração de 200 µg da formulação de fentanilo IN é 2,3 vezes maior que a C<sub>máx</sub> após administração de 200 µg da formulação na mucosa oral, verificando-se C<sub>máx</sub>,

exposição sistêmica e T1/2 maior nas administrações IN do que na administração de 200 µg CFTO.

A Arquimedes, com o objetivo de atingir a formulação com o melhor perfil de absorção, desenvolveu não uma, mas três formulações experimentais de *spray* IN de fentanilo: com pectina (SNFP), com quitosano (SNFQ) e com quitosano e poloxamer 188 (SNFQP). Essas formulações foram avaliadas quanto à segurança e PK, comparando-as com a administração CFTO num ensaio clínico randomizado em 18 indivíduos saudáveis (46). Os resultados deste estudo foram publicados em 2010 por A. Fisher *et al.*, que concluíram que as formulações IN experimentais exibem, uma elevada BD, reduzido T<sub>máx</sub>, comparativamente com CFTO, sendo que a formulação com pectina, segundo os autores, terá sido a melhor tolerada e a que apresentou o perfil PK mais adequado ao tratamento da dor disruptiva (46). Analisando a Figura 9C podemos concluir que as formulações experimentais de administração IN possuem C<sub>máx</sub> mais elevadas do que na administração de CFTO, conseguindo um efeito terapêutico com menor AUC, isto é efeito mais curto que permanece adequado à duração dos surtos de dor. Contudo, a formulação com quitosano (SNFQ), foi a que apresentou maior C<sub>máx</sub> no menor espaço de tempo com uma maior BD relativa, o que mostra um potencial interesse para desenvolvimento futuro de formulações IN com quitosano (46).

Posteriormente, em 2010 a Arquimedes pharma demonstrou a eficácia e tolerabilidade da formulação nasal de fentanilo com o sistema PecSys® e o seu rápido início de ação na dor disruptiva em doentes com cancro comparativamente com a administração de placebo. A formulação IN de fentanilo e pectina mostrou reduzir a intensidade da dor significativamente a partir dos 10 min a 96% dos doentes (61).

Após aprovação do PecFent®/Lazanda®, realizaram-se 2 estudos clínicos, ainda sob alçada da Arquimedes, publicados em 2013 por Michael Perelman *et al.*, em que um deles pretendia verificar se a PK de 100 µg de PecFent®/Lazanda®, era afetada por condições alérgicas sazonais (rinite), e pela administração de descongestionantes nasais vasoconstritores (oximetazolina), num estudo randomizado em 54 indivíduos divididos em 3 grupos (C - grupo controlo(sem rinite); R - com rinite sem tratamento; RO - Com rinite a fazer tratamento com oximetazolina). Os autores concluíram que a PK de PecFent®/Lazanda® não é afetada pelo aparecimento de rinite, no entanto, com a administração de descongestionantes nasais como a oximetazolina (vasoconstritores) os autores verificaram uma absorção mais lenta do fentanilo (T<sub>máx</sub> tardio) (38), verificando-se um aumento no T<sub>máx</sub>, de aproximadamente 20 min. Analisando a Figura 10: entre o grupo C e R não se verificam grandes discrepâncias relativamente à C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, T1/2 e exposição sistêmica ao fármaco, no entanto o mesmo não se verifica quando comparados com o grupo RO, em que C<sub>máx</sub> atingida é mais baixa num maior espaço de tempo.

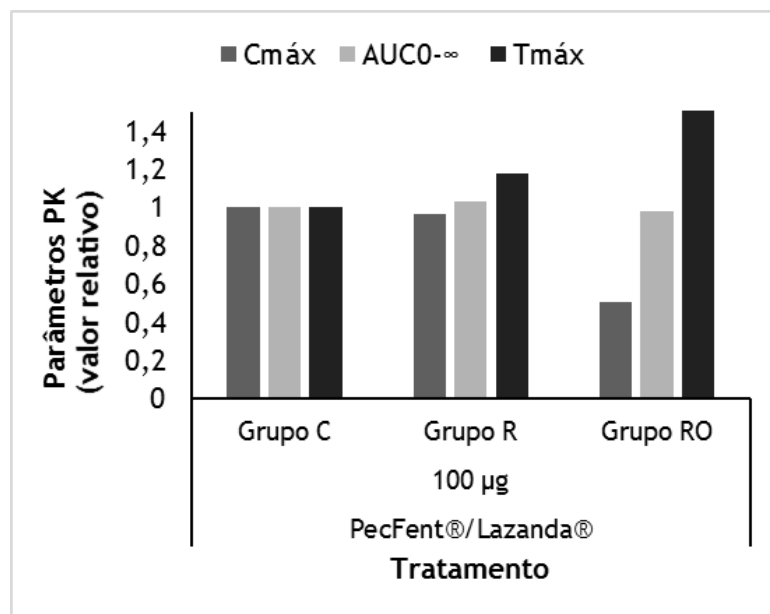


Figura 10 - Gráfico representativo da variação relativa dos parâmetros PK de PecFent®/Lazanda® em indivíduos saudáveis ou com rinite. O gráfico foi elaborado com base em resultados publicados (38). Foi administrada uma dose de 100 µg de PecFent®/Lazanda® aos 3 grupos de indivíduos. C - grupo controle (sem rinite); R - grupo com rinite sem tratamento; RO - grupo com rinite a fazer tratamento com oximetazolina. Cmáx - Concentração máxima atingida pós-dose; Tmáx - tempo que demora a atingir-se a Cmáx; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito.

Michael Perelman *et al.*, publicaram em 2013 os resultados de um estudo clínico de fase III relativo à titulação de doses (36). Como já foi referido, a formulação PecFent®/Lazanda® encontra-se disponível nas dosagens de 100 e 400 µg que permitem administrar doses de 100 - 800 µg (1 ou 2 pulverizações). Neste estudo avaliou-se o perfil PK de PecFent®/Lazanda®, em administrações de 4 × 100 µg, que foram ainda comparadas às de 2 × 100 µg e 1 × 400 µg, para se selecionar o melhor esquema de titulação de doses, num estudo randomizado com 22 indivíduos adultos, saudáveis. Os autores concluíram que a exposição sistémica de 4 × 100 µg de PecFent®/Lazanda® é semelhante à exposição sistémica resultante da administração de 1 × 400 µg da mesma formulação, então o regime de 4 × 100 µg proporciona uma estratégia de titulação de doses alternativo para os doentes que necessitem de mais do que 200 µg de fentanilo (36). Pela análise da Figura 11, de facto pode-se constatar que a exposição sistémica (AUC) das duas formas de administração da mesma dose (400 µg), não difere muito, verificando-se uma Cmáx semelhante, no entanto, é necessário o dobro do tempo para se atingir a Cmáx aquando da administração de 400 µg em dose única. Portanto o melhor será administrar sucessivamente doses de 100 µg até se atingir a dose eficaz, com a vantagem de se obterem concentrações plasmáticas mais rapidamente e diminuindo o desperdício de opióide utilizado.

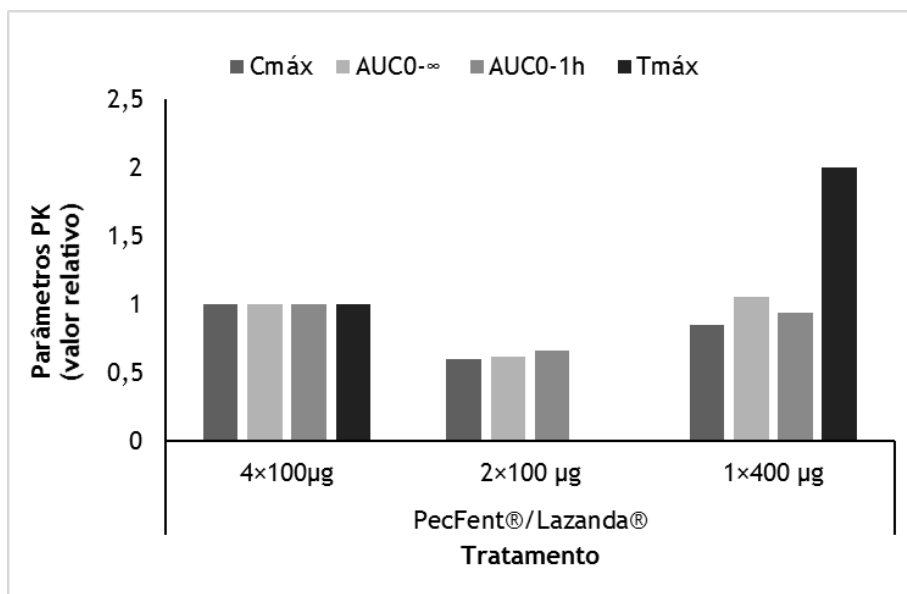


Figura 11 - Gráfico representativo da variação relativamente à administração da dosagem 4x100 µg, (controlo) dos parâmetros PK de PecFent®/Lazanda®. O gráfico foi elaborado com base em resultados publicados (36). Os esquemas de administração foram: 4x100µg, 2x100 µg e 1x400 µg. AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito; Cmáx - concentração máxima atingida pós-dose; AUC<sub>0-1h</sub> - área sob a curva calculada até 1 h pós-dose; Tmáx - tempo que demora a atingir-se a Cmáx.

Por último, em 2015, Chen *et al.* publicaram um estudo promovido já pela Depomed, (depois de ter adquirido a totalidade dos direitos do Lazanda® - PecFent® na Europa em 2013) cujo objetivo foi avaliar o efeito de diferentes tempos de intervalo na administração de doses múltiplas de Lazanda® 100 µg na PK, segurança e tolerabilidade da formulação, num estudo randomizado, com 10 indivíduos saudáveis e seguindo o esquema terapêutico 1 × 100 µg, 2 × 100 µg administrados com 1, 2 e 4 h de intervalo e 8 × 100 µg administradas de forma consecutiva. Os autores verificaram que a Cmáx e AUC (0 - 24 h) após administração de 8 × 100 µg foram, aproximadamente, 5 vezes maiores do que as que se verificaram após administração de 1 × 100 µg. Quando os intervalos entre as duas doses (1 × 100 µg e 2 × 100 µg) eram mais curtos (1 e 2 h), a diferença nas Cmáx entre a primeira e segunda dose mostrou-se maior do que se se administrar num intervalo maior (4 h) (47).

O interesse na administração IN de fentanilo parece continuar a crescer, prova disso são os novos os ensaios clínicos a decorrer. Essencialmente estão a ser desenvolvidos estudos de eficácia das formulações já aprovadas INSTANYL® e PecFent®/Lazanda®: um estudo de fase III, decorre no sentido de obter resultados comparativos de eficácia entre *spray* nasal INSTANYL® e morfina de longa duração num estudo cruzado com o objetivo que no futuro o *spray* nasal INSTANYL® possa substituir a toma de morfina de libertação prolongada nas crises agudas de dor, (em que se pretende um alívio rápido da dor apenas quando necessário) (62), um ensaio clínico de fase III está a analisar a eficácia e efeitos adversos da associação de fentanilo IN ao óxido nítrico a 70% para atingir um estado de sedação em procedimentos de curta duração,

dolorosos, em crianças (este estudo está a ser desenvolvido no departamento de emergência do Hospital Infantil de Zurique na Suíça) (63), outro estudo, de fase IV, tem como objetivo comparar a eficácia e segurança da administração IN de fentanilo para o controlo da dor em crianças submetidas a miringotomia bilateral em comparação com administração sublingual de cetorolac, já utilizado neste contexto (64) também neste momento um estudo piloto de fase IV, em que os investigadores procuram verificar se a administração intranasal de fentanilo é segura e eficaz na prevenção da dor em recém-nascidos a termo e prematuros durante procedimentos invasivos e compará-la com a via de administração IV (65), um estudo de fase IV de segurança e eficácia clínica na administração de uma solução de citrato de fentanilo IN, 50 - 250 µg no alívio da dor no parto (66), em avaliação está também a administração de PecFent® / Lazanda® no tratamento da dor resultante de procedimentos dolorosos em idosos ( $\geq 76$  anos) com ou sem tratamento de fundo (fase II e III) (67), e por último, da administração de PecFent® / Lazanda® na diminuição da dor durante a cistoscopia (a passagem de um instrumento telescópica para a bexiga para a finalidade de diagnosticar a causa de sangue na urina, queixas urinárias ou quaisquer outros problemas na bexiga) (68).

Os ensaios clínicos em desenvolvimento têm como foco principal obter aprovação para utilização das formulações existentes no mercado em outras situações diferentes para a qual já foi aprovada, ou obter dados de segurança e eficácia clínica na sua administração em populações específicas, como crianças e Idoso.

Todos os ensaios clínicos em execução estão a ser desenvolvidos ou por Hospitais ou por Centros universitários.

#### 4.1.2. Sufentanilo

O sufentanilo é um opióide sintético potente (69), com propriedades físico-químicas que lhe permite integrar uma formulação IN: é lipofílico, de pequenas dimensões e solúvel em água na dosagem pretendida, permitindo a formulação de uma solução concentrada para se conseguir administrar num pequeno volume na narina (39). O sufentanilo produz concentrações plasmáticas semelhantes às obtidos por via IV e, de um ponto de vista clínico, considera-se um fármaco seguro e adequado como pré-medicação anestésica se usado como uma infusão contínua lenta ou administrado por via IN. A administração deste opióide via IN é ainda considerada promissora no tratamento da dor resultante de procedimentos dolorosos, em adultos e crianças e apresenta-se como uma alternativa quando a via IV não se encontra disponível (69).

O único artigo referente à avaliação PK do sufentanilo encontrado para análise no contexto deste trabalho é um exemplo do cuidado que deve haver ao propor um novo regime terapêutico em pediatria com este fármaco. Nesse caso o objetivo foi avaliar o perfil PK uma formulação IN pediátrica de sufentanilo e cetamina para a dor e caracterizar o seu perfil PK (Tabela 5). A dor resultante de procedimentos dolorosos em crianças é muitas vezes subestimada e

subtratada, o que a longo prazo se mostra bastante negativo pois crianças que experimentam dor associada por exemplo a punção venosa simples, remoção de um dreno ou até mesmo curativos de lesões em qualquer que seja a parte do corpo, são mais propensas a ter aumento da dor durante procedimentos dolorosos futuros (39). Daí a necessidade de obter formulações seguras e eficazes na analgesia/anestesia da dor durante determinados procedimentos dolorosos para a população pediátrica. Contudo, ainda que a experiência do uso de sufentanilo IN para sedação antes de procedimentos dolorosos em adultos seja vasta, o seu uso em pediatria necessita de ser cuidadosamente avaliado, devendo ser bem conhecida a PK do fármaco nessa população.

Sabe-se que a CYP3A4 é responsável pela principal via metabólica do sufentanilo, a N-desalquilação (70). A sua atividade vai amadurecendo ao longo do primeiro mês de vida, aumentando drasticamente após a primeira semana de vida, no entanto não é bem conhecido o processo de maturação desta enzima nem o processo de depuração dos fármacos que metaboliza nesta população (71,72). É importante referir também que a fração livre de sufentanilo é afetada pela idade devido à variação das concentrações plasmáticas  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, que se encontram reduzidas em recém-nascidos e, sendo o sufentanilo um fármaco com elevada afinidade para esta proteína plasmática, Meistelman *et al.* demonstraram no seu estudo que a fração livre de sufentanilo (fração responsável pela sua ação farmacológica) é maior em recém-nascidos do que em faixas etárias superiores (73).

Até agora ainda nenhuma formulação de sufentanilo IN foi aprovada para introdução no mercado. Mas este facto não tem impedido o seu uso, conforme revisto anteriormente (69). Dispositivos de atomização na mucosa intranasal, como o MAD Nasal™ (Wolfe Tory Medical, Inc, Salt Lake City, UT, EUA), (Figura 12) permitem adaptar a administração de medicamentos em solução à via nasal.



Figura 12- Dispositivo de atomização na mucosa nasal MAD Nasal™ da Teleflex. O dispositivo é adaptado a uma simples seringa contendo a solução do fármaco, administrando a preparação na forma de um aerossol de partículas finas com tamanho entre 30-100  $\mu$ m. [Adaptado (74)]

As doses utilizadas para o controlo da dor resultante dos procedimentos dolorosos com sufentanilo foram de 0,7-1  $\mu$ g/kg ou ocasionalmente 1,5  $\mu$ g/kg; dependendo da dose utilizada o efeito poderá desaparecer no período de 60 min (69). Contudo, no ensaio de Bettina N. Nielsen

*et al.* (12) (Tabela 5), foi demonstrado que podem ser administradas doses mais baixas de sufentanilo IN quando combinado na mesma formulação a cetamina. A formulação preparada na farmácia hospitalar, sem conservantes, a pH 6, acondicionada em dispositivos de *sprays* nasais da Aptar (Figura 13), foi eficaz em 78% das crianças submetidas a procedimentos dolorosos.



Figura 13- Spray nasal PCA (Patient controlled analgesia). O dispositivo é calibrado para administrar uma dose num intervalo de tempo específico, é cheio antes da utilização por um farmacêutico ou outro profissional de Saúde. O produto é fabricado desde 1997 e vendido na Austrália, Europa e os EUA. [Adaptado (75)]

As concentrações plasmáticas máximas foram atingidas em 15 min e o tratamento foi bem aceite por 94% das crianças. O efeito analgésico do *spray* nasal de sufentanil-cetamina demonstrou ser prolongado pois a cetamina em baixas concentrações tem um poderoso efeito analgésico contando com o contributo adicional do seu metabolito ativo metabolito norcetamina. Sugere-se neste estudo que o procedimento doloroso se deve realizar 15 minutos após a administração IN da combinação sufentanilo e cetamina (0,5 µg + 0,5 mg em 100 µl). Caso não se atinja analgesia suficiente com a administração de uma única dose, administra-se uma segunda dose 10 a 15 min após a primeira (39).

O interesse clínico da administração IN de sufentanilo é ainda mais vasto, conforme se percebe pelos diversos ensaios de eficácia clínica existentes (76-78).

#### 4.1.3. Morfina

A morfina é um Opióide, agonista dos receptores  $\mu$ , e a sua administração IV considera-se como tratamento padrão da dor moderada a grave, aguda e crónica (77). A administração de morfina na a região olfativa da cavidade nasal já mostrou ser um método eficaz, não invasivo de administração de opióides, com a enorme vantagem de diminuir os efeitos colaterais sistémicos, como obstipação induzida por opióides (5).

A Javelin Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, Ma, desenvolveu uma formulação única para entrega de morfina por via IN, Rylomine™, também chamada MNSO75 (*morphine nasal solution*), para a gestão da dor moderada/severa (78). A companhia farmacêutica anunciou que o seu produto atingiu seu objetivo clínico primário: alcançar uma significativa diminuição da intensidade da dor nas 24 h após a cirurgia comparativamente com placebo (79). Rylomine™ IN exibiu um perfil dose-resposta linear e as doses de 7,5 mg e 15 mg foram eficazes no alívio da dor, tendo sido a dose mínima eficaz de 7,5 mg equivalente a 5 mg de morfina IV (77).

Mais tarde seguiu-se um estudo preliminar com o intuito de avaliar o perfil PK e tolerabilidade de uma formulação IN de morfina-quitosano (78). Os autores concluíram que a BD da formulação IN de morfina-quitosano, foi superior à da administração IN de morfina sem quitosano e morfina oral, como era de esperar pelas propriedades já conhecidas do quitosano. A formulação com quitosano não influencia a semi-vida que se verificou ser aproximadamente de 2 h em todos os tratamentos. Relativamente a efeitos adversos, a formulação com quitosano foi geralmente bem tolerada, sendo os sintomas locais mais comuns a alteração transitória do paladar e ardor nasal após administração, que não estão associados ao quitosano (79).

Neste momento não estão a decorrer ensaios clínicos relativos a à administração de morfina IN isolada e espera-se a aprovação da formulação desenvolvida pela Javelin Pharmaceutical.

#### 4.2. Benzodiazepinas

É de extrema importância obter concentrações significativas de BZD num curto espaço de tempo no local de ação, pois foi provado experimentalmente que ocorre uma perda de potência das BZD ao longo do tempo, devido à perda funcional dos recetores GABA em epilépticos. Um atraso no tratamento aumenta o risco de ocorrência de convulsão prolongada em 5% por minuto, o que ressalta a importância do tratamento de emergência aquando das crises convulsivas (80,81).

Crises generalizadas e estado de mal epiléptico (crise convulsiva tónico-clónica generalizada, contínua, com duração superior a 5 min, ou duas ou mais crises durante as quais o doente não recupera a consciência) são um problema comum em pediatria. Nesse sentido as diretrizes atuais do Reino Unido recomendam intervenção farmacológica após 5 min de atividade convulsiva contínua atendendo a que danos neuronais podem começar a ocorrer após este período (82). Assim, as BZD IV constituem o tratamento central no controlo inicial de convulsões prolongadas em crianças (82) e como tratamento padrão no tratamento convulsões agudas no departamento de urgências (28). Contudo, existem dados que provam que o uso de medicamentos fora do ambiente hospitalar que atuem na resolução de crises convulsivas agudas ou *cluster* (repetidas no tempo) reduz a recorrência ao departamento de urgências e por conseguinte os custos médicos, contribuindo também para uma melhoria na qualidade de vida dos doentes (28). Indo ao encontro desta necessidade de uma rápida intervenção numa crise convulsiva, fora de ambiente hospitalar, que possa ser administrado por qualquer pessoa, surge

a administração IN de fármacos antiepiléticos, sendo a administração IN de BZD bem aceite neste contexto (28).

As BZD com ação antiepilética encontradas em publicações de estudos PK de 2008 em diante são o lorazepam, midazolam e diazepam (Figura 6). Nesse conjunto de estudos é comparada a administração IN à administração bucal, IV ou retal, mas também a influência de estratégias diferentes de formulação (suspensão vs solução, ou o uso de ciclodextrinas e quitosano).

Tabela 6 - Dados dos artigos que se referem à PK clínica dos fármacos da classe das BZD. São indicados o fármaco, 1º autor (e ref. bibliográfica), objetivo do estudo e parâmetros PK reportados.

Fármaco	1º Autor (Ref.)	Medicamento	Objetivo	Parâmetros PK
Lorazepam	Anderson (82)	Activan 4 mg/ml, solução injetável (uso <i>off label</i> )	Obter o perfil dos níveis plasmáticos de lorazepam quando administrado por via IN e bucal. O estudo é efetuado em adultos saudáveis para depois determinar se será ou não viável em crianças no tratamento de convulsões prolongadas.	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , VD
Diazepam	Ivaturi (28)	ME (Formulação desenvolvida em meio acadêmico)	Determinar a BD e a PK de uma formulação IN experimental de diazepam (5 e 10 mg) (preparação extemporânea de solução supersaturada a 40 mg/mL numa mistura 60:40% (v:v) de glicofurolo* e água) em comparação com uma dose IV de 5 mg. A segurança e tolerabilidade foram também avaliadas.	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , BD
Diazepam	Ivaturi (83)	ME (84)	Avaliar a tolerabilidade e a PK de duas formulações experimentais de diazepam IN em comparação com um gel retal.	T <sub>máx</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , BD
Diazepam	Agarwal (81)	ME (Neurelis, Inc.)	Comparar a BD e PK da administração de diferentes formulações de diazepam IN (suspensão e solução), <i>versus</i> administração de diazepam IV;	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , BD
Diazepam	Herbert R. Henney (85)	ME (UPM Pharmaceuticals)	Avaliar a PK e tolerabilidade de um spray nasal de diazepam experimental relativamente a uma dose equivalente de gel retal em adultos saudáveis.	T <sub>máx</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-24h</sub>
Midazolam	Veldhorst-Janssen (86)	ME (Departamento de Farmacologia Clínica e Toxicologia do centro Médico Universitário de Maastricht)	Estudo piloto relativo à PK e tolerabilidade de uma formulação de midazolam IN (50 mg/ml, obtida com 556,2 mg de Hidroclorato de MDZ, 8 mL de propilenoglicol e 2 mL de água) em comparação com uma administração IV (2,5 mg) em voluntários adultos saudáveis.	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-4h</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , CL, BD
Midazolam	Hardmeier (80)	ME (fabricado na farmácia do hospital universitário de Basileia, na Suíça - <i>Basel University Hospital</i> )	Estudo PK-PD de uma formulação midazolam IN com ciclodextrina, contendo quitosano como promotor de absorção, administrada em 2 doses diferentes, 3 e 6 mg, em comparação com a administração de 5 mg de MDZ IV.	T <sub>máx</sub> , T <sub>1/2</sub> , C <sub>máx</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , BD

T<sub>máx</sub> - tempo que demora a atingir-se a C<sub>máx</sub>; C<sub>máx</sub> - Concentração máxima atingida; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito; AUC<sub>0-last</sub> - área sob a curva calculada para a última concentração obtida; AUC<sub>0-4h</sub> - área sob a curva até uma hora após dose; AUC<sub>0-24h</sub> - área sob a curva até 24 h após dose CL- Clearance; T<sub>1/2</sub> - tempo de semi-vida; BD - Biodisponibilidade; CD - Volume de distribuição; \*Tetrahidrofurfuril-polietilenglicol éter; ME - Medicamento experimental.

Nas subsecções seguintes encontram-se referências aos estudos mais recentes dos fármacos, lorazepam, diazepam e midazolam em administração IN, bem como as formulações em desenvolvimento e os estudos ainda a decorrer.

#### 4.2.1. Lorazepam

O lorazepam é uma BZD altamente permeável nas membranas biológicas, mas com fraca solubilidade aquosa, o que afeta significativamente a taxa de absorção do fármaco (82). Estudos anteriores revelam que a administração IN de lorazepam possui um perfil PK favorável, mostrando eficácia em crianças com convulsões prolongadas (87-89).

Mais recentemente, Mark Anderson *et al.* dedicaram-se a investigar e comparar os níveis plasmáticos de lorazepam quando administrada por via IN e via bucal uma solução injetável (Activan 4 mg/ml), utilizando um *spray* para pulverização nasal e bucal (2 mg em 500 µl por pulverização), em 28 adultos saudáveis (82) (Tabela 6). Os autores concluíram que a administração de lorazepam IN permite obter concentrações significativas no plasma mais rapidamente do que na administração por via bucal (Tlag e Tmax mais reduzidos) e a Cmáx atingida é ligeiramente mais elevada (Figura 14).

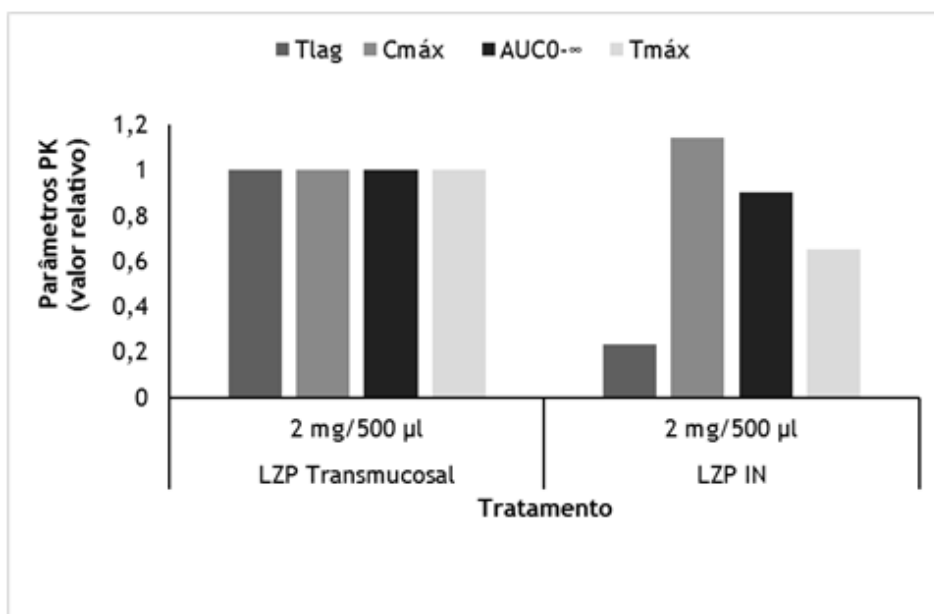


Figura 14 - Gráfico representativo da variação relativa dos parâmetros PK do lorazepam IN relativamente à sua administração bucal. O gráfico foi elaborado com base em resultados publicados (82). A dose administrada foi de 2 mg/500 µl. LZR, lorazepam; Cmáx, concentração máxima atingida pós-dose; Tmax - tempo que demora a atingir-se a Cmáx; Tlag - tempo entre a administração e a deteção de fármaco no plasma, AUC0-∞ - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito.

Posteriormente foi demonstrada a eficácia da administração IN de lorazepam em crianças com idades dos 6-14 anos, com crises convulsivas agudas. A resolução das crises nos 10 min seguintes à administração do fármaco aconteceu com uma frequência de 83,1% no grupo de administração

IN, comparativamente a 80% no grupo de administração IV, o que demonstra a eficácia da administração IN, visível ainda durante o período de tempo de 1 h (89).

Seria importante o desenvolvimento de uma formulação específica para administração IN, uma vez que a formulação IV pode causar ardor e irritação ao ser administrada na mucosa nasal, devido a excipientes como o álcool benzílico e o propilenoglicol, e que a exposição de crianças à toxicidade dos excipientes é uma preocupação acrescida (90). Também seria interessante melhorar a sua dosagem, uma vez que a administração IN de um volume de 500 µl pode interferir com a BD da formulação pois, como já foi dito anteriormente, a cavidade nasal tem capacidade apenas para absorver eficientemente entre 150 a 200 µl. Existe ainda a necessidade de avaliar a administração de lorazepam IN fora do ambiente hospitalar e comparar a sua formulação IN com administração IV, e outras BZD por diferentes vias. No entanto de momento não estão a decorrer ensaios clínicos com lorazepam em administração IN.

#### 4.2.2. Diazepam

O diazepam tem características físico-químicas e farmacológicas, como uma elevada solubilidade em lípidos e uma semi-vida longa, que fazem dele um bom candidato para terapia IN (91). Tal como outras BZD utilizadas para tratar crises convulsivas, o diazepam é pouco solúvel em água e de forma a torná-lo adequado à administração parentérica, retal ou nasal, os fabricantes recorrem ao uso de solventes orgânicos (83).

Vários estudos foram feitos primeiro com o objetivo de determinar a BD, PK e segurança em indivíduos saudáveis e posteriormente determinar a sua eficácia e adesão pela parte de doentes com episódios convulsivos. Nesse sentido Ivaturi *et al.* quiseram comparar e determinar a BD, PK e segurança de uma formulação experimental de diazepam (preparada extemporaneamente) administrada via IN por instilação, (5 ou 10 mg/125 µl/narina), através de uma seringa de 1 mL com uma dose IV de 5 mg, tendo os resultados do ensaio clínico sido publicados em 2009. A formulação IN experimental consiste numa solução supersaturada, preparada no momento, contendo 40 mg/mL de diazepam em que o fármaco é dissolvido em glicofurol (co-solvente) e de seguida misturado com água na proporção de 60:40% (v:v) (84). No final, o resultado é uma solução termodinamicamente instável, mas cineticamente estável por dezenas de minutos (28).

Devido ao co-solvente (glicofurol) usado nesta formulação os participantes relataram algum desconforto imediatamente após a administração, como ardor e lacrimejos. Esta irritação da mucosa nasal pode afetar a sua absorção (28).

A deglutição de parte da solução administrada ocorre, neste caso, talvez devido ao sistema de entrega escolhido, que foi a instilação com uma seringa. Já foi provado que a administração em *Spray* é mais eficiente, aumentando a BD e diminuindo o desperdício (92).

Os resultados obtidos levaram os autores a concluir que a formulação é rapidamente absorvida e com concentrações de fármaco prolongadas por algum tempo comparativamente à via IV. No entanto, esta absorção é incompleta, uma vez que os indivíduos dizem ter engolido parte da solução administrada. Ainda assim foi atingida uma boa BD (74-75 %) (28). Neste caso a diminuição da BD pôde ser compensada com o aumento da dose administrada, como ficou demonstrado pela semelhança da  $AUC_{0-1h}$  de 10 mg de diazepam IN e 5 mg diazepam IV (Figura 15A). Segundo os autores, o  $T_{m\acute{a}x}$  ocorre entre 20-30 min (administração de 5 e 10 mg). Os níveis de fármaco no plasma permanecem de uma forma sustentada por um período de tempo considerável após a administração IN quando comparamos com via IV.

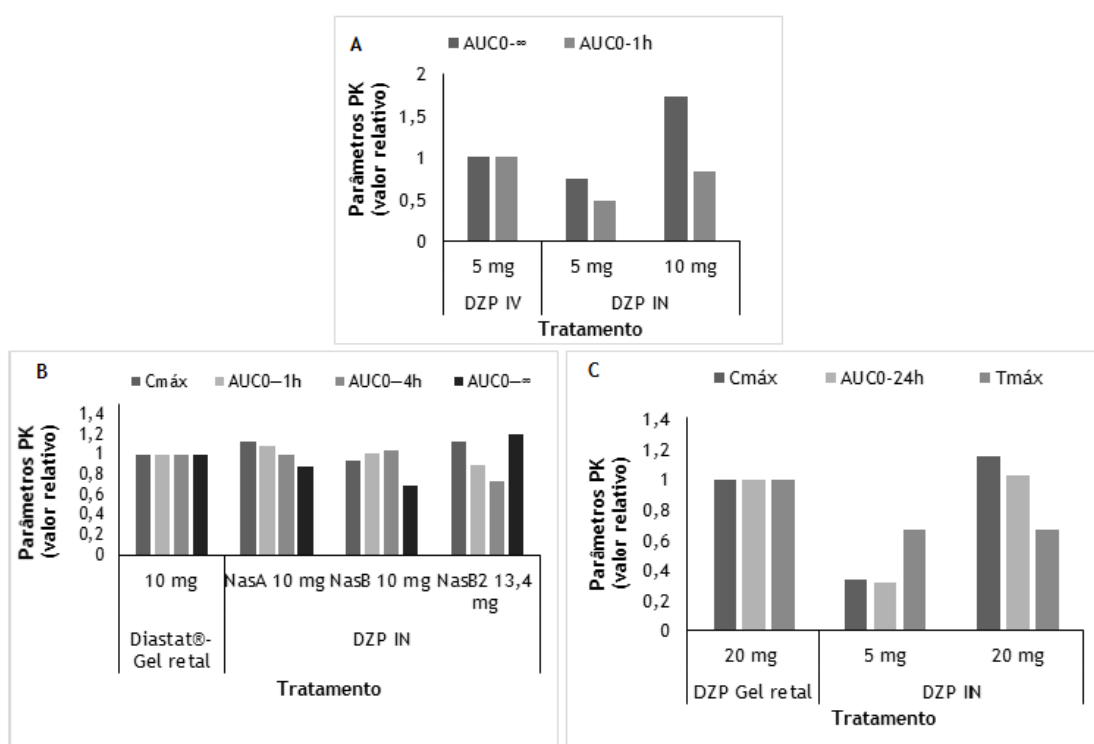


Figura 15 - Gráficos representativos da variação relativa dos parâmetros PK após administração IN comparativamente a outras vias de administração. A. administração IN de 5 e 10 mg de diazepam vs 5 mg de diazepam IV (28); B. Administração IN de 3 formulações de diazepam (NasA 10 mg, NasB 10 mg, NasB2 13,4 mg vs administração de Diastat® - gel retal (10 mg) (83). C Administração de 5 e 20 mg de diazepam através de um spray nasal vs administração de de gel retal (20 mg) (85).  $C_{m\acute{a}x}$  - concentração máxima atingida pós-dose;  $AUC_{0-24}$  - área sob a curva no período de 24 h pós-dose;  $AUC_{0-\infty}$  - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito;  $AUC_{0-1h}$  - área sob a curva 1 h após administração da dose;  $AUC_{0-4h}$  - área sob a curva até 4 h pós-dose;  $T_{m\acute{a}x}$  - tempo que demora a atingir-se  $C_{m\acute{a}x}$ ; DZP- diazepam.

Os resultados obtidos neste estudo piloto impulsionam ao desenvolvimento de uma formulação de diazepam IN, com menor desconforto nasal e melhor BD. No caso desta formulação, seria necessário diminuir o teor de glicofuroil e aumentar o teor de água, utilizando a mesma dose

de diazepam e volume de administração, o que não seria fácil pois o diazepam tem fraca solubilidade aquosa e ao aumentar o teor de água a estabilidade cinética fica reduzida e assim sendo o composto poderia precipitar (84). Ainda assim, considerando os dados PK obtidos e a gravidade da situação, o benefício de diazepam IN pode sobrepor-se ao desconforto (28).

O tratamento padrão de intervenção numa crise convulsiva fora do ambiente Hospitalar e como alternativa ao diazepam IV, é o gel retal, Diastat® (AcuDial, Valeant Pharmaceuticals North America, Aliso Viejo, CA), no entanto esta via de administração é considerada constrangedora, sendo muitas vezes recusada, tanto por jovens como por adultos (83). Há então a necessidade de uma preparação que a possa substituir.

A esse nível, Ivaturi *et al.*, num estudo publicado em 2012, desenvolveram a primeira comparação clínica da PK e tolerabilidade de 3 formulações nasais experimentais fornecidas pela DPT Laboratories (Lakewood, NJ), (NasA, NasB e NasB2) com a administração do gel retal Diastat®. O estudo foi randomizado e efetuado com 12 indivíduos adultos saudáveis (83). Verificou-se que com as doses IN administradas neste estudo (10 mg e 13,4 mg), se obtiveram  $C_{máx}$  mais elevadas comparativamente à  $C_{máx}$  atingida na administração do gel retal (10 mg) (Figura 15B), sendo o tempo necessário para atingir a  $C_{máx}$  o mesmo em todas as administrações (0,75 h) (83). As duas formulações nasais NasA e NasB2 mostraram perfis PK muito semelhantes entre si e melhores do que o da NasB, ainda que NasA tenha menor quantidade de fármaco na sua constituição que a NasB2, com BD também semelhantes (88-89%) (83). Nas-A e Nas - B2 têm um perfil muito semelhante ao diazepam retal, mantendo concentrações sustentáveis durante algumas h. Ao contrário da formulação sobressaturada de diazepam IN, as formulações utilizadas no presente estudo foram bem toleradas com um desconforto e irritação mínimas (83).

No sentido de otimizar estas formulações, seria necessário poder administrar-se concentrações maiores de fármaco, de modo a atingir a concentração terapêutica mínima de 200 ng/mL e mantê-la por 4 h. Milligan *et al.*, em 1982, (93) puseram ainda a possibilidade de administrar uma segunda dose IN 5 a 10 min após a primeira dose sem comprometer a segurança do doente pois o diazepam tem uma ampla janela terapêutica (segundo dados da administração retal), de forma a atingir a dose terapêutica mínima alvo de 200 ng/mL e mantê-la por um maior período de tempo (83).

Partindo de uma formulação IN em desenvolvimento pela Acorda Therapeutics, Houve um estudo randomizado com 24 indivíduos adultos saudáveis, publicado em 2014 e realizado por Henney *et al.* que pretendeu avaliar a tolerabilidade e BD do *spray* nasal de diazepam em 2 doses diferentes, 5 mg (2,5 mg em cada narina) e 20 mg (10 mg em cada narina) relativamente a uma dose equivalente de diazepam gel retal Diastat® (20 mg), sendo que *spray* nasal disponibiliza 100 µl por administração em cada narina (85).

Verificou-se que o  $T_{m\acute{a}x}$  foi maior na administração de diazepam retal do que em ambas as doses de diazepam em administração IN (Figura 15C). A  $C_{m\acute{a}x}$  mais elevada foi atingida pela administração de 20 mg de diazepam IN, sendo que a dose equivalente de diazepam retal obteve uma  $C_{m\acute{a}x}$  mais baixa. Relativamente  a área sob a curva do farmaco durante 24 h, a administração de 20 mg de diazepam IN apresenta uma exposição sistmica muito semelhante  verificada aquando da administração da mesma dose de diazepam retal, em indivíduos saudáveis. No geral o perfil PK, da administração de 20 mg de diazepam IN é comparável ao da administração da mesma dosagem de diazepam gel retal.

No estudo piloto de Agarwal *et al.* foi estudado qual a formulação mais adequada entre uma formulação em solução ou suspensão, para posterior desenvolvimento de uma formulação de diazepam para administração IN. Os resultados desse estudo piloto, realizado em 24 indivíduos saudáveis foram publicados em 2013. Foi utilizado um dispositivo de *spray* (Pfeiffer, Aptar) na administração IN de 100  $\mu$ l de uma suspensão e solução de diazepam (10 mg), em comparação com uma solução injetável (USP, 5 mg) (81). A suspensão IN atingiu  $C_{m\acute{a}x}$  aos 60 min e a solução IN aos 90 min (81), portanto mais tarde. No entanto as  $C_{m\acute{a}x}$  não diferem muito. A exposição sistmica (AUC), tanto para a solução como para a suspensão foi maior é verificada na administração IV (Figura 16), o que não é estranho devido à quantidade de farmaco nas formulações IN ser o dobro, tendo sido a BD da administração IN da suspensão menor do que a da solução (67% vs. 97%) (81).

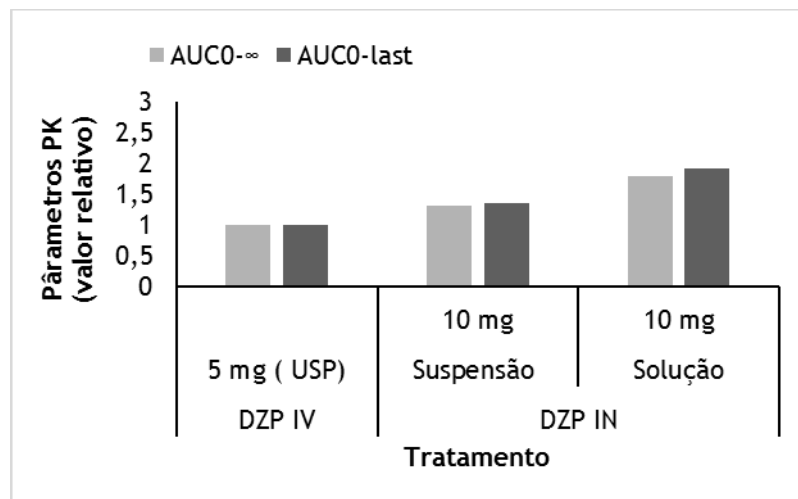


Figura 16 - Gráfico representativo da variação relativa dos parâmetros PK de diazepam IN em suspensão e em solução comparativamente diazepam IV. O gráfico foi elaborado com valores presentes no estudo (81). As doses utilizadas no estudo foram: 5 mg de diazepam IV e 10 mg de diazepam IN em solução e em suspensão.  $AUC_{0-\infty}$  - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito;  $AUC_{0-last}$  - área sob a curva calculada para a última concentração obtida; DZP- Diazepam;

As formulações foram bem toleradas pelos participantes no estudo, com efeitos adversos leves/moderados e mais frequentes na administração IV (81).

Estes resultados permitiram aos autores inferir que ambas as formulações são viáveis para o desenvolvimento futuro, ainda que a formulação em solução se apresente com uma BD muito perto de 100% o que se mostra bastante motivador.

Após estudos de avaliação do perfil PK, segurança e tolerabilidade de várias formulações IN com dosagens diferentes, comparando com a via IV e via retal em indivíduos saudáveis, e obtendo resultados motivadores quanto a esta via de administração, eis que surge o primeiro estudo clínico desenvolvido pela Acorda Therapeutics para determinar a viabilidade de uma formulação de diazepam IN em 30 adultos com epilepsia durante uma crise tónico-clónica generalizada ou no período pós-ictal na sequência de uma de crise. Os resultados do estudo foram publicados em 2014 por Speerling *et al.* (94). Recorrendo a um *spray* nasal foram administrados 0,1 mg/kg de diazepam, com uma pulverização em cada narina. Os participantes no estudo clínico foram divididos em 3 grupos: grupo 1- indivíduos em fase convulsiva de uma crise tónico-clónica; grupo 2:  $\leq 5$  min depois do término da fase clónica; grupo 3:  $\geq 5$  min após término da crise tónico-clónicas ou outras convulsões, isto no sentido de perceber qual seria a melhor fase da crise convulsiva para a formulação de diazepam IN ser administrada (94). A administração de uma única dose de diazepam IN, em resposta a uma crise convulsiva, ou no período pós-ictal, tiveram uma eficácia semelhante, tendo-se atingido  $C_{m\acute{a}x}$  superior quando administrado no grupo 2 ( $\leq 5$  min depois do término da fase clónica) no menor espaço de tempo (Figura 17). As concentrações de diazepam no plasma mantiveram-se numa faixa de concentrações que exercem efeito anti convulsivante durante 12 h.

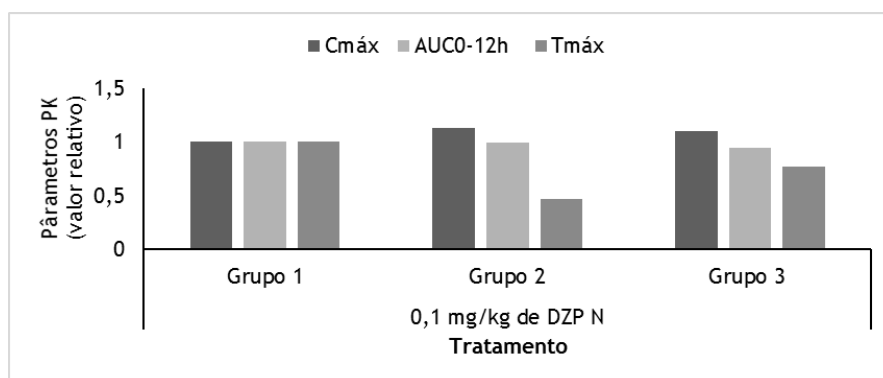


Figura 17 - Gráfico representativo da variação relativa dos parâmetros PK de diazepam IN em 3 grupos de doentes com epilepsia. O gráfico foi elaborado com base em resultados publicados (94). A dose de diazepam IN administrada foi de 0,1 mg/kg. Grupo 1- indivíduos em fase convulsiva de uma crise tónico-clónica; grupo 2:  $\leq 5$  min depois do término da fase clónica; grupo 3:  $\geq 5$  min após término da crise tónico-clónicas ou outras convulsões;  $C_{m\acute{a}x}$  - concentração máxima atingida pós-dose;  $T_{m\acute{a}x}$  - tempo que demora a atingir-se a  $C_{m\acute{a}x}$ ; AUC<sub>0-12</sub> - área sob a curva no período de 12 h pós-dose; DZP - diazepam.

Os autores verificaram uma elevada aceitação por parte dos doentes e concluíram que o diazepam IN pode ser uma opção à via retal fora de ambiente hospitalar, oferecendo uma maior comodidade com resultados animadores.

No entanto, para se confirmar a bioequivalência com a administração retal de diazepam, têm que ser desenvolvidos estudos clínicos comparativos em doentes com epilepsia que o demonstrem, e a este respeito as últimas notícias não foram animadoras. A companhia farmacêutica Acorda Therapeutics, Inc., em maio de 2016 anuncia que ia descontinuar o desenvolvimento do PLUMIAZ™ (*spray* nasal de diazepam), pois os ensaios clínicos que estavam em curso não demonstraram bioequivalência entre o PLUMIAZ™ e o gel retal Diastat®, necessária à progressão do processo de autorização na FDA. Os dados desses ensaios clínicos demonstraram inesperadamente uma menor absorção de diazepam na mucosa nasal de pessoas com epilepsia em comparação com estudos em voluntários saudáveis (95).

#### 4.2.3. Midazolam

O midazolam é uma imido-benzodiazepina potente que tem um início de ação rápido e uma meia-vida de eliminação de 2 h (92). O interesse na administração IN de midazolam para o tratamento crises epiléticas agudas prende-se com o facto de ser uma alternativa que oferece um rápido início de ação, que não é prolongada (contrariamente ao diazepam em que o estado de sedação se prolonga por longas horas), é uma via não invasiva e socialmente muito bem vista quer pelos doentes, quer pelos que os rodeiam (86).

Administrado via IN o midazolam tem um início de ação de poucos minutos após administração, com uma BD muito elevada e não apresenta nenhum efeito significativo na respiração e saturação de oxigénio (86,96). Isto faz com que se encaixe perfeitamente no perfil de medicação de emergência para crises epiléticas (86). Na grande maioria dos estudos feitos com midazolam IN, utilizou-se a formulação comercial IV não diluída, sem conservantes (5 mg/mL de midazolam), e a administração faz-se com com uma seringa, provocando a deglutição de uma quantidade significativa de fluido (92).

Vários estudos foram realizados ao logo dos anos no sentido de comparar o perfil PK-PD, tolerabilidade e segurança com diversas doses, formulações e vias de administração (7,97)). Publicados a partir de 2009, encontramos novamente a comparação da via IV com a IN num estudo piloto desenvolvido pelo Departamento de Farmacologia clínica e toxicologia do Centro médico universitário de Maastricht, e publicado em 2011 por Veldhorst-Janssen *et al.* Tabela 6 (86). Nesse estudo, realizado em 7 voluntários saudáveis, os autores verificaram em alguns participantes dois picos de concentrações, o primeiro aos 20 min após a administração e o segundo entre os 30 e 60 min, sendo o primeiro pico menor que o segundo (86).

Com a administração da formulação IN de MDZ já descrita, Veldhorst-Janssen *et al.* obtiveram valores dos parâmetros PK diferentes dos obtidos anteriormente por wermelling *et al.* Os gráficos A e B da Figura 18, retratam os dados PK obtidos em ambos os estudos.

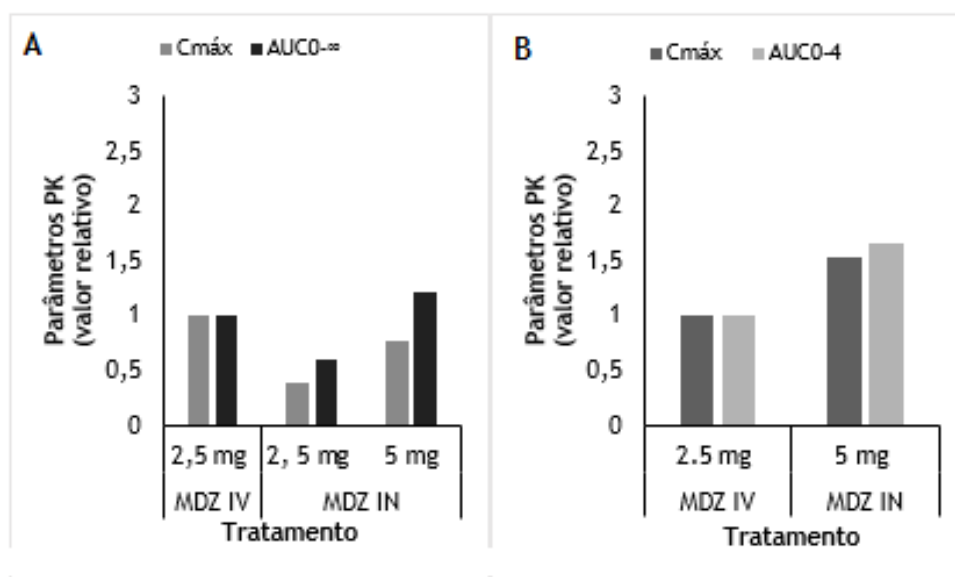


Figura 18 - Gráficos representativos da variação, relativa dos parâmetros PK de midazolam IN comparativamente à administração IV A- Gráfico elaborado com base em resultados publicados por Wermelling *et al.* (96). As doses administradas foram de 2,5 mg IV e 2,5 e 5 mg IN. B- Gráfico elaborado com base em resultados publicados por Veldhorst-Janssen *et al.* (86). As doses administradas foram de 2,5 mg IV e 5 mg IN. Cmáx - concentração máxima atingido pós dose; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito; AUC<sub>0-4h</sub> - área sob a curva desde o momento da administração até 4 h pós-dose; MDZ - midazolam.

No estudo de Wermelling *et al.* a Cmáx atingida após administração IV de 2,5 mg de MDZ foi maior do que a Cmáx atingida após administração de 5 mg IN (Figura 18A), mas tal não se verificou no estudo piloto de Veldhorst *et al.*, em que Cmáx obtida após administração de 2,5 mg de MDZ IV foi menor do que a Cmáx atingida após a administração dos 5 mg IN (Figura 18B).

Em relação ao valor do T<sub>1/2</sub> vida do fármaco, este diminuiu de cerca de 4 h (96), para metade no estudo piloto de Veldhorst *et al.* (86). A BD obtida por Wermelling *et al.* na administração IN no seu estudo rondava os 60% (96), e no estudo piloto de Veldhorst-Janssen *et al.* a BD obtida na administração da formulação IN foi de 82,4% (86). No entanto a amostra em ambos os estudos é demasiado pequena (Wermelling *et al.*: 17 indivíduos; Veldhorst-Janssen *et al.*: 7 indivíduos) e ainda que 82,4% de BD seja um valor bastante aceitável, o T<sub>máx</sub> mostrou-se bastante elevado comparativamente com outros estudos prévios onde já se tinha verificado T<sub>máx</sub> de 25 e de 10 min (86,96) e resolução das crises convulsivas entre os 4 e os 5 min após administração da formulação IN (98).

Falando um pouco dos constituintes da formulação IN de MDZ, o propilenoglicol tem sido associado a irritação nasal, o que nem todos os investigadores concordam pois, Gerrit-Jan Haan *et al.* em 10 anos de investigação não relatou nenhum efeito local grave do *spray* nasal de midazolam contendo propilenoglicol na sua formulação e Wermeling *et al.* nos seus estudos

também utilizando a formulação contendo este composto sugeriu que o próprio fármaco era o agente agressor (96,98).

No estudo piloto de Veldhorst-Janssen *et al.* alguns dos participantes relataram uma sensação de ardor nasal, sendo que este foi o maior efeito adverso verificado e poderá ser explicado pelo baixo pH da formulação (pH=3,5) (86). Tendo em conta a pequena amostra utilizada nestes estudos, embora alguns resultados tenham sido animadores, eram necessárias pesquisas adicionais que avaliem o perfil de segurança, eficácia da administração de MDZ IN no tratamento de crises convulsivas em crianças e adultos com epilepsia.

Sempre com o objetivo de obter uma formulação com perfil PK, segurança absorção e tolerabilidade melhorada, novos estudos com novas formulações vão surgindo. Um grupo de investigadores desenvolveu uma formulação IN de midazolam com ciclodextrina altamente concentrada e quitosano, e estudou a sua PK e PD com 2 doses diferentes, 3 (3 mg/0.1mL) e 6 mg (3mg/0.1mL em cada narina), em comparação com administração de 5 mg de midazolam IV (80). A formulação em estudo consistia numa solução de midazolam com uma concentração de 30,0 mg/mL contendo 0,5% (m/v) de quitosano e 12% de  $\beta$ -ciclodextrina, e foi administrada através de um *spray* unidose (Pfeiffer- Radolfzell, Germany). A formulação IV (Dormicum® 5 mg/5 mL) foi diluída com soro fisiológico e profundamente durante 2.5 min (80). O estudo foi publicado em 2012 por Hardmeir *et al.* e foi realizado em 12 indivíduos saudáveis. Os efeitos PD foram avaliadas usando eletroencefalografia quantitativa (EEGq) e segundo os valores obtidos os autores concluíram que após administração de 5 mg de midazolam IV, 6 e 3 de midazolam IN, verificam-se efeitos PD aos 1,2, 5,5, e 6,9 min, respetivamente. Os efeitos PD mostraram-se segundo os autores, qualitativamente compráveis aos observados após administração IV (80).

Analisando a variação relativa dos parâmetros PK obtidos nesse estudo (Figura 19), verifica-se que com a formulação IN as  $C_{m\acute{a}x}$  atingidas foram proporcionais à dose administrada e observaram-se em menos de 10 min. O mesmo se pode verificar na exposição sistémica (AUC), que se verifica ser apenas ligeiramente mais baixa na administração de 6 mg MDZ IN, o que ainda assim é vantajoso a nível de efeitos sistémicos, que no caso da administração IN irão ser menores. Quanto à extensão de absorção em ambas as administrações IN, quando comparando a AUC destas com a da administração IV verifica-se uma boa extensão de absorção, logo uma elevada BD.

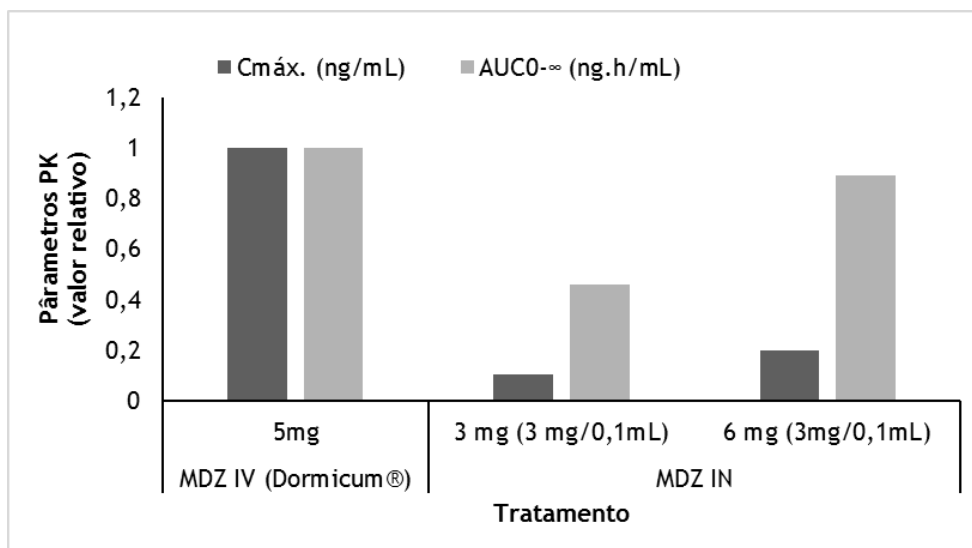


Figura 19 - Gráfico representativo da variação, relativa dos parâmetros PK de 2 doses de midazolam IN comparativamente à administração IV. O gráfico foi elaborado com base nos resultados publicados (80). As doses administradas foram de 5 mg de midazolam IV e 3 e 6 mg de midazolam IN. Cmáx - concentração máxima obtida pós-dose; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito; MDZ - midazolam;

Assim pode considerar-se esta formulação, com ciclodextrina e quitosano, com potencial para o futuro, sendo as propriedades PK-PD observadas consistentes com as características necessárias é resolução de crises convulsivas agudas fora de um ambiente hospitalar (80).

A administração de midazolam IN é também vista como opção de pré-medicação anestésica, quer isoladamente (92), quer em associação com xilocaína (99).

Está também em desenvolvimento um ensaio clínico de fase III, promovido *pela Upsher-Smith Laboratories*, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do medicamento experimental USL261 (*Spray* nasal de midazolam) no tratamento de crises epiléticas clusters em ambulatório em indivíduos com 12 anos ou mais e com diagnóstico de epilepsia parcial ou generalizada. Neste estudo administram-se 5 mg de midazolam IN e os resultados são comparados com placebo (100). O candidato USL261 tem a designação de medicamento órfão, concedida pela FDA. A 9 de novembro de 2015, Upsher-Smith Laboratories, Inc., (Upsher-Smith) anunciou que o USL261 (formulação de midazolam otimizada para entrega IN) no seu estudo, demonstrou um aumento de BD, com efeitos PD semelhantes, em voluntários saudáveis quando comparados com midazolam IV (101).

#### 4.3. Fármacos usados no tratamento da enxaqueca

Facilmente se percebe que a administração IN de fármacos para o tratamento da enxaqueca assume vantagens sobre as restantes vias (orais, injetáveis ou administração retal), pela sua rápida absorção e início da sua ação farmacológica (102).

Entre os medicamentos IN aprovados pela FDA para o tratamento da dor na enxaqueca estão a di-hidroergotamina, o sumatriptano e o zolmitriptano, que constituem os tratamentos de primeira linha. A di-hidroergotamina intranasal, foi aprovado pela FDA em 1997 e originalmente comercializada no Canadá e na Europa(102) (em 1998 com o nome comercial Migranal®, cujo titular era a Novartis Pharma (103)). Desde 2000 que não está a ser comercializado em Portugal pois foi revogado (103) estando apenas disponível para comercialização na Bélgica (Diergo Spray) (104). As formulações IN dos Triptanos, sumatriptano e zolmitriptano foram aprovados pelo FDA em 1997 e 2003, respetivamente. De facto, a sua administração IN permite alcançar um alívio mais rápido da dor comparativamente com a via oral, o que a juntar à maior adesão dos doentes que apresentam náuseas e vômitos durante as suas crises de enxaqueca, reúne condições suficientes para o uso rotineiro desta via de administração (102), bem como para o contínuo trabalho de investigação no sentido de melhorar e inovar as formulações já existentes.

Posto isto, os fármacos para o tratamento da enxaqueca administrados por via IN de maior interesse para os investigadores têm sido o Sumatriptano, sendo que os seus 2 estudos posteriores a 2008 se encontram descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Dados dos artigos que se referem à PK clínica dos fármacos da classe dos Triptanos. São indicados o fármaco, 1º autor (e ref. bibliográfica), objetivo do estudo e parâmetros PK reportados;

Fármaco	1º Autor (Ref.)	Medicamento	Objetivo	Parâmetros PK
Sumatriptano	Luthringer (105)	Medicamento experimental: ONZETRA™ Xsail™ (Avanir Pharmaceutics, Inc.)	estudo da PK de uma formulação de sumatriptano IN (10 mg e 20 mg) administrada através de um novo dispositivo de entrega de pó bidirecional da OptiNose, que foi comparado com a administração de sumatriptano SC (Imigrane 6 mg); Estudo dos efeitos PD através de electroencefalografia quantitativa (EEGq) em doentes com enxaqueca.	C <sub>máx</sub> , T <sub>máx</sub> , T/12, AUC <sub>0-∞</sub>
Sumatriptano	Obaidi (106)	Medicamento experimental: ONZETRA™ Xsail™ (Avanir Pharmaceutics, Inc.)	Comparar o perfil PK da administração de 22 mg de sumatriptano em pó entregues por via intranasal com um dispositivo desenvolvido pela OptiNose (11 mg em cada narina) vs administração de 20 mg de uma formulação em solução através de um <i>spray</i> convencional, um comprimido oral de 100 mg, e uma injeção SC de 6 mg de sumatriptano.	C <sub>máx</sub> , T <sub>máx</sub> , T/12, AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>0-last</sub> , AUC <sub>0-15min</sub> , AUC <sub>0-30min</sub>

T<sub>máx</sub> - tempo que demora a atingir-se a C<sub>máx</sub>; C<sub>máx</sub> - Concentração máxima atingida; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito; AUC<sub>0-last</sub> - área sob a curva calculada para a última concentração obtida; AUC<sub>0-15min</sub> - área sob a curva até 15 min pós-dose; AUC<sub>0-30min</sub> - área sob a curva até 30 min pós-dose; Cl - Clearance; T1/2 - tempo de semi-vida; BD- Biodisponibilidade; CD- Volume de distribuição;

Na subseção seguinte, apresentam-se e discutem-se os estudos efetuados com sumatriptano para administração IN, bem como as formulações já existentes e aprovadas pela FDA e EMA. Embora não tenham surgido artigos com estudos PK posteriores a 2008, relativos ao zolmitriptano, devido à existência de formulações já aprovadas e a existência de um estudo posterior a 2008 em que várias estratégias de formulação foram testadas *in vitro* e *in vivo*, decidi fazer uma breve referência também a este fármaco da classe dos triptanos, que será discutido em seguida ao sumatriptano.

#### 4.3.1. Sumatriptano

Sumatriptano é o primeiro triptano a ser largamente utilizado como fármaco usado no tratamento da enxaqueca, comercializado hoje em dia em diversas formulações (106). O mecanismo de ação do sumatriptano não é completamente compreendido, mas é possível que provenha de um efeito combinado da estimulação do subtipo de recetor de serotonina: a estimulação de recetores 5-HT<sub>1B</sub> leva à vasoconstrição, enquanto que a ativação do recetor 5-HT<sub>1D</sub> inibe a inflamação neurogénica da dura-máter e o recetor estimulado no tronco cerebral inibe a sensibilização nos núcleos trigeminais levando a possíveis efeitos analgésicos (107).

Relativamente às formulações e dispositivos de administração IN já aprovados há algum tempo, tem-se o *spray* de administração IN de sumatriptano IMITREX<sup>®</sup>, aprovado inicialmente nos Estados Unidos em 1992 e revisto em novembro de 2013. IMITREX<sup>®</sup>, contém 5 ou 20 mg de sumatriptano numa solução tamponada aquosa de 100 µL (unidade), contendo fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio anidro dibásico, ácido sulfúrico, hidróxido de sódio, e água purificada. O pH da solução é aproximadamente de 5,5 e a osmolalidade da solução é de 372 ou 742 mOsmol para a dose de 5- e 20-mg de IMITREX<sup>®</sup> *spray* nasal, respetivamente (108).

Também já aprovado, tem-se a solução para pulverização nasal de sumatriptano, Imigran<sup>®</sup> 10 e 20 mg/mL (Glaxo Wellcome Farmacêutica Lda.) e 20 mg/0,1mL (Diletan<sup>®</sup>- Laboratórios Vitória, S.A.), autorizados pela EMA em 1997 e 1998 respetivamente, para tratamento agudo das crises de enxaqueca com ou sem aura em adultos. No entanto, foram ambos revogados o primeiro a 16 de Abril deste ano e o segundo em 2005 (103). A sua formulação consiste em 10 ou 20 mg de sumatriptano em 0,1 mL de solução aquosa tamponada com os seguintes excipientes: fosfato monopotássico, fosfato disódico anidro, ácido sulfúrico, hidróxido de sódio, água purificada (109), portanto, a mesma formulação do IMITREX<sup>®</sup>, já aprovado anteriormente nos Estados Unidos.

A utilização de Imigran<sup>®</sup> *spray* nasal para o tratamento de crises agudas de enxaqueca em adolescentes foi aceite na Áustria, Bélgica, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Grécia, Itália, Luxemburgo, Portugal, Espanha, Suécia e Reino Unido através de um procedimento de reconhecimento mútuo com Países Baixos como Estado-Membro de Referência em abril de 2003. Além disso, o produto foi aprovado a nível nacional em França, Irlanda, Noruega e Eslovénia. Ainda que uso de sumatriptano em adolescentes deve ser sobre a recomendação de um

especialista ou médico que tem uma experiência significativa no tratamento da enxaqueca (110).

Em 2009 foi publicado um estudo com um dispositivo de administração nasal de pó, bidirecional, desenvolvido pela OptiNose (OptiNose US, Inc., Yardley, PA, EUA), para avaliação e comparação PK-PD e perfil de segurança da administração IN de 10 e 20 mg de succinato de sumatriptano (15 mg de succinato de sumatriptano equivalentes a 10 mg de sumatriptano), comparativamente com a administração SC (Imigraine® 6 mg), em 11 doentes com enxaqueca (105). Este dispositivo entrega IN de pó bidirecional ativado pela respiração (Figura 20A) pretende resolver o facto do palato mole em circunstâncias normais não encerrar a comunicação entre a cavidade nasal e a nasofaringe, permitindo a inalação de partículas durante a administração de pós ou soluções aerossolizadas. Também pretende contornar o difícil acesso à zona posterior ao septo nasal, local altamente vascularizado, onde se espera que a absorção ocorra mais rapidamente, faz com que alguns dispositivos de administração nasal sejam pouco eficientes, por não conseguirem administrar o fármaco nessa zona (111). O sistema consiste num dispositivo com um bocal e uma peça para penetrar no interior da cavidade nasal (Figura 20A) que se destina a tirar vantagem da anatomia e fisiologia nasal para melhorar a amplitude e reprodutibilidade da entrega de fármacos ao mesmo tempo que protege da inalação pulmonar e o corrimento para a garganta. Em primeiro lugar, durante a exalação oral é criada uma pressão positiva na orofaringe, elevando o palato mole, e conseguindo-se assim o corte da ligação entre a cavidades nasal e oral (Figura 20B). Através de um prolongamento do dispositivo que se coloca na narina, e por exalação transporta o pó a partir do dispositivo diretamente para um dos lados do nariz, colocando-o em profundidade na cavidade nasal onde a absorção é mais eficiente e consistente (112).



Figura 20 - Inalador de sumatriptano em pó com a tecnologia Breath Powered bi-direcional™ (OptiNose US, Inc., Yardley, PA, EUA) e sua utilização. A. Esquema do inalador, constituído por um bucal, através do qual se expira, e de um tubo que penetra no interior da cavidade nasal; B. Representação da utilização

do dispositivo, durante a qual é criada uma pressão positiva na orofaringe, aquando da expiração pela boca, que eleva o palato mole, conseguindo-se assim o corte da ligação entre a cavidades nasal e oral. [Adaptado (106,112)].

Nesse estudo inicial com o novo dispositivo, a administração de sumatriptano revelou uma rápida absorção em ambas as doses de sumatriptano (105). Pode constatar-se que a  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC, foram proporcionais à dose administrada, mostrando-se, contudo, muito menores do que na administração de uma dose menor (6 mg) mas por via SC (Figura 21). Comparando a AUC de ambas as vias e doses, a extensão de absorção da administração de 6 mg de sumatriptano SC é aproximadamente o dobro da verificada nas administrações IN com doses mais elevadas (10 e 20 mg). O  $T_{m\acute{a}x}$  para as administrações IN aumentou para o dobro comparativamente à administração SC.

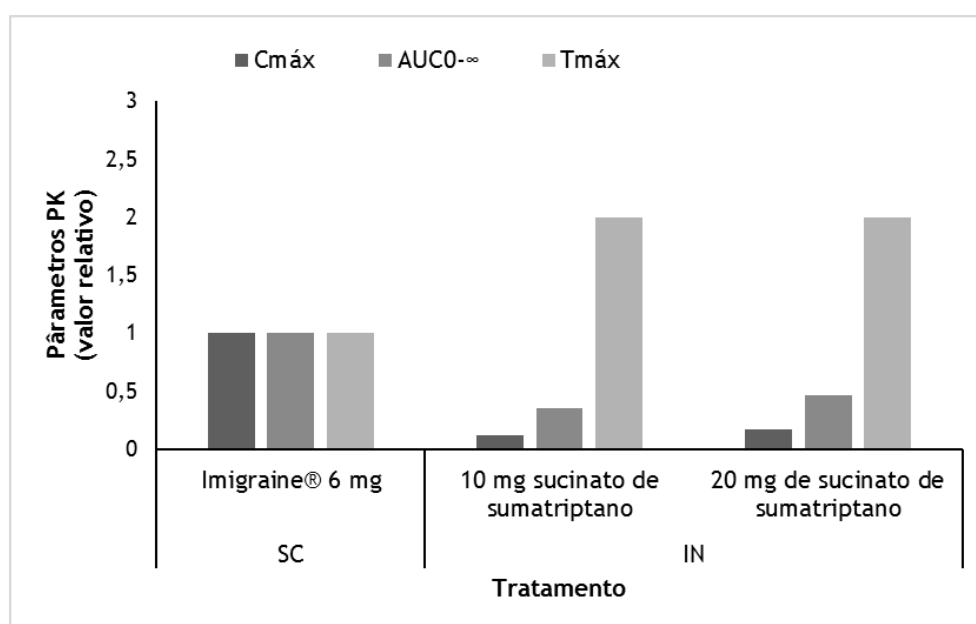


Figura 21 - Gráfico representativo da variação, relativa dos parâmetros PK de duas doses de Sumatriptano IN administradas com o dispositivo da OptiNose, comparativamente à administração de Imigraine® SC. O gráfico foi elaborado com base em resultados publicados (105). As doses administradas foram de 6 mg de sumatriptano (Imigraine®) SC e 10 e 20 mg de succinato de sumatriptano em pó.  $C_{m\acute{a}x}$  - concentração máxima atingida pós-dose;  $T_{m\acute{a}x}$  - tempo que demora a atingir-se a  $C_{m\acute{a}x}$ ; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito.

Ainda que em ambas as administrações IN (10 e 20 mg) se tivessem atingido menores  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC, os autores do estudo concluíram, através de exames de EEG, que induziam um perfil PD semelhante à administração de 6 mg SC, e portanto, as crises de enxaqueca resolveram-se com uma exposição sistémica do fármaco muito menor, com a administração de fármaco IN (105). Esta é uma diferença importante relativamente às outras classes de fármacos discutidas neste trabalho, e deve-se provavelmente ao facto de que estes fármacos são mais hidrofílicos que os anteriores. Contudo, não é necessário atingir altas concentrações no plasma, pois o importante é atingir rapidamente os recetores 5-HT<sub>1B/D</sub> no cérebro para exercer o seu efeito terapêutico

e, com a administração IN, consegue-se este acesso direto, quer aos nervos periféricos faciais, próximos do local de administração, quer ao SNC onde também poderão atuar, contornando a BHE que limita a permeação do sumatriptano a partir da corrente sanguínea (113).

Após os resultados e as conclusões que este estudo permitiu retirar, era importante, comparar a eficácia do novo *spray* nasal desenvolvido pela OptiNose, com a entrega de fármaco por um *spray* convencional, no sentido de se poderem tirar conclusões à cerca das reais melhorias na eficácia da entrega de um em relação ao outro.

Segundo Fuseu *et al.*, sabe-se que apenas 10% de sumatriptano administrado por um *spray* convencional é absorvido pela mucosa nasal, o resto é absorvido a partir do TGI, resultando numa BD apenas de 14% (verificada nas formulações orais de sumatriptano) (114). O pico de absorção inicial é mais pronunciado na administração IN através do novo dispositivo de entrega bidirecional, garantindo assim uma taxa de absorção mais rápida e uma maior extensão de absorção nasal (30%), e portanto, menor absorção GI (114). Ainda assim, parte da absorção dá-se no TGI verificando-se então um pico de absorção rápido inicial que corresponde à absorção nasal e posteriormente uma fase de absorção GI o que pode também ser uma combinação favorável, um início precoce com efeito prolongado (105). Este dispositivo, permite uma entrega direcionada à zona posterior ao septo nasal, a cima já referida e que a maioria dos *sprays* convencionais não consegue, daí induzir um perfil PD semelhante à administração SC, visível por EEG (105).

Um novo estudo, com o mesmo dispositivo de entrega de sumatriptano em pó, desenvolvido pela OptiNose, efetuado por Mohammad Obaidi *et al.* e publicado em 2013 pretende completar e confirmar os dados e informações já adquiridos até então e comparou e avaliou o perfil PK da administração de 22 mg de sumatriptano através do dispositivo inovador (11 mg em cada narina), versus administração de 20 mg de sumatriptano em solução IN com um *spray* convencional, um comprimido oral de 100 mg, e uma injeção SC de 6 mg de sumatriptano. Nesse estudo os autores concluíram o mesmo que no anterior em relação ao sistema de entrega inovador, quer em relação à eficácia e rapidez na absorção, quer em relação à segurança relativamente às outras vias, observando-se um pico inicial de absorção maior do que na administração IN com *spray* convencional, que vai exercer o efeito no seu local de ação no cérebro mais cedo (106), e uma absorção mais rápida do que em qualquer administração com um *spray* convencional ou administração por via oral.

Quando comparada a administração de sumatriptano IN através de um *spray* convencional com a administração através do dispositivo inovador pode constatar-se que a  $C_{m\acute{a}x}$  obtida com a administração pelo segundo método é maior (Figura 22A), verificando-se também um aumento abrupto na área sob a curva da administração IN através do dispositivo inovador, calculada até 15 e 30 min após administração.

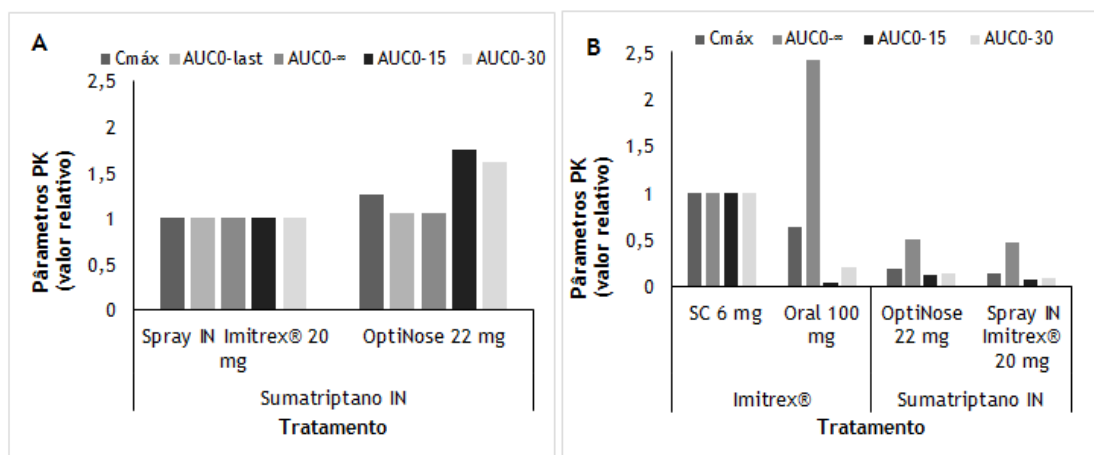


Figura 22 - Gráficos representativo da variação relativa dos parâmetros PK à administração IN Imitrex® da administração IN através do dispositivo da OptiNose comparativamente a outras vias de administração e ao ao Imitrex® (SC, oral e IV). Gráficos elaborados com base nos resultados publicados (106). A- Gráfico representativo da variação, relativa à administração IN Imitrex® (controlo) dos parâmetros PK da administração IN através do dispositivo da OptiNose. B- Gráfico representativo da variação relativa ao Imitrex® SC (controlo) dos parâmetros PK da administração de sumatriptano oral e IN através do dispositivo da OptiNose e Imitrex®. As doses administradas foram 20 mg IN de Imitrex®, 22 mg IN através do dispositivo da OptiNose, 6 mg de Imitrex® SC e 100 mg via oral (comprimido). Cmáx - concentração máxima atingida pós-dose; AUC<sub>0-∞</sub> - área sob a curva desde o momento da administração ao infinito; AUC<sub>0-15</sub> - área sob a curva até 15 min pós-dose; e AUC<sub>0-30</sub> - área sob a curva até 30 min pós-dose;

Comparando as administrações IN com os dois dispositivos com a administração de 6 mg de sumatriptano SC e 100 mg em comprimidos, verificam-se Cmáx menores do que as obtidas tanto na administração oral, como na SC (Figura 22B). No entanto a área sob a curva calculada até 15 min pós-dose em ambas as administrações IN (20 e 22 mg), mostrou-se superior à obtida pela toma via oral de comprimidos de 100 mg, o que nos permite concluir que a quantidade de fármaco absorvido e presente no plasma 15 minutos após administração é mais elevada nas administrações IN.

Comparativamente com a administração SC, e oral, a administração IN, embora com uma dosagem superior de fármaco, mostra uma exposição sistémica menor, logo menores efeitos adversos sistémicos, o que é bastante motivador, desde que as concentrações plasmáticas obtidas sejam suficientes para atingir um efeito terapêutico satisfatório. Por fim, a 28 de janeiro de 2016 a FDA aprova ONZETRA™ Xsail™ formulação de administração IN de 11 mg de sumatriptano em pó, anteriormente conhecida como AVP-825, administrado pelo dispositivo Xsail™ *Breath Powered*, para o tratamento agudo de enxaqueca com ou sem aura, em adultos, que corresponde à tecnologia desenvolvida pela optiNose licenciada à Avanir Pharmaceuticals (115). A aprovação do ONZETRA Xsail é baseada em dados clínicos de fase II e fase III, (já referidos anteriormente) em mais de 300 doentes. A dose recomendada de Onzetra Xsail é de 22 mg, administrada por 2 vezes, 11 mg em cada narina, com um máximo de duas doses num

período de 24 h. Alteração do paladar, desconforto nasal, rinorreia, e rinite, foram os principais efeitos adversos associados (116).

Um outro assunto de interesse e desafiante na investigação clínica a este nível, prende-se com o facto de crises agudas de enxaqueca em crianças e adolescentes serem comuns e o seu tratamento ainda está aquém das expectativas, daí que recentemente haja estudos com formulações de sumatriptano no sentido de avaliar a sua segurança e eficácia nesta população. Goldaman *et al.* publicaram em 2015 um estudo com sumatriptano IN e afirmaram-no como sendo uma opção segura e eficaz para crianças e adolescentes (107). Atualmente, a dose recomendada é de 20 mg para crianças que pesam mais de 40 kg e 10 mg para crianças que pesam entre 20 e 39 kg. No entanto devem ser efetuados mais estudos com um maior número de pessoas (apenas 14 participaram no estudo) para superar o tamanho reduzido desta amostra (107).

Não há de momento quaisquer estudos clínicos a decorrer com formulação de sumatriptano para administração IN.

#### 4.3.2. Zolmitriptano

O zolmitriptano é um triptano de segunda geração desenvolvido para fornecer uma PK melhorada e otimizar a entrega por via do nervo olfativo e trigeminal para o cérebro (117). Após administração IN, este fármaco tem uma rápida absorção e um início de ação mais rápido do que a administração por via oral, no entanto isto verifica-se apenas inicialmente, pois algum tempo após administração os parâmetros PK, como o tempo de meia-vida, BD e o benefício terapêutico mostrou-se semelhante na administração de formulações IN e orais (117-119).

O *Spray* nasal de zolmitriptano atualmente utilizado é ZOMIG®, tamponado a pH 5,0, ao qual foi concedida a autorização europeia a 03 de outubro de 2002, renovada a 30 de novembro de 2006 e aprovado nos EUA pela FDA em setembro de 2003 para o tratamento agudo das crises de enxaqueca, com ou sem aura, em adultos. O dispositivo de administração destina-se apenas a uma única utilização (124,125). Esta formulação de Zolmitriptano mostrou em ensaios clínicos alívio da dor em 15 min e o efeito máximo em 2-4 h e passadas 2 h da administração, 69% dos doentes aos quais lhe foi administrada uma dose de 5 mg, apresentava dor moderada a grave, leve, ou então nenhuma e 36 % verificou-se estar já sem enxaqueca (120,121). A 16 de junho de 2015 a FDA aprovou o *Spray* nasal ZOMIG® 5 mg para o tratamento de crises agudas de enxaqueca em doentes pediátricos com 12 anos ou mais, passando assim a ser o primeiro medicamento administrado por via IN aprovado para doentes pediátricos, sendo a dose inicial recomendado para esta população de 2,5 mg de ZOMIG® (120).

Sendo uma solução tampão simples com potencial espaço para melhorias, há um interesse crescente no desenvolvimento de novas formulações para administração IN seguras e eficazes, e que produzam efeitos terapêuticos no cérebro rapidamente. Nesse sentido várias estratégias

têm sido desenvolvidas para melhorar a entrega do fármaco no cérebro, como adição de promotores de absorção, constituintes com propriedades mucoadesivas, ou preparação de formulações com sistemas micro- ou nanométricos, ainda que sejam apenas estudos pré-clínicos(102,122-124).

## 5. Conclusão

A utilização da via IN para administração de fármacos de ação central é relativamente recente, sendo que, entre as classes de fármacos escolhidas para discutir neste trabalho, o IMITREX® 5 e 20 MG, formulação de administração IN de sumatriptano, foi o primeiro a ter a comercialização autorizada pela FDA, em 1992.

Os novos estudos clínicos, efetuados após aprovação, surgem maioritariamente no sentido de estabelecer a PK, eficácia e segurança na administração dos produtos em populações específicas (pediatria e idosos), ou para utilização em outra indicação para a qual o produto ainda não tenha sido aprovado.

As formulações inovadoras que têm chegado à fase de ensaios clínicos incluem formulações em pó, introdução de promotores de absorção, substâncias poliméricas com propriedades mucoadesivas que aumentem o tempo de permanência na mucosa nasal, utilização de agentes de solubilização (ciclodextrinas e co-solventes orgânicos) nas formulações e utilização de microtransportadores poliméricos.

A inovação não tem existido só na formulação, mas também nos dispositivos de administração IN. Inicialmente, concluiu-se que uma administração por gotas era menos eficiente do que uma administração por um pulverizador (*spray*) e posteriormente, com a constante inovação dos dispositivos, em janeiro de 2016 foi aprovado sistema inovador *Breath Powered bi-diretional*™ da OptiNose.

O maior sucesso destas formulações é obtido quando se verifica que o início do efeito é praticamente imediato. No entanto este sucesso, depende de um conjunto de vários fatores, não só relativos ao fármaco e à formulação, (como as características físico-químicas do fármaco de lipofilia, baixo PM, baixo grau de ionização, características e técnicas de formulação, tipo de dispositivo de entrega), como também ao próprio doente, como por exemplo, o estado da mucosa nasal (íntegro ou com lesões), o facto de estar ou não a fazer tratamento com vasoconstritores, como a oximetazolina, que faz com que a absorção seja bem mais lenta. Também se verificou que a formulação de diazepam IN, PLUMIAZ™, promove uma menor absorção de diazepam na mucosa nasal de pessoas com epilepsia em comparação com voluntários saudáveis.

Com o propósito de se obter uma absorção controlada, com menor exposição sistêmica ao fármaco, surgiu o sistema PecSys®. Para conseguir o controle dos níveis plasmáticos, no sentido de obter um efeito terapêutico para cada fármaco, consistente, e que resulte na resolução do problema de saúde, chegou-se a estratégias como: administrar sucessivamente pequenas doses, com 10 a 15 min de intervalo até se atingirem concentrações terapêuticas. Isto deveu-se a se ter verificado que ao administrar a mesma dose, mas repartida em dosagens mais baixas, com intervalos de 10 min, se atingem  $C_{\text{máx}}$  maiores, num menor espaço de tempo, comparativamente à administração de dose única. Juntar quitosano ou pectina às formulações, mostrou aumentar o tempo de permanência do medicamento na mucosa nasal e prolongou a sua absorção de fármaco.



## Bibliografia

1. Grassin-delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-laye S, Couderc L, et al. Pharmacology & Therapeutics Intranasal drug delivery : An efficient and non-invasive route for systemic administration Focus on opioids. *Pharmacol Ther.* Elsevier Inc.; 2012;134(3):366-79.
2. Veldhorst-janssen NML, Fiddelaers AAA, Kuy PM Van Der, Kessels AGH, Theunissen HMS, Hulst RRWJ Van Der, et al. Pharmacokinetics, Analgesic Effect, and Tolerability of a Single Preprocedural Dose of Intranasal Fentanyl in Patients Undergoing Drain Removal After Breast Reduction or Augmentation Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Ther.* Excerpta Medica Inc.; 2010;32(7):1427-36.
3. Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nose-to-Brain Delivery: Investigation of the Transport of Nanoparticles with Different Surface Characteristics and Sizes in Excised Porcine Olfactory Epithelium. *Mol Pharm.* 2015;
4. Hansen MS, Dahl JB. Limited evidence for intranasal fentanyl in the emergency department and the prehospital setting - a systematic review. *Dan Med J.* 2013;(January):1-6.
5. D. Hoekman, John JYHR. Enhanced Analgesic Responses After Preferential Delivery of Morphine and Fentanyl to the Olfactory Epithelium in Rats. *Anesth Analg.* 2011;113(3):641-51.
6. D HOEKMAN, JOHN , SRIVASTAVA, PRAMOD , and J Y HO R. Aerosol Stable Peptide-Coated Liposome Nanoparticles: A Proof-of-Concept Study with Opioid Fentanyl in Enhancing Analgesic Effects and Reducing Plasma Drug Exposure. *J Pharm Sci.* 2014;103(8):206-21.
7. Veldhorst-janssen NML, Fiddelaers AAA, Kuy PM Van Der, Neef C, Marcus MAE. A Review of the Clinical Pharmacokinetics of Opioids , Benzodiazepines , and Antimigraine Drugs Delivered Intranasally. *Clin Ther.* Excerpta Medica Inc.; 2009;31(12):2954-87.
8. Touitou E, Illum L. Nasal drug delivery. *Drug Deliv Transl Res.* 2012;3:1-3.
9. Illum L. Nasal drug delivery – Recent developments and future prospects. *J Control Release.* Elsevier B.V.; 2012;161(2):254-63.
10. Expanding Therapeutic Applications to Drive the US Intranasal Drug Delivery Market , According to New Report by Global Industry Analysts , Inc . GIA announces the release of a comprehensive US market report on Intranasal Drug Delivery. 2012;2-4.
11. Illum L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? *Pharm Pharmacol.* 2003;(Illum 2003):3-17.

12. Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Intranasal Drug Delivery : How , Why and What for? *J Pharm Pharm Sc.* 2009;12(3):288-311.
13. Seeley, Rod R., Stephens Trent D TP. Aparelho respiratório. In: Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (Ed.) *Anatomia e Fisiologia.* 6ª ed. Loures, Lusociência - Edições Técnicas e Científicas L, editor. 2003. 826-828 p.
14. Castile J, Cheng Y, Simmons B, Perelman M, Smith A, Watts P. Development of in vitro models to demonstrate the ability of PecSys® , an in situ nasal gelling technology , to reduce nasal run-off and drip. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(May 2012):816-24.
15. Corli O, Roberto A. Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: a review article. *Ed MINERVA MEDICA.* 2014;80(10):1123-34.
16. Borland M, Milsom S, Esson A. Equivalency of two concentrations of fentanyl administered by the intranasal route for acute analgesia in children in a paediatric emergency department : A randomized controlled trial. *Pediatr Emerg Med.* 2011;23:202-8.
17. Illum L, Ph BS, Sc D. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci.* 2000;11:1-18.
18. SlidePlayer. Órgãos dos sentidos. [Consultado a 2016 07 26 ] Disponível em: <http://slideplayer.com.br/slide/1784953/>
19. Histologia do Aparelho respiratório. [Consultado a 2016 07 26] Disponível em: [Internet]. Available from: <http://www.daysedesign.com.br/histologiaembriologia/?p=7>
20. Sistema sensorial. [Consultado a: 2016 07 26] Disponível em: <http://paradoxata.blogspot.pt/2010/09/olfato.html>
21. Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs. *J Am Soc Exp Neurother.* 2005;2(October):541-53.
22. Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PH, Quay SC. Intranasal delivery : Physicochemical and therapeutic aspects. *Int J Pharm.* 2007;337:1-24.
23. Haschke M, Suter K, Hofmann S, Witschi R, Fröhlich J, Imanidis G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. *Br J Clin Pharmacology.* 2010;607-16.
24. Cho H, Balakrishnan P, Shim W, Chung S, Shim C, Kim D. Characterization and in vitro evaluation of freeze-dried microparticles composed of granisetron - cyclodextrin complex and carboxymethylcellulose for intranasal delivery. *Int J Pharm.* Elsevier B.V.; 2010;400(1-2):59-65.

25. Amidi M, Mastrobattista E, Jiskoot W, Hennink WE. Chitosan-based delivery systems for protein therapeutics and antigens. *Adv Drug Deliv Rev*. Elsevier B.V.; 2010;62(1):59-82.
26. Kundoor V, Dalby RN. Effect of Formulation- and Administration-Related Variables on Deposition Pattern of Nasal Spray Pumps Evaluated Using a Nasal Cast. *Pharm Res*. 2011;1895-904.
27. Drug Bank [ Consulta a : 2016 07 23] Disponivel em: <http://www.drugbank.ca/>
28. Ivaturi VD, Riss JR, Kriel RL, Siegel RA, Cloyd JC. Bioavailability and tolerability of intranasal diazepam in healthy adult volunteers. *Epilepsy Res*. 2009;120-6.
29. US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. 4.11. Estimation Program Interface (EPI) Suite. 4.11. Nov, 2012. [Consultado a 2016 08 22] Disponivel em: 2012. <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm>
30. US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. 4.11. [consultado a 2016 08 22] Disponivel em: 2012. <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm>
31. Product Block. Zolmitriptano. [Consultado a 2016 08 29] Disponivel em: <https://www.scbt.com/pt/datasheet-220415-zolmitriptan.html>
32. Dale O, Hjortkjaer R KE. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:759-70.
33. Moksnes K, Fredheim OM KP et al. Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: is there a significant arterio-venous difference? *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:497-502.
34. Foster D, Upton R CL et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery. [Abs.]. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1380-7.
35. Chrstrup LL, Foster D PL et al. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clin Ther*. 2008;30:469-81.
36. Perelman, Michael, Knight A. A pharmacokinetic assessment of an alternate titration strategy for fentanyl pectin nasal spray. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(12):942-7.
37. Murphy A, Sullivan OR, Wakai A, Ts G, Mj B, Cronin J, et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(10).

38. Perelman, Michael, Fisher Anthony N., Smith Alan KA. Impact of allergic rhinitis and its treatment on the pharmacokinetics of nasally administered fentanyl. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51:349-56.
39. Nielsen BN, Friis SM, Rømsing J, Schmiegelow K, Anderson BJ. Intranasal sufentanil / ketamine analgesia in children. *Pediatr Anesth.* 2014;24:170-80.
40. Kaasa S, Moksnes K, Nolte T, Lefebvre-Kuntz D, Popper L KH. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. [Abs.]. *J Opioid Manag.* 2010;
41. Nave R, Connolly SM, Popper L, Lahu G SH. Single-dose and multi-dose delivery systems for intranasal fentanyl spray are bioequivalent as demonstrated in a replicate pharmacokinetic study. [Abs.]. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 50(10):751-9.
42. Nave Ruediger, Schmitt Holger and PL. Faster absorption and higher systemic bioavailability of intranasal fentanyl spray compared to oral transmucosal fentanyl citrate in healthy subjects. *Drug Deliv.* 2013;20(5):216-223.
43. Takeda Pharmaceuticals International AG. Nycomed's Instanyl® (fentanyl) single-dose nasal spray receives European approval. 2011. [Consultado a: 2016 08 22]. Disponível em: <http://www.tpi.takeda.com/media/news-releases/2011/instanyl-receives-european-approval/>
44. Christrup LL, Foster D, Popper LD, Troen T, Upton R. Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability of Fentanyl Following Intranasal Versus Intravenous Administration in Adults Undergoing Third-Molar Extraction: A Randomized, . 2008;30(3).
45. A. Fisher, M. Watling AS and AK. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100 - 800 µg in healthy volunteers. *J Pain.* 2009;
46. A. Fisher, M. Watling AS and AK. Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan and chitosan-ploxamer 188. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(2):138-45.
47. Chen C, Bujanover S GA. Effect of dosing interval on pharmacokinetics of fentanyl pectin nasal spray from a crossover study. *J Opioid Manag.* 2015;11(2):139-46.
48. Striebel HW, Wessel A RA. Intranasal fentanyl for breakthrough cancer pain. A pilot study. [Abs.]. 1993;7(3):174-7.
49. Lim SC, Paech MJ, Sunderland VB E, Al. Pharmacokinetics of nasal fentanyl. *J Res Pharm Pract.* 2003;33:59-63.

50. Striebel HW, Krämer J LI, Al. E. Farmakokinetische Studie zur intranasalen Gabe von Fentanyl. Der Schmerz. 1993;7:122-5.
51. EMA- European Medicines Agency. Relatório Público de Avaliação Europeu (RPAE) relativo ao INSTANYL®. 2014. [Consultado a 2016 08 28]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000959/human\\_med\\_000838.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000959/human_med_000838.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
52. EMA- European Medicines Agency. Evolução médica para uso humano. Relatório de avaliação do INSTANYL®. 2009.
53. RCM - Resumo das características do medicamento. Instanyl. :1-107.
54. Wikimedia. [Consultado a 2016 08 26] Disponível em: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0d/PecFent\\_usage.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0d/PecFent_usage.png)
55. Archimedes Pharma Announces Ground Breaking Phase III Data Showing NasalFent To Be Superior To The Standard Of Care For Breakthrough Cancer Pain. [Consultado a :2016 08 22] Disponível em: [http://www.science20.com/newswire/archimedes\\_pharma\\_announces\\_ground\\_breaking\\_phase\\_iii\\_data\\_showing\\_nasalfent\\_be\\_superior\\_standard\\_care\\_breakthrough\\_can](http://www.science20.com/newswire/archimedes_pharma_announces_ground_breaking_phase_iii_data_showing_nasalfent_be_superior_standard_care_breakthrough_can)
56. RCM - Resumo das características do medicamento PecFent®.
57. PR Newswire a cision company. FDA Approves Lazanda® - First Fentanyl Nasal Spray - for the Management of Breakthrough Pain in Cancer Patients. [Consultado a 2016 08 23]. Disponível em: <http://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-lazanda---first-fentanyl-nasal-spray---for-the-management-of-breakthrough-pain-in-cancer-patients-124814499.html>
58. Lazanda (Fentanyl) Nasal Spray CII. 2011;
59. PRNewsire. Depomed Announces Acquisition Of Lazanda® (fentanyl) Nasal Spray From Archimedes Pharma Limited. 2013. [Consultado a 2016 09 3] Disponível em: <http://www.prnewswire.com/news-releases/depomed-announces-acquisition-of-lazanda-fentanyl-nasal-spray-from-archimedes-pharma-limited-217434751.html>
60. Nycomed: A Takeda Company. Clinical Trial Results Disclosure Synopsis. 2012.
61. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N TD. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. [ABS]. Pain. 2010;151(3):617-24.
62. ClinicalTrials.gov. Nasal Fentanyl for Chronic Cancer Pain (NFCP-2). [consultado a :2016 08 23] Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01906073?term=An+Open+Label,+Cross-over,+Randomized+Controlled+Multicenter+Phase+III+Study+Comparing+Standard+Oral+SR-morphine+by+the+Clock+Medications+With+Self-controlled+Nasal+Fentanyl+for+Chronic+Cancer+Pain+>

63. ClinicalTrials.Gov. Combination of Nitrous Oxide 70% With Fentanyl Intranasal for Procedural Analgosedation in Children: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Monocentric Study. [Consultado a 2016 08 23]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02533908?term=Combination+of+Nitrous+Oxide+70%25+With+Fentanyl+Intranasal+for+Procedural+Analgosedation+in+Children%3A+A+Prospective%2C+Randomized%2C+Double-blind%2C+Placebo-controlled%2C+Monocentric+Study&rank=1>

64. ClinicalTrials.gov. Ketorolac Sublingual vs. Fentanyl Intranasal in Pain Control for Bilateral Myringotomy and Tubes (BMT) Placement in Children. [Consultado a 2016 8 23]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653742?term=Prospective,+Randomized,+Allocation-Concealed,+Blinded+Study+Designed+to+Compare+Ketorolac+Sublingual+and+Fentanyl+Intranasal+in+Pain+Control+for+Bilateral+Myringotomy&rank=1>

65. ClinicalTrials.gov. Effectiveness of Intranasal Versus Intravenous Fentanyl in Preterm and Term Newborns for Pain Prevention. [Consultado a: 2016 08 23] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125201?term=Effectiveness+of+Intranasal+Versus+Intravenous+Fentanyl+in+Preterm+and+Term+Newborns+for+Pain+Prevention&rank=1>

66. ClinicalTrials.gov. Intranasal Fentanyl in Treatment of Labour Pain - Efficacy and Safety. [Consultado a: 2016 08 23]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02571179?term=Intranasal+Fentanyl+in+Treatment+of+Labour+Pain+-+Efficacy+and+Safety&rank=1>

67. ClinicalTrials.gov. Safety of Intranasal Fentanyl (PecFent®) in the Treatment of Procedural Pain in the Elderly With or Without Background Treatment. [Consultado a: 2016 08 23] Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02298582?term=Safety+of+Intranasal+Fentanyl+\(PecFent®\)+in+the+Treatment+of+Procedural+Pain+in+the+Elderly+With+or+Without+Background+Treatment.&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02298582?term=Safety+of+Intranasal+Fentanyl+(PecFent®)+in+the+Treatment+of+Procedural+Pain+in+the+Elderly+With+or+Without+Background+Treatment.&rank=1)

68. ClinicalTrials.gov. Intranasal Fentanyl for Management of Pain Associated With Cystoscopic Procedures. [Consultado a 2016 08 23]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756651?term=A+Prospective+Study+Comparing+the+Efficacy+and+Safety+of+100+mcg+and+200+mcg+of+Intranasal+Fentanyl+Pectin+Spray+as+an+Analgesic+in+Adult+Males+Undergoing+Outpatient+Cystoscopic+Procedures&rank=1>

69. Lundeberg S, Roelofse JA. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Pediatr Anesth*. 2011;21(5):274-9.
70. Tateishi T, Krivoruk Y UY et al. Identification of human liver cytochrome P- 450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg*. 1996;82:167-172.
71. Anderson BJ MG. Scaling for size: some implications for paediatric anaesthesia dosing. *Paediatr Anaesth*. 2002;12:205- 219.
72. Mukherjee A, Dombi T WB et al. Population pharmacokinetics of sildenafil in term neonates: evidence of rapid maturation of metabolic clearance in the early postnatal period. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:56-63.
73. Meistelman C, Benhamou D BJ et al. Effects of age on plasma protein binding of sufentanil. *Anesthesiology*. 1990;72:470- 473.
74. Teleflex. MAD Nasal™ Intranasal Mucosal Atomization Device. [Consultado a 2016 08 24] Disponível em: [http://www.teleflex.com/usa/product-areas/anesthesia/atomization/mad-nasal-device/?language\\_id=1](http://www.teleflex.com/usa/product-areas/anesthesia/atomization/mad-nasal-device/?language_id=1)
75. Go MEdical Industries Pty Ltd. Nasal Spray PCA. [Consultado a 2016 08 24] Disponível em: <http://www.gomedical.com.au/products/patient-controlled-anaesthesias-pca/nasal-spray>
76. Steenblik J, Goodman M, Davis V, Gee C, Hopkins CL, Stephen R MT. Intranasal sufentanil for the treatment of acute pain in a winter resort clinic. [Abs.]. *J Emerg Med*. 2012;30(9):1817-21.
77. Stoker D, Reber K, Carr D, Ernst C, Gawarecki D, Hamilton D, et al. Rylomine™ ( intranasal morphine ), a non-invasive alternative to injectable morphine : Characterization of analgesic properties and side effects in moderate-to-severe postsurgical pain. *Javelin Pharm*. 2006;75.
78. Stoker DG, Reber KR, Waltzman LS, Ernst C, Hamilton D, Gawarecki D, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Morphine-Chitosan Nasal Solution in Patients with Moderate to Severe Pain Following Orthopedic Surgery. *Pain Med*. 2008;9(1).
79. FDA - Food and Drug Administration. FDANews. Javelin Pharmaceuticals Announces Rylomine Phase III Trial Results. Consultado a 2016 08 26 Disponível em: <http://www.fdanews.com/articles/94850-javelin-pharmaceuticals-announces-rylomine-phase-iii-trial-results>
80. Hardmeier M, Zimmermann R, Rüegg S, Pflüger M, Deuster S, Suter K, et al. Intranasal Midazolam : Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Assessed by Quantitative EEG in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. Nature Publishing Group; 2012;91(5):856-62.

81. Agarwal SK, Kriel RL, Brundage RC, Ivaturi VD, Cloyd JC. A pilot study assessing the bioavailability and pharmacokinetics of diazepam after intranasal and intravenous administration in healthy volunteers. *Epilepsy Res. Elsevier B.V.*; 2013;105(3):362-7.
82. Anderson M, Tambe P, Sammons H, Mulla H, Cole R, Choonara I. Pharmacokinetics of buccal and intranasal lorazepam in healthy adult volunteers. 2011;155-9.
83. Ivaturi V, Kriel R, Brundage R, Loewen G, Mansbach H, Cloyd J. Bioavailability of Intranasal vs Rectal Diazepam. *Epilepsy Res. Elsevier B.V.*; 2012;103(2-3):254-61.
84. Hou, H., Siegel RA. Enhanced permeation of diazepam through artificial membranes from supersaturated solutions. [Abs.]. *J Pharm Sci.* 2006;95:896–905.
85. Henney HR, Sperling MR, Rabinowicz AL, Bream G, Carrazana EJ, Street W. Assessment of pharmacokinetics and tolerability of intranasal diazepam relative to rectal gel in healthy adults. *Epilepsy Res. Elsevier B.V.*; 2014;108(7):1204-11.
86. Veldhorst-janssen NML, Fiddelers AAA, Kuy PM Van Der, Theunissen HMS, Krom MCTFM De, Neef C, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Nasal Versus Intravenous Midazolam in Healthy Dutch Volunteers : A Crossover Pilot Study. *Clin Pharmacol Ther. Elsevier Inc.*; 2011;33(12):2022-8.
87. Wermeling DP, Miller JL, Archer SM, Manaligod JM RA. Bioavailability and pharmacokinetics of lorazepam after intranasal, intravenous, and intramuscular administration. *J Clin Pharm.* 2001;41:1225-1231.
88. Ahmad S, Ellis JC, Kamwendo H ME. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open, randomized trial. *Lancet.* 2006;367:1591-1597.
89. Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, Kalra V. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children : A randomized open-label study. 2011;52(4):788-93.
90. Chicella M, Jansen P, Parthiban A, Marlowe KF, Bencsath FA, Krueger KP BR. Propyleneglycol accumulation associated with continuous infusion of lorazepam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med.* 2002;30:2752-2756.
91. Cloyd J. Pharmacologic considerations in the treatment of repetitive or prolonged seizures. *J Child Neurol.* 2007;22:475–525.
92. Baldwa NM, Padvi A V, Dave NM, Garasia MB. Atomised intranasal midazolam spray as premedication in pediatric patients : comparison between two doses. 2012;346-50.

93. Milligan, N., Dhillon, S., Oxley, J., Richens, A. Absorption of diazepam from the rectum and its effect on interictal spikes in the EEG. *Epilepsia*. 1982;23:323-31.
94. Sperling MR, Haas KF, Krauss G, Eddeine HS, Herbert R, Iii H, et al. Dosing feasibility and tolerability of intranasal diazepam in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(10):1544-50.
95. Acorda Therapeutics, Inc. [Consultado a 2016 09 8] Disponível em: <http://ir.acorda.com/investors/investor-news/investor-news-details/2016/Acorda-to-Discontinue-Development-of-PLUMIAZ-for-Treatment-of-Epilepsy-Seizure-Clusters/default.aspx>
96. Wermeling DP, Record KA, Archer SM RA. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study, in healthy volunteers, of a rapidly absorbed intranasal midazolam formulation. [Abs]. *Epilepsy Res*. 2008;83(2-3):124-32.
97. Kuki I, Kawawaki H, Inoue T, Nukui M, Kimura S, Okazaki S, Tomiwa K, Ishikawa J, Togawa M SM. Study of an efficacy and a pharmacokinetics of intranasal midazolam for status epilepticus on childhood epilepsy. *No To Hattatsu*. 2010;42(1):34-6.
98. Haan G De, Geest P Van Der, Doelman G, Bertram E, Edelbroek P. BRIEF COMMUNICATION A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia*. 2010;51(3):478-82.
99. ClinicalTrials.gov. Intranasal Midazolam in Children as a Pre-Operative Sedative - Part 2. [Consultado a: 2016 08 28] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02356705?term=midazolam+intranasal&rank=10>
100. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of USL261 (Intranasal Midazolam) in Patients With Seizure Clusters (ARTEMIS1). [Consultado a 2016 08 28] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01390220?term=Safety+and+Efficacy+of+Intra+nasal+Midazolam+%28USL261%29+in+the+Outpatient+Treatment+of+Subjects+With+Seizure+Clusters&rank=1>
101. PRNewswire. Data Published In *Epilepsia* Shows USL261 (Intranasal Midazolam) Demonstrated A Promising Pharmacokinetic Profile, Including Increased Relative Bioavailability, When Compared With Injectable Midazolam Administered Intranasally [Consultado a 2016 08 28 ]. Disponível em: <http://www.prnewswire.com/news-releases/data-published-in-epilepsia-shows-usl261-intranasal-midazolam-demonstrated-a-promising-pharmacokinetic-profile-including-increased-relative-bioavailability-when-compared-with-injectable-midazolam-administered-intran>

102. Gavini E, Rasso G, Ferraro L, Beggiato S, Alhalaweh A, Velaga S, et al. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Influence of polymeric microcarriers on the in vivo intranasal uptake of an anti-migraine drug for brain targeting. Eur J Pharm Biopharm. Elsevier B.V.; 2013;83(2):174-83.
103. INFOMED - Base de dados de medicamentos. Consultado a 2016 08 29 Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
104. EMA - European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products. [Consultado a: 2016 09 25 ]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/12/WC500198360.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500198360.pdf)
105. Luthringer R, Djupesland PG, Sheldrake CD, Flint A, Boeijinga P, Danjou P. Rapid absorption of sumatriptan powder and effects on glyceryl trinitrate model of headache following intranasal delivery using a novel bi-directional device. Pharm Pharmacol. 2009;1219-28.
106. Obaidi M, Offman E, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, Mahmoud RA. Improved Pharmacokinetics of Sumatriptan With Breath Powered™ Nasal Delivery of Sumatriptan Powder. Am Headache Soc. 2013;53:1323-33.
107. Goldman, Ran, Meckler GD. Child Health Update Intranasal sumatriptan for migraine in children. Child Heal Updat. 2015;61:435-7.
108. INDICATIONS AND USAGE IMITREX® Nasal Spray. 2013;1-25.
109. RCM - Resumo das Características do medicamento. Imigran 10 e 20 mg/0.1 ml. 2010;
110. EMA - European Medicine Agency. Public assessment Report EU worksharing project paediatric data Imigran®. Sumatriptan. 2006;(August):1-27.
111. Djupesland PG et al. Breath actuated device improves delivery to target sites beyond the nasal valve. Laryngoscope. 2006;116:466-472.
112. OPTinose. Powder Delivery Device. [Consultado a 2016 08 30] Disponível em: <http://www.optinose.com/optinose-platform/powder-delivery-device>
113. Tfelt-Hansen PC. Does sumatriptan cross the blood-brain barrier in animals and man? J Headache Pain. 2010;11(1):5-12.
114. Fuseau E et al. Clinical pharmacokinetics of intranasal sumatriptan. Clin Pharmacokinet. Clin Pharmacokinet. 2002;41:801-811.

115. Avanir Pharmaceuticals. Avanir Pharmaceuticals Announces FDA Approval of ONZETRA™ Xsail™ (AVP-825) for the Acute Treatment of Migraine in Adults. Consultado a 2016 08 30 Disponível em: <http://www.avanir.com/press/avanir-pharmaceuticals-announces-fda-approval-onzetra%E2%84%A2-xsail%E2%84%A2-avp-825-acute-treatment-migraine>
116. Drugs.com. Onzetra Xsail Approval History. [Consultado a: 2016 08 30 ] Disponível em: <https://www.drugs.com/history/onzetra-xsail.html>
117. Goadsby PJ, Yates R. Views and Perspectives Zolmitriptan Intranasal : A Review of the Pharmacokinetics and Clinical Efficacy. Am Headache Soc. 2006;138-49.
118. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ SF. Intranasal medications for the treatment of migraine and cluster headache. [Abs.]. CNS Drugs. 2004;18(10):671-85.
119. Yates R, Nairn K. Preliminary Studies of the Pharmacokinetics and Tolerability of Zolmitriptan Nasal Spray in Healthy Volunteers. J Clin Pharmacol. 2002;42:1237-43.
120. FDA - Food and Drug administration. FDA Approves ZOMIG ® ( zolmitriptan ) Nasal Spray for Migraine in Pediatric Patients ( Ages 12-17 ). Impax. 2015;1-5.
121. RCM - Resumo das Caraterísticas do Medicamento Zomig 5 e 2,5 mg/dose. 2010;
122. Vyas TK, Babbar AK, Sharma RK MA. Intranasal mucoadhesive microemulsions of zolmitriptan: preliminary studies on brain-targeting. J Drug Target. 2005;13(5):317-24.
123. Yu C, Gu P, Zhang W, Qi N, Cai C, He H TX. Preparation and evaluation of zolmitriptan submicron emulsion for rapid and effective nasal absorption in beagle dogs.[Abs.]. Drug Dev Ind Pharm. 2011;37(12):1509-16.
124. Yu C, Gu P, Zhang W, Cai C, He H TX. Evaluation of submicron emulsion as vehicles for rapid-onset intranasal delivery and improvement in brain targeting of zolmitriptan. [Abs.]. drug Deliv. 2011;18(8):578-85.
125. Aula de Anatomia©. 2001. [Consultado a 2016 23 07 ] Disponível em: <http://www.auladeanatomia.com/novosite/sistemas/sistema-nervoso/meninges-e-liquor/>