



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Revisão da aplicação clínica de benzodiazepinas pela via intranasal no tratamento da epilepsia**

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

**Dora Fátima Neves de Melo**

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

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Adriana Oliveira dos Santos  
Coorientadora: Mestre Patrícia Sofia Cabral Pires

**Covilhã, outubro de 2019**



# Agradecimentos

Com a conclusão desta etapa gostaria de agradecer a quem fez parte deste percurso e me apoiou durante estes 5 anos. Gostaria de começar pela minha família, sendo eles os meus pais, avó, tios e primos, que estiveram sempre do meu lado e me apoiaram em tudo o que necessitava e nunca me deixaram desistir dos meus sonhos e sempre me deram muita força e amor.

Á minha orientadora Prof. Dr.<sup>a</sup> Adriana Oliveira dos Santos e coorientadora Dr.<sup>a</sup> Patrícia Pires que estiveram sempre presentes neste processo e disponibilizaram-se para esclarecer qualquer dúvida que tivesse.

A toda a equipa da Farmácia Picoense, em especial à Dr.<sup>a</sup> Susana Vasconcelos e ao Dr. José Guilherme Janeiro que estiveram sempre prontos para esclarecer as questões que surgiam e para me auxiliar naquele que era um novo desafio para mim. A restante equipa esteve também presente para me auxiliar e ensinar tudo o que sabiam de forma a tornar-me uma melhor profissional.

Aos meus amigos, colegas de casa e colegas de curso pelas conversas, cafés e jantares, a vossa amizade foi muito importante e foram a minha segunda família, a família da Covilhã, pois durante estes 5 anos era mais da Covilhã do que dos Açores. Obrigado por todo o vosso apoio e pela vossa amizade e por sempre terem acreditado em mim e nunca terem permitido que desistisse dos meus objetivos.



# Resumo

Este trabalho encontra-se dividido em duas partes, sendo que o primeiro capítulo remete para o trabalho de investigação, que consistiu numa revisão bibliográfica acerca da administração de benzodiazepinas pela via intranasal no tratamento de crises epiléticas, e o segundo capítulo remete para o relatório do estágio, realizado em Farmácia Comunitária.

O primeiro capítulo, referente ao trabalho de investigação, é uma revisão bibliográfica dos ensaios clínicos com administração intranasal de benzodiazepinas para o tratamento de crises epiléticas. Entre 1989 e o presente ano foram encontrados um total de 44 ensaios clínicos, em que as benzodiazepinas em estudo foram o clonazepam, o lorazepam, o diazepam e o midazolam. Na análise efetuada, foi dada especial atenção às vantagens da via intranasal, comparativamente às outras vias de administração, e às estratégias de formulação, tendo-se procurado perceber quais os inconvenientes ou quais as formulações que se mostraram mais promissoras. No conjunto de ensaios revistos, a via nasal foi comparada com a via intravenosa, intramuscular, retal e bucal. A via intranasal oferece várias vantagens, como a fácil administração, a não invasividade e um rápido início de ação. Quanto às formulações, das várias estudadas é possível perceber que o uso de solventes orgânicos, como o propilenoglicol ou o glicofurol, puros ou em elevada percentagem, não é bem tolerado nesta via de administração. Quanto aos efeitos adversos, não se verificou a ocorrência de efeitos graves com as várias formulações, portanto estes efeitos não impediram o prosseguimento dos tratamentos. Existe uma formulação de diazepam bem tolerada e com resultados promissores, e outra que recentemente começou a ser comercializada nos Estados Unidos da América, o Nayzilam®, desenvolvido pela Proximagen, LLC, que consiste numa formulação de midazolam intranasal.

O segundo capítulo remete para o estágio realizado em Farmácia Comunitária, na Farmácia Picoense, entre o dia 21 de janeiro e 31 de maio de 2019, com um total de 800 horas, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Susana Vasconcelos. Foi possível realizar várias tarefas, desde o atendimento de utentes à receção de encomendas, bem como a gestão do receituário e a prestação de vários serviços farmacêuticos, como a medição da glicémia e do colesterol. Este estágio foi muito útil pois foi o primeiro contacto com a realidade da prática farmacêutica e permitiu-me consolidar os conhecimentos obtidos ao longo dos 5 anos de curso. Permitiu-me também entender o papel do farmacêutico comunitário na comunidade e o que ele representa para os utentes.

## Palavras-chave

Administração intranasal, benzodiazepinas, clonazepam, convulsões, diazepam, epilepsia, Farmácia Comunitária, lorazepam, midazolam.



# Abstract

This work is divided into two parts, being that the first chapter consists of the research in the scientific literature about the intranasal administration of benzodiazepines for the treatment of epileptic seizures, and the second chapter is the internship report in Community Pharmacy.

The first chapter, which is the research work, is a bibliographic review of clinical trials with intranasal administration of benzodiazepines for the treatment of epileptic seizures. Between 1989 and the present year, a total of 44 clinical trials were found, where the studied benzodiazepines were clonazepam, lorazepam, diazepam and midazolam. In the analysis that was carried out, special attention was given to the advantages of the intranasal route over other routes of administration, and the formulation strategies, where it was sought to understand what the drawbacks were or which preparations were the most promising. In the set of trials that were reviewed, the nasal route was compared to the intravenous, intramuscular, rectal and buccal routes. The intranasal route offers several advantages, such as an easy administration, noninvasiveness and a fast onset of action. As for the formulations, in several organic solvents were used, such as propylene glycol or glycofurool, pure or in high concentration, which was not well tolerated for this route of administration. As for adverse effects, there were no serious events reported, and hence they did not prevent the continuation of the treatment. There was a well-tolerated formulation of diazepam with promising results, and another that has recently entered the United States' market, Nayzilam®, developed by Proximagen, LLC, which contains intranasal midazolam.

The second chapter refers to the internship in Community Pharmacy that took place at Picoense Pharmacy, between January 21<sup>st</sup> and May 31<sup>st</sup> of 2019, with a total of 800 hours, under the supervision of Dr<sup>a</sup> Susana Vasconcelos. It was possible to perform various tasks, from customer service to order making, as well as prescription management and the provision of various pharmaceutical services, such as blood glucose and cholesterol measurement. This internship was very useful as it was the first contact with the reality of pharmaceutical practice and allowed me to consolidate the knowledge obtained over the 5 years of university course. It also made it possible to understand the role of the community pharmacist in the community and what it represents for patients.

## Keywords

Benzodiazepines, clonazepam, Community Pharmacy, diazepam, epilepsy, intranasal administration, lorazepam, midazolam, seizures.



# Índice

## Capítulo 1 - Revisão da aplicação clínica das benzodiazepinas no tratamento de crises epiléticas

1. Introdução .....	1
1.1 Epilepsia .....	2
1.2 Tratamento de crises epiléticas .....	3
1.2.1 Benzodiazepinas .....	4
1.2.1.1 Midazolam .....	4
1.2.1.2 Diazepam .....	5
1.2.1.3 Lorazepam .....	5
1.2.1.4 Clonazepam .....	5
1.3 Administração intranasal .....	5
1.4 Formulações .....	6
1.5 Dispositivos de administração .....	8
1.6 Fases dos ensaios clínicos .....	9
1.6.1 Fase 1 .....	9
1.6.2 Fase 2 .....	9
1.6.3 Fase 3 .....	9
1.6.4 Fase 4 .....	10
2. Objetivo .....	10
3. Materiais e métodos .....	10
4. Resultados e discussão .....	10
4.1 Clonazepam .....	13
4.2 Lorazepam .....	14
4.3 Diazepam .....	16
4.4 Midazolam .....	19
4.5. Análise Global .....	27
5. Conclusão .....	28
6. Referências .....	29

## Capítulo 2 - Farmácia Comunitária

1. Introdução .....	41
2. Espaço físico .....	41
2.1. Área de atendimento ao público .....	42
2.2 Área de receção de encomendas .....	42
2.3 Armazém .....	43
2.4 Gabinete de atendimento .....	43

2.5 Laboratório.....	43
3. Horário de funcionamento .....	44
4. Recursos humanos .....	44
5. Documentação científica e suporte informático .....	45
6. Aprovisionamento e armazenamento .....	45
6.1. Encomendas diárias.....	46
6.2. Encomendas instantâneas .....	47
6.3. Receção de encomendas.....	47
6.4. Devoluções .....	48
6.5. Armazenamento .....	49
6.6. Prazos de validade.....	50
6.7. Controlo da temperatura e humidade.....	50
7. Atendimento .....	50
7.1. Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) .....	51
7.1.1. Comparticipações .....	54
7.1.2. COMPAMID .....	55
7.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) .....	55
7.2.1 Cedência com indicação farmacêutica .....	55
7.2.2. Cedência em automedicação .....	56
7.3. Medicamentos sujeitos a receita especial (psicotrópicos e estupefacientes).....	57
7.4. Medicamentos manipulados .....	57
7.5 Preparações extemporâneas .....	59
7.6 Medicamentos de uso veterinário .....	59
7.7 Medicamentos homeopáticos .....	60
7.8 Serviços farmacêuticos.....	60
7.8.1 Pressão arterial .....	61
7.8.2 Glicémia.....	62
7.8.3 Colesterol e triglicéridos.....	63
8. Outros produtos de saúde.....	63
8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene .....	63
8.2. Fitoterapia e suplementos .....	64
8.3. Alimentação especial e dietética .....	65
8.4. Dispositivos médicos.....	66
9. Interação farmacêutico-utente-medicamento .....	67
10. Farmacovigilância.....	68
11. VALORMED.....	69
12. Contabilidade e gestão.....	69
12.1. Conferência do receituário .....	69
13. Conclusão.....	71
14. Referências.....	72

# Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Fármacos incluídos nos ensaios estudados.....	11
<b>Figura 2</b> - Distribuição das faixas etárias dos ensaios clínicos. ....	12
<b>Figura 3</b> - Evolução temporal do número de ensaios de medicamentos comerciais em uso experimental (UE) e dos ensaios de medicamentos inovadores (MI) por fármaco em administração intranasal.....	12
<b>Figura 4</b> - Número de ensaios clínicos por fase do ensaio - os ensaios encontram-se distribuídos pelas 4 fases de ensaios clínicos existentes (fase 1, 2, 3 e 4) consoante a classificação atribuída pelos autores dos ensaios.....	13



# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Ensaios clínicos relativos a medicamentos inovadores do fármaco clonazepam.....	14
<b>Tabela 2</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco lorazepam em voluntários saudáveis.....	14
<b>Tabela 3</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco lorazepam, em população pediátrica-e o uso experimental de preparações comerciais por via intranasal.....	15
<b>Tabela 4</b> - Ensaios clínicos de fase 1 (voluntários saudáveis) de medicamentos inovadores de diazepam por via intranasal, utilizando a via intravenosa como controlo. Em dois casos foram avaliadas concomitantemente outras benzodiazepinas por via intranasal.....	16
<b>Tabela 5</b> - Ensaios clínicos promovidos pela Acorda Therapeutics, Inc., durante o desenvolvimento do Plumiaz™.....	17
<b>Tabela 6</b> - Ensaios clínicos promovidos pela Neurelis, Inc durante o desenvolvimento do Valtoco™ (NRL-1).....	18
<b>Tabela 7</b> - Ensaios clínicos de medicamentos inovadores de diazepam intranasal cujo controlo foi a via retal (Diastat, fornecido pela Valeant Pharmaceuticals).....	19
<b>Tabela 8</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam (uso experimental de solução parentérica) por via intranasal, sem grupo de controlo.....	20
<b>Tabela 9</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam, com uso experimental de solução parentérica por via intranasal, cujo grupo controlo foi o diazepam por via intravenosa com uma dose de 0,2 mg/Kg.....	21
<b>Tabela 10</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo grupo controlo é a via retal e o medicamento é de uso experimental.....	22
<b>Tabela 11</b> - Ensaio clínico relativos ao fármaco midazolam cujo grupo controlo é a via bucal e o medicamento é de uso experimental.....	22
<b>Tabela 12</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo grupo controlo é o midazolam intravenoso em voluntários saudáveis com um medicamento inovador.....	23
<b>Tabela 13</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo objeto de estudo foi a formulação USL261 (medicamento experimental da Proximagen, LLC) em voluntários saudáveis.....	24

<b>Tabela 14</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo objeto de estudo foi a formulação USL261 (medicamento experimental da Proximagen, LLC), com a indicação terapêutica de convulsões agudas repetitivas e uma dose de 5,0 mg administrada pela via intranasal.....	25
<b>Tabela 15</b> - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo grupo controle é a via retal e o medicamento é inovador.....	26
<b>Tabela 16</b> - Valores de referência para a pressão arterial.....	61
<b>Tabela 17</b> - Valores de referência para a glicemia.....	62
<b>Tabela 18</b> - Valores de referência para o colesterol e triglicéridos.....	63

## Lista de Acrónimos

ADSE	Instituto de Proteção e Assistência na Doença
ANF	Associação Nacional de Farmácias
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
CNP	Código Nacional do Produto
COMPAMID	Complemento Para Aquisição de Medicamentos pelos Idosos
CTT	Correios de Portugal, S.A.
DCI	Denominação Comum Internacional
EEG	Eletroencefalograma
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GROQUIFAR	Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
PEG	Poliétilenoglicol
PRM	Problemas relacionados com os medicamentos
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
SAD-GNR	Divisão de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana
SAMS	Serviços de Assistência Médico Social
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SRS	Serviço Regional de Saúde
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C



# Capítulo 1 - Revisão da aplicação clínica das benzodiazepinas no tratamento de crises epiléticas

## 1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que atualmente cerca de 50 milhões de pessoas sofram de epilepsia, é, por isso, uma doença neurológica muito comum. No entanto, cerca de três quartos da população com epilepsia vive em países em desenvolvimento, não possuindo meios para receberem o tratamento apropriado <sup>(1)</sup>. As crises convulsivas agudas necessitam de ser controladas com o tratamento adequado, caso contrário podem progredir para o *status epilepticus*, que é a forma mais grave de epilepsia. Se estas crises forem de longa duração podem ter consequências patológicas, tais como a aspiração pulmonar, a hipertermia ou arritmias, e existe ainda a possibilidade de ocorrerem danos neuronais permanentes <sup>(2 - 4)</sup>.

Existem diferentes etiologias de crises epiléticas, como infeções do Sistema Nervoso Central (SNC), febre, hipoglicémia, hiponatrémia, traumatismo craniano, meningite e malária cerebral <sup>(5,6)</sup>. Existe ainda um outro tipo de crises, designadas de não epiléticas psicogénicas, nas quais não se verifica atividade excitatória anormal no cérebro, como se dá no caso das crises epiléticas. Neste caso o tratamento não é feito com medicamentos, sendo que para este tipo de crises o tratamento passa por acompanhamento psicológico, de forma a tentar evitar o desencadear de novas crises, que podem surgir, por exemplo, como consequência do *stress* ou da ansiedade <sup>(7 - 9)</sup>.

As benzodiazepinas são consideradas o tratamento de primeira linha de crises convulsivas agudas, devido ao seu rápido início de ação, eficácia e baixa incidência de efeitos adversos <sup>(10,11)</sup>. Dentro desta classe de fármacos, para além da via parentérica, está atualmente disponível nos EUA a via retal (Diasat<sup>®</sup>), desde 1997, para casos de convulsões repetitivas agudas para pacientes com 2 ou mais anos de idade <sup>(12,13)</sup>, e a via bucal na Europa (Buccolam<sup>®</sup>), desde 2011, para o tratamento de crises convulsivas agudas e prolongadas, para pacientes dos 3 meses aos 18 anos <sup>(14)</sup>. Ambas estas vias permitem que o doente receba o tratamento em casa, ao contrário da via intravenosa, que requer pessoal qualificado para a sua administração, sendo necessário recorrer ao hospital para receber o tratamento. O controlo das crises convulsivas em casa é uma vantagem para o doente na medida em que consegue-se controlar mais rapidamente a crise e evita-se que esta progrida para o estado de *status epilepticus*.

A administração de fármacos pela via intranasal oferece a possibilidade do fármaco atingir diretamente o SNC, algo que as outras vias disponíveis não oferecem. Esta via de administração pode também ser utilizada no tratamento das convulsões em casa e assim evita-se a deslocação do doente ao hospital. Como não requer pessoal qualificado o fármaco pode ser administrado pelos pais, um familiar ou outro cuidador, e é socialmente mais aceitável que a via retal, principalmente em adultos, sendo a via retal também mais cara <sup>(10)</sup>. Ao comparar com a via bucal, esta apresenta como desvantagem a área reduzida da cavidade bucal ou a importância do sabor da formulação, o que não ocorre com a administração intranasal, que oferece uma maior área de absorção e o sabor não é tão determinante na *compliance* do doente <sup>(15,16)</sup>.

Desde de 1989 que a administração intranasal tem sido estudada para tratar crises epiléticas e têm sido desenvolvidas várias formulações que estão ainda em estudo em ensaios clínicos, mas que no futuro poderão ser comercializadas e estar à disposição do doente. Poder perceber quais foram as estratégias utilizadas, e o que funcionou ou não para estes fármacos, é uma oportunidade de aprendizagem. Este conhecimento poderá facilitar o desenvolvimento de futuras formulações para administração intranasal de novas classes de fármacos. Interessa, portanto, perceber em que consistem as formulações utilizadas, quais os mecanismos utilizados para solubilizar o fármaco e evitar que este seja removido pela mucosa nasal, como se procurou otimizar a sua absorção e biodisponibilidade, e se resultaram em efeitos sub-terapêuticos, adversos ou possível toxicidade, ou se pelo contrário mostraram segurança e boa aceitabilidade, resultando no controlo eficaz das crises epiléticas. Foi este interesse que motivou a presente revisão bibliográfica de ensaios clínicos. Antes disso, na restante introdução, são revistos com maior detalhe a epilepsia e o tratamento de crises convulsivas, a via intranasal e algumas estratégias de formulação, os dispositivos de administração e as fases de ensaios clínicos.

## 1.1 Epilepsia

A epilepsia é uma doença que afeta o SNC, sendo caracterizada por episódios de convulsões (ou crises) recorrentes, provenientes de alterações eletrolíticas no cérebro <sup>(17,18)</sup>. De acordo com a *International League Against Epilepsy* (ILAE), considera-se como epilepsia casos em que exista <sup>(19)</sup>:

- A ocorrência de pelo menos 2 crises não provocadas num intervalo superior a 24 horas;
- A ocorrência de uma crise não provocada e a probabilidade de reincidência ser semelhante a quando se verificam 2 crises não provocadas;
- Ou ainda um diagnóstico de uma síndrome epilética.

Quanto à classificação da epilepsia, segundo a ILAE, na revisão de 2017 <sup>(20)</sup>, temos como tipos de crises epiléticas: focais, generalizadas e desconhecidas. Já como tipos de epilepsia temos: focal, generalizada, focal e generalizada e desconhecida. A epilepsia generalizada inclui vários tipos de manifestação de crises, como crises de ausência, mioclónicas, atónicas, tónicas, e

tônico-clônicas. Quanto à epilepsia focal, esta pode incluir crises focais com preservação da consciência, sem preservação da consciência, motoras, não motoras e com evolução para tônico-clônicas bilaterais. O tipo de epilepsia focal e generalizada refere-se aos doentes que têm tanto crises generalizadas como focais. Por último, existe ainda o tipo desconhecido, onde através dos dados clínicos e do eletroencefalograma (EEG) não é possível determinar o tipo de epilepsia que o doente apresenta.

Existe ainda o diagnóstico de síndrome epilética, onde um conjunto de características ocorre em associação e abrange o tipo de crise, o EEG e as alterações imagiológicas. Existem diferentes tipos de síndromes, como epilepsia de ausência da infância, epilepsia de ausência juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia autolimitada occipital da infância, entre outras <sup>(20)</sup>.

As convulsões agudas repetitivas e o *status epilepticus* são situações de emergência e que requerem tratamento. As convulsões agudas repetitivas apresentam um início abrupto e vêm agrupadas, em que se verifica um aumento na frequência das convulsões em relação ao padrão normal do doente. Estas podem agravar e levar a um caso de *status epilepticus* e a possíveis danos neuronais <sup>(21 - 23)</sup>.

O *status epilepticus* é a forma mais grave de epilepsia e é descrito como uma convulsão prolongada ou repetitiva em breves intervalos, com uma duração de mais de 30 minutos. Contudo, é recomendado que o tratamento seja iniciado aos 5 minutos <sup>(12,18,24)</sup>. De acordo com a ILAE, o *status epilepticus* é definido como o estado que resulta da falha dos mecanismos responsáveis pelo término da convulsão ou do início de mecanismos que levam a convulsões anormais e prolongadas. Estes episódios podem levar a lesão ou morte neuronal, de acordo com a duração do mesmo, em casos mais extremos poderá levar mesmo à morte do doente <sup>(25)</sup>.

Existe ainda a classificação de epilepsia refratária ou resistente a medicamentos, onde se verifica a falha de dois medicamentos antiepiléticos utilizados em dosagens adequadas de forma a controlar a doença, quer seja em monoterapia ou em combinação <sup>(26,27)</sup>.

## **1.2 Tratamento de crises epiléticas**

As crianças muitas vezes apresentam convulsões febris em vez de convulsões epiléticas, e nesses casos o tratamento é bastante específico. É importante que a duração das convulsões seja superior a 3 minutos, porque no caso de ser inferior pode nem ser necessário tratamento. No caso de ser necessário recorrer a tratamento no hospital, deve começar-se com a desobstrução das vias aéreas, preparar o acesso venoso, monitorizar parâmetros vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de oxigénio) e os valores de glucose no sangue, e poderá ser ainda necessário recorrer à administração de oxigénio. Quanto ao tratamento farmacológico, este deverá começar com diazepam intravenoso na dose de 0,5 mg/kg até as convulsões pararem e, caso seja necessário administrar uma nova dose, isso deverá ser realizado num intervalo de 10 minutos. O lorazepam pode

também ser utilizado nestes casos. Em casa pode ser realizado também um tratamento em convulsões com uma duração superior a 2 ou 3 minutos, com diazepam retal na dose de 0,5 mg/kg <sup>(28)</sup>.

Como primeira linha do tratamento de *status epilepticus* convulsivo temos as benzodiazepinas: midazolam intramuscular, lorazepam intravenoso, diazepam intravenoso e, caso não seja possível utilizar estes medicamentos, fenobarbital intravenoso, diazepam retal ou midazolam intranasal ou bucal <sup>(29)</sup>.

Por vezes, após uma crise convulsiva e com administração de benzodiazepinas, existe um risco elevado de recorrência e é necessário utilizar outros fármacos, como a fenitoina, a fosfenitoína, o fenobarbital ou o ácido valpróico pela via intravenosa <sup>(2)</sup>.

Para o tratamento de convulsões parciais é recomendado o uso de carbamazepina, fenitoína, levetiracetam ou zonisamida. No caso das crianças é usada a oxcarbazepina e para os idosos podem ser usados a lamotrigina e a gabapentina. Quanto ao tratamento de convulsões generalizadas é recomendado o uso de carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, topiramato ou ácido valpróico. A gabapentina, o levetiracetam e a vigabatrina poderão também ser utilizados, mas estes fármacos já possuem um nível de evidência de eficácia e efetividade inferior aos anteriores. No caso das crianças é excluída a lamotrigina e a oxcarbazepina. Para crianças com crises de ausência é recomendado a utilização de lamotrigina, ácido valpróico, ou etossuximida <sup>(30)</sup>.

### 1.2.1 Benzodiazepinas

As benzodiazepinas exercem a sua ação farmacológica ao se ligarem a recetores do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) tipo A. Este neurotransmissor é inibitório, e as benzodiazepinas irão potenciar o seu efeito, de forma a diminuir a excitação neuronal. O recetor GABA-A possui um sítio de ligação às benzodiazepinas e estas, por sua vez, promovem a ligação do neurotransmissor, promovendo a condução de iões cloreto através de canais presentes no recetor. Assim a membrana neuronal torna-se hiperpolarizada, e desta forma a excitação neuronal é diminuída ao dificultar o despoletar de mais potenciais de ação <sup>(31)</sup>. Este grupo de fármacos tem efeitos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, e é muito utilizado como primeira escolha nas crises convulsivas agudas por deterem um rápido início de ação <sup>(2)</sup>.

#### 1.2.1.1 Midazolam

O midazolam é uma benzodiazepina lipossolúvel ao pH fisiológico do corpo humano, e detém um rápido início de ação, de cerca de 1 a 5 minutos. Contudo, o seu efeito é de pouca duração, possuindo um tempo de semi-vida de 4 a 6 horas <sup>(3)</sup>. Este fármaco encontra-se disponível desde 1988 no Canadá para administração intramuscular e intravenosa, tendo sido depois comercializado para a via intranasal e bucal <sup>(32)</sup>. Tem sido utilizado na prática clínica no

tratamento de convulsões agudas por via intramuscular na dose de 5 mg para peso entre 13-40 kg e 10 mg para mais de 40 kg <sup>(29)</sup>. A dose administrada pela via intranasal é de 0,2 a 0,3 mg/kg <sup>(2)</sup>.

### 1.2.1.2 Diazepam

O diazepam é uma benzodiazepina com um tempo de semi-vida de eliminação maior do que o midazolam, o que leva a uma maior duração do efeito terapêutico <sup>(4)</sup>. Apresenta uma duração de efeito antiepilético de 15 a 30 minutos e uma semi-vida de eliminação de 30 horas <sup>(2)</sup>. Encontra-se disponível para administração oral desde 1963 nos EUA, tendo sido depois comercializado em medicamentos para a via intravenosa, intramuscular e retal <sup>(33)</sup>. A dose administrada por via intravenosa é de 0,15 - 0,2 mg/kg (máximo de 10 mg), e a dose pela via retal é de 0,2 - 0,5 mg/kg (máximo de 20 mg) <sup>(29)</sup>. As formulações comercializadas disponíveis no mercado para a via intravenosa apresentam-se na dosagem de 5 mg/ml <sup>(33)</sup>.

### 1.2.1.3 Lorazepam

O lorazepam é uma benzodiazepina que tem uma menor lipofilia que o diazepam e o midazolam, o que irá afetar a sua absorção, que será mais lenta <sup>(4)</sup>. Encontra-se disponível para administração oral desde 1977 no Canadá, e depois foi comercializado para as vias intravenosa e intramuscular <sup>(34)</sup>. A dose prescrita é cerca de 0,1 mg/kg por via intravenosa, e o início de ação é verificado após 3 a 10 minutos da sua administração. O seu efeito mantém-se por 12 a 24 horas. É importante referir ainda que o lorazepam intravenoso é o fármaco de eleição no tratamento inicial do *status epilepticus* <sup>(2)</sup>.

### 1.2.1.4 Clonazepam

O clonazepam é uma benzodiazepina que apresenta um efeito antiepilético longo e é também potente, o que permite utilizar doses menores. Encontra-se disponível para administração oral desde 1975 nos EUA <sup>(31)</sup>. É administrado por via intravenosa numa dose entre 1 e 2 mg para adultos (0,01 - 0,09 mg/kg em crianças até aos 15 anos) e detém uma semi-vida de eliminação de 40 horas. Após administração intravenosa, o clonazepam consegue controlar uma crise de *status epilepticus* dentro de 1 a 3 minutos. Contudo, é pouco utilizado na prática clínica (e não vem referido nas guidelines de tratamento de *status epilepticus*), devido à incidência de efeitos adversos verificados e o risco de desenvolvimento de tolerância ao tratamento <sup>(34 - 36)</sup>.

## 1.3 Administração intranasal

Esta via de administração tem sido muito estudada nos últimos anos pois trata-se de uma via de administração fácil, que não exige pessoal qualificado, e é indolor e não invasiva. O fármaco pode atingir o cérebro diretamente, pelo menos em parte, através de duas vias neuronais: a via do nervo trigémio e a via do nervo olfativo. Assim, o fármaco não precisa de atravessar barreiras fisiológicas de permeabilidade reduzida como a barreira hematoencefálica <sup>(37 - 39)</sup>. Pode ainda existir uma parte do fármaco que seja absorvido para a circulação sistémica e

chegue ao cérebro indiretamente <sup>(41)</sup>. A capacidade do fármaco permear a mucosa nasal está dependente da sua lipossolubilidade, sendo que quanto maior a afinidade pelos lípidos maior a taxa de difusão passiva do fármaco <sup>(4,42)</sup>.

A via intranasal apresenta algumas limitações, tais como: o facto de o tempo de retenção da formulação na cavidade nasal ser geralmente curto, o que limita a absorção de fármaco; a área de epitélio olfativo ser limitada, o que diminui a área disponível para a absorção; o volume de administração ser pequeno, e conseqüentemente o fármaco ter que ser potente; e, caso a administração seja realizada de forma incorreta, poder existir perda de fármaco e assim o doente não recebe a dose desejada <sup>(43,44)</sup>.

Outras dificuldades que as preparações intranasais têm de enfrentar são as enzimas de degradação, a *clearance* mucociliar, o fluxo sanguíneo nasal ou ainda os transportadores de efluxo como o glicoproteína-P <sup>(41)</sup>. As enzimas irão degradar o fármaco e reduzir a sua biodisponibilidade; a *clearance* mucociliar faz parte do mecanismo de defesa do corpo contra microorganismos e irá ditar o tempo de permanência do fármaco e a quantidade que será absorvida; os transportadores de efluxo fazem também parte do mecanismo de defesa do organismo e são responsáveis pela diminuição da absorção do fármaco. Vários fatores podem ainda influenciar o fluxo sanguíneo na cavidade nasal como a temperatura, a humidade, o *stress* e a ansiedade, e assim influenciar a absorção do fármaco <sup>(39,41,45)</sup>.

Contudo existem também vantagens na administração intranasal, tais como: o facto de apresentar um modo de administração rápido, fácil e não invasivo; o fármaco não sofrer efeito de primeira passagem <sup>(44)</sup>; não requerer a presença de um profissional de saúde para a sua administração; como não são utilizadas agulhas, é útil em doentes com fobia de agulhas ou que tenham um difícil acesso venoso. É importante referir ainda que a via intranasal detém um rápido início de ação e uma rápida absorção sistémica graças à extensa vascularização presente na cavidade nasal <sup>(46)</sup>.

## 1.4 Formulações

Como já foi referido, ao ser administrado pela via intranasal o fármaco enfrenta várias dificuldades até chegar ao SNC, onde deve exercer a sua ação, daí a necessidade em encontrar uma formulação que consiga maximizar a absorção do fármaco e a sua biodisponibilidade.

As formulações líquidas devem ser isotónicas ou ligeiramente hipertónicas, de forma a serem toleradas pelo paciente e não apresentarem toxicidade para o tecido nasal <sup>(47)</sup>.

Quanto à solubilidade do fármaco, esta pode ser aumentada recorrendo ao uso de surfactantes, polímeros, mudança de pH, supersaturação e solventes orgânicos. O peso molecular do fármaco é também importante, na medida em que moléculas com mais de 300 Da terão uma absorção reduzida <sup>(41)</sup>.

Os agentes mucoadesivos, como o quitosano ou a pectina, reduzem a *clearance* mucociliar da preparação, permitindo assim aumentar o tempo de permanência do fármaco na cavidade nasal, e assim aumentar a absorção do mesmo. Existem ainda promotores de absorção que aumentam a permeabilidade das membranas, como o quitosano, as ciclodextrinas e o borneol<sup>(38)</sup>. As ciclodextrinas são polímeros que formam complexos de inclusão com os fármacos, e têm sido utilizadas em conjunto com as benzodiazepinas, pois são compostas por um centro hidrofóbico e uma superfície externa hidrofílica, sendo assim possível solubilizar fármacos lipofílicos<sup>(41,48)</sup>. O quitosano é um polímero que permite abrir as junções de oclusão existentes entre as células epiteliais, e facilitando assim o transporte do fármaco<sup>(45)</sup>.

Os solventes orgânicos, como o polietilenoglicol 200 (PEG 200) e o glicofurool, são muito utilizados e permitem melhorar a solubilidade do fármaco, contudo podem levar também a algum desconforto e toxicidade local<sup>(41)</sup>. A peguilação e os dendímetros permitem também aumentar a absorção intranasal<sup>(38,44)</sup>.

Existem ainda vários tipos de formulações nanométricas que procuram promover a entrega dos fármacos ao SNC: nanopartículas poliméricas ou lipídicas; nanoemulsões; lipossomas; e microesferas<sup>(39)</sup>. Estes nanossistemas são formulações complexas que permitem incluir mais do que um componente, como por exemplo um surfactante e um mucoadesivo<sup>(41)</sup>.

As nanossuspensões são dispersões coloidais líquidas de partículas de fármaco puras de tamanho nanométrico que são estabilizadas por polímeros ou surfactantes com tamanho entre 1 a 1000 nm<sup>(49)</sup>. Este sistema de entrega de fármaco é útil para fármacos insolúveis em água, pois verifica-se um aumento da saturação da solubilidade e da taxa de dissolução, pois ao reduzir o tamanho das partículas verifica-se um aumento da área de superfície<sup>(50)</sup>.

As nanoemulsões possuem um tamanho entre 20 a 200 nm e detêm uma alta capacidade solubilizante, excelente estabilidade e podem aumentar a permeação do fármaco através das membranas biológicas, melhorando assim a sua biodisponibilidade. Uma nanoemulsão é geralmente constituída por uma fase aquosa, um óleo, um surfactante e um co-surfactante<sup>(39,51)</sup>. O surfactante tem um papel importante na formulação, na medida em que ao aumentar a quantidade de surfactante é possível diminuir o tamanho de gotícula, e assim otimizando a absorção<sup>(39)</sup>. As microemulsões têm uma constituição semelhante às nanoemulsões, permitindo também aumentar a permeabilidade de fármacos através de membranas, assim como aumentar a concentração de fármacos hidrofóbicos a administrar<sup>(52)</sup>. Contudo as microemulsões apresentam um tamanho entre 10 a 100 nm. O uso de surfactante em elevada percentagem pode levar a irritações no trato gastrointestinal ou na mucosa nasal, e poderá também ser necessário utilizar agentes mucoadesivos de forma a evitar a *clearance* mucociliar<sup>(53)</sup>.

As nanopartículas poliméricas são sistemas coloidais compostos por polímeros naturais ou artificiais, e neste caso o fármaco estará de alguma forma ligado à matriz polimérica. A

superfície destas partículas é hidrofóbica e existe uma libertação prolongada do fármaco, o que permite prolongar a ação do mesmo e assim melhorar a biodisponibilidade <sup>(53,54)</sup>.

As nanopartículas lipídicas sólidas são compostas por uma mistura lipídica sólida e líquida, surfactantes e co-surfactantes <sup>(55,56)</sup>. Este sistema permite também uma libertação controlada do fármaco, sendo que é possível utilizar tanto fármacos hidrofílicos como lipofílicos. Este sistema é estável durante um longo período de tempo <sup>(58)</sup>.

As micelas poliméricas consistem numa esfera com um núcleo hidrofóbico, onde pode estar presente o fármaco, e uma parte exterior hidrofílica. Este sistema permite uma boa estabilidade, uma libertação controlada do fármaco, aumentando o tempo de permanência no corpo, e permite também obter uma entrega direcionada <sup>(53,55,58)</sup>.

Os lipossomas são vesículas fosfolipídicas com uma bicamada lipídica composta por fosfolípidos e moléculas de colesterol que delimitam vários compartimentos, onde o fármaco pode ser incluído. Este sistema permite a utilização de fármacos com uma ampla faixa de hidrofília e pKa, bem como uma otimização da absorção através das membranas biológicas <sup>(53,55)</sup>.

As formulações supersaturadas têm sido utilizadas na administração de fármacos muito lipofílicos, na medida em que facilita a sua absorção através das membranas biológicas, isto porque o fluxo do fármaco é maior quanto maior for a sua atividade termodinâmica. Contudo, como na solução supersaturada o sistema termodinâmico encontra-se instável, este efeito tem uma duração relativamente curta na medida em que o sistema irá procurar estabelecer um equilíbrio e aí perde-se este efeito de aumento do fluxo do fármaco na membrana. Todavia é possível melhorar a estabilidade com a utilização de polímeros como metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e polivinil pirrolidona <sup>(59)</sup>.

## 1.5 Dispositivos de administração

Primeiramente a administração de medicamentos pela via intranasal era feita através de gotas, contudo isso levava a que o fármaco fosse eliminado mais rapidamente, como por exemplo ao atingir a nasofaringe e ser deglutido. Nesta técnica de administração a execução da técnica em si e o posicionamento da cabeça do doente são importantes, de forma a garantir uma boa administração e resultados favoráveis <sup>(37)</sup>. Para formulações sob a forma de gotas podem ser utilizadas pipetas, seringas ligadas a um cateter, ou ainda frascos que libertam as gotas após aplicar uma pequena pressão <sup>(41)</sup>. Os frascos não são uma boa opção para as benzodiazepinas na medida em que não permitem uma dosagem precisa, o que não é nunca desejável, principalmente para fármacos potentes, como é o caso <sup>(47)</sup>.

Os *sprays* de gás pressurizado e os atomizadores são mais recentes e mais eficientes, pois permitem cobrir uma maior área na cavidade nasal. Os volumes de administração menores são preferíveis, permitindo uma maior absorção, pois em excesso a preparação é facilmente

removida da cavidade nasal. Sob a forma de *spray* podem ser administrados volumes entre 100 e 200  $\mu\text{L}$  <sup>(46)</sup>.

## 1.6 Fases dos ensaios clínicos

Durante o desenvolvimento de novos medicamentos, estes devem passar por várias fases de estudo, sendo que existem 3 fases de avaliação clínica (em humanos) dos efeitos farmacológicos, adversos e da eficácia, ou características farmacocinéticas de um novo fármaco e/ou formulação, antes da sua introdução no mercado, e uma quarta fase após aprovação do seu uso, para obter mais informações sobre a forma autorizada. Também são considerados medicamentos experimentais, em ensaios clínicos, medicamentos cuja introdução no mercado tenha sido autorizada, mas com uso, indicação ou forma de administração não autorizada, sendo esta uma fase adicional de estudo, que na *guideline da International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E8* não é classificada em nenhuma das fases anteriores <sup>(60,61)</sup>.

### 1.6.1 Fase 1

Nesta fase é utilizado um pequeno grupo de voluntários, saudáveis na maioria dos casos, e procura-se avaliar a tolerabilidade do intervalo de doses administradas, de forma a determinar a dose a administrar nas fases posteriores. É também avaliada a natureza dos efeitos adversos que possam advir da sua administração. Os estudos farmacocinéticos podem ser realizados nesta fase e permitem estudar a clearance do fármaco, a acumulação do fármaco ou dos seus metabolitos, e interações entre fármacos <sup>(60)</sup>.

### 1.6.2 Fase 2

Os ensaios que se encontram nesta fase têm como objetivo avaliar a eficácia terapêutica do fármaco, bem como a sua segurança. Os doentes são escolhidos através de critérios rigorosos e formam uma população homogénea, pois devem ser detentores da doença para a qual o fármaco em estudo está indicado. São aqui também estudadas várias doses de forma a determinar a dose e posologia apropriada, tendo em conta a eficácia e o perfil de segurança do fármaco <sup>(60,62)</sup>.

### 1.6.3 Fase 3

Estes estudos têm como objetivo a confirmação ou demonstração do benefício terapêutico. Os estudos realizados nesta fase servem de base para a posterior aprovação e introdução no mercado. Nesta fase os estudos são realizados em populações maiores (milhares de doentes), e em comparação com outros fármacos, por exemplo com o tratamento padrão <sup>(60,63)</sup>. Nesta fase é possível estudar efeitos adversos que não surgiram nas fases anteriores ao ser mais longo no tempo (até 4 anos de estudo), e ao ser realizado numa população muito maior, e assim tentar obter uma visão do que será a sua utilização a longo prazo <sup>(62)</sup>.

#### 1.6.4 Fase 4

Esta é a última fase dos ensaios clínicos e tem início após a introdução do medicamento no mercado. Os estudos conduzidos nesta fase são importantes para a otimização do uso do fármaco, e incluem estudos de segurança, interações fármaco-fármaco, dose-resposta e ainda estudos para apoiar o uso do fármaco para a sua indicação terapêutica. É possível também verificar os efeitos do fármaco a longo prazo <sup>(60,63)</sup>.

## 2. Objetivo

O objetivo deste estudo foi rever ensaios clínicos utilizando a via intranasal no tratamento de crises epiléticas. Foi dada especial atenção às vantagens relativamente a outras vias de administração, bem como às estratégias de formulação, procurando perceber as que apresentaram inconvenientes ou foram promissoras.

## 3. Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa por ensaios clínicos, entre setembro de 2018 e junho de 2019, em várias bases de dados: *ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* e *International Clinical Trials Registry Platform* da WHO, e *Pubmed*. As palavras utilizadas durante a pesquisa foram “nasal OR intranasal”, “epilepsy OR convulsion” e “epilepsy AND intranasal”. Foram excluídos os ensaios cuja administração não incluísse a via intranasal, ou incluísse agentes de contraste, oxigénio ou estudos observacionais. Os ensaios que se encontravam duplicados nas diferentes bases de dados utilizadas foram também excluídos. Quanto à pesquisa na base de dados da *Pubmed* foram excluídos artigos relativos a ensaios retrospectivos.

Por vezes existiam informações contraditórias entre o que se encontrava na base de dados (plano de investigação) e o que estava no artigo publicado correspondente ao ensaio em questão. Nesses casos, utilizou-se a informação presente no artigo científico.

Foi também utilizada a base de dados *B-on* para a pesquisa de informação variada.

## 4. Resultados e discussão

Dos ensaios clínicos pesquisados, foram considerados um total de 44. Neste grupo, 18 foram obtidos a partir das bases de dados onde são registados ensaios clínicos: *ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* e *International Clinical Trials Registry Platform* da WHO. Destes 18

ensaios, 11 apresentam resultados na base de dados, contudo existem alguns que não possuem resultados mas que já foram publicados, e assim os dados foram retirados também do artigo científico. Os restantes 26 ensaios foram obtidos através de uma pesquisa na *Pubmed*, onde se encontravam sob a forma de artigo científico, tendo sido possível analisar os métodos utilizados e os resultados obtidos.

Em todos os ensaios clínicos encontrados, o grupo de fármacos que se encontravam em estudo eram as benzodiazepinas: lorazepam, midazolam, diazepam e clonazepam (Figura 1), sendo que o midazolam foi o mais estudado, em 55% dos ensaios, e o clonazepam o menos estudado, com apenas 4%.

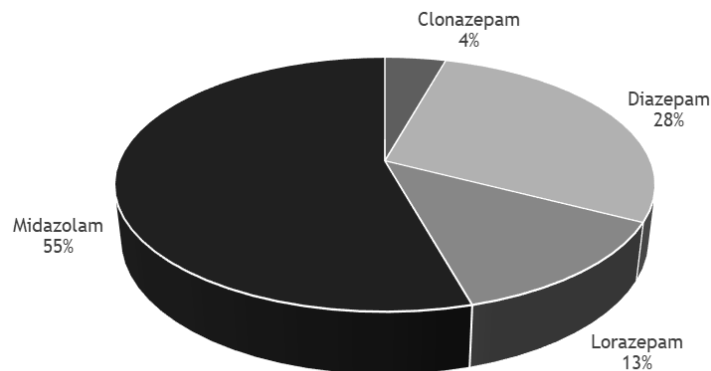


Figura 1- Fármacos incluídos nos ensaios estudados. É apresentada a frequência relativa de cada benzodiazepina nos ensaios clínicos relativos ao tratamento de crises epiléticas por via intranasal.

Relativamente ao espaço cronológico dos ensaios, o ensaio clínico mais antigo é do ano de 1989 e existem ensaios que se encontravam em recrutamento no presente ano, 2019.

O número de indivíduos incluídos em cada ensaio variou desde os 3 participantes a 716 participantes, sendo que a maioria dos ensaios teve menos de 50 participantes. O número de participantes em cada ensaio está, naturalmente, relacionado com a fase de estudo em que se encontra o ensaio clínico, contudo nem sempre foi possível recrutar o número de participantes desejado, sendo um exemplo o ensaio nº NCT02161185, o qual foi terminado devido à lentidão do recrutamento de voluntários. Convém referir que nem todos os ensaios foram completados, sendo que 2 ensaios estão ainda sob a fase de recrutamento, e 4 outros ensaios foram terminados porque os resultados não foram satisfatórios ou por falta de financiamento.

Quanto à faixa etária dos participantes, a maioria correspondeu ou à população adulta (18 - 65 anos), ou à população pediátrica. Contudo existem ainda ensaios que contemplaram ambas as populações (Figura 2).

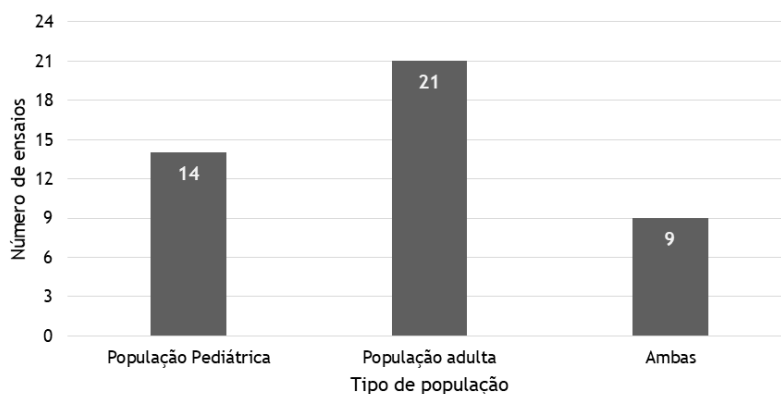


Figura 2- Distribuição das faixas etárias dos ensaios clínicos. As classes são: população adulta, com 18 anos ou mais; população pediátrica, com menos de 18 anos; e ambas (populações adulta e pediátrica).

Os ensaios clínicos pesquisados foram classificados quanto ao medicamento utilizado, ou seja, se era um medicamento disponível no mercado (preparação parentérica) avaliado com um novo uso experimental (administração intranasal), ou se se tratava de um medicamento novo (formulação desenvolvida para a via intranasal, quer fosse de forma manipulada ou industrial). Na Figura 3 é possível verificar a evolução temporal dos ensaios clínicos que contemplam uso experimental de medicamentos comerciais e medicamentos inovadores. O número de ensaios realizados com novos medicamentos foi superior aos ensaios de uso experimental, contudo é possível verificar, em ambos os casos, que os ensaios têm vindo a aumentar ao longo do tempo. Houve um aumento exponencial nos ensaios com medicamentos inovadores de diazepam e midazolam nos últimos 10 anos. O clonazepam é o menos estudado, algo que já tinha sido constatado na Figura 1.

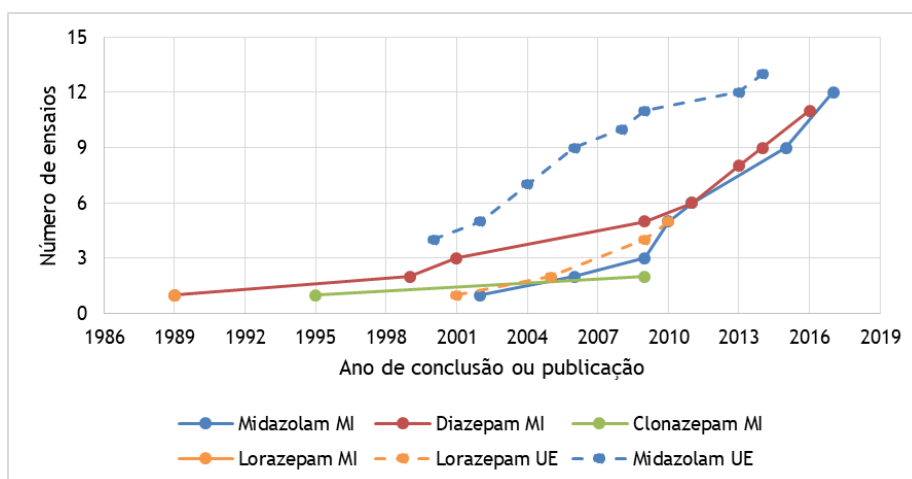


Figura 3 - Evolução temporal do número de ensaios de medicamentos comerciais em uso experimental (UE) e dos ensaios de medicamentos inovadores (MI), por fármaco, em administração intranasal. Foi considerada a data de conclusão ou publicação do estudo (na ausência da anterior), conforme a informação disponível. Foram excluídos 2 ensaios que se encontram ainda a decorrer. Em dois ensaios houve avaliação de duas benzodiazepinas por via intranasal, tendo sido contabilizados uma vez para cada fármaco.

Relativamente às fases dos ensaios clínicos, convém referir que em alguns ensaios não vinha descrita a fase do mesmo. A maioria dos ensaios com classificação foram de fase 3 (Figura 4).

Contudo, alguns ensaios classificados como fase 1 ou não classificados poderiam eventualmente ser considerados exploratórios, dado o baixo número de participantes e ausência de registo nas bases de ensaios clínicos.

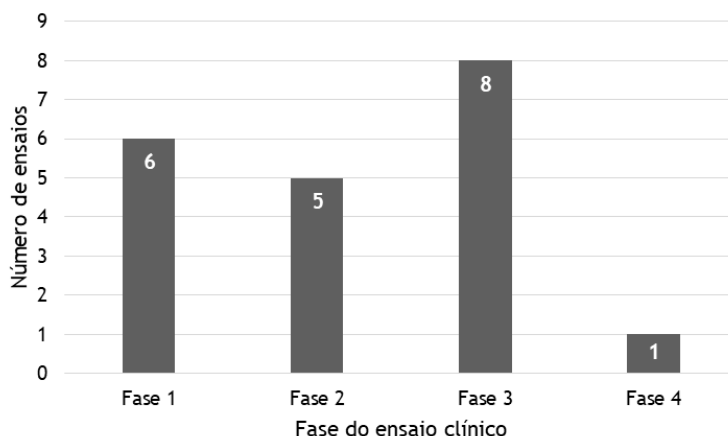


Figura 4 - Número de ensaios clínicos por fase do ensaio - os ensaios encontram-se distribuídos pelas 4 fases de ensaios clínicos existentes (fase 1, 2, 3 e 4) consoante a classificação atribuída pelos autores dos ensaios. A quantidade de ensaios com a fase do mesmo descrita corresponde a apenas 45% do total de ensaios revistos.

Quanto aos países onde se realizaram os ensaios, a maior parte foi realizada nos EUA (21), e os restantes tiveram lugar na Europa, Índia, Irão, Turquia, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Israel e Malawi. Houve várias empresas a promover alguns destes ensaios, como a Neurelis, Inc, a Proximagen, LCC, a Acorda Therapeutics, Inc, e a Upsher-Smith Laboratórios, LLC, sendo estas empresas sediadas nos EUA.

## 4.1 Clonazepam

Quanto aos 2 ensaios que incluíram o clonazepam (Tabela 1), no ensaio de 1995 foram comparadas três vias de administração: intranasal, bucal e intravenosa. Neste estudo foi utilizada para administração intranasal uma formulação com dimetil-B 3-ciclodextrina (proporção molar de 1:8) em soro fisiológico, pH 3,0, dispensada com um *spray* nasal (Pfeiffer, hoje Aptar Pharma), 100 µL por narina. A via intranasal (dose de 1 mg) apresentou valores de tempo para atingir a concentração máxima ( $T_{máx}$ ) inferiores em relação à via bucal, contudo a concentração plasmática ficou muito aquém da administração intravenosa, pelo que os autores concluíram que a solução intranasal não poderia substituir a via intravenosa numa situação de *status epilepticus*. Também se verificaram dois picos plasmáticos, presumidamente um primeiro devido à absorção na mucosa nasal, mais rápida, e o segundo motivado pela absorção oral de parte da formulação.

Tabela 1 - Ensaios clínicos relativos a medicamentos inovadores do fármaco clonazepam.

Ensaio Clínico	Publicação	Controlo	Indicação terapêutica	Dose (mg)	N	Data <sup>1</sup>
-	Schols-Hendriks <i>et al.</i> 1995 <sup>(48)</sup>	Vias IV e bucal	n.a.	1	7	1995
NCT00594945 <sup>(65)</sup> / 2007-003307-13 <sup>(66)</sup>	-	Não controlado	Epilepsia (episódios de convulsões)	2 ou 3	9	2009

IV - via intravenosa; N - Número de voluntários; <sup>1</sup> Data de conclusão ou publicação; n.a. - não aplicável pois foram voluntários saudáveis.

O estudo posterior avaliou uma fórmula da Jazz Pharmaceuticals, na forma de *spray* nasal (JZP-8), mas for interrompido prematuramente, sendo de realçar entre os efeitos secundários encontrados (doses de 2 e 3 mg) a lacrimação aumentada e desconforto/secura nasal, que podemos subentender que se tenham devido à composição da preparação nasal. Desde 2009 que o clonazepam não foi estudado, à semelhança do lorazepam cujo último estudo é de 2010.

## 4.2 Lorazepam

Os ensaios relativos ao lorazepam foram maioritariamente efetuados com preparações comerciais de uso parentérico em uso experimental (adaptadas à via intranasal). Na Tabela 2 vêm referenciados os ensaios clínicos de farmacocinética relativos ao lorazepam, onde os grupos de controlo foram a via intravenosa e/ou intramuscular, um deles incluindo diazepam intravenoso.

Tabela 2 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco lorazepam em voluntários saudáveis.

Publicação	Controlo	Dose	N	Composição	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (min)	F (%)	Data <sup>1</sup>
Lau <i>et al.</i> 1989 <sup>(66)</sup>	Lorazepam IV (2 mg), diazepam IN e IV (10 mg)	4 mg	5	40 mg/ml, em Cremophor EL	19	135	51	1989
Wermeling <i>et al.</i> 2001 <sup>(67)</sup>	Lorazepam IV e IM	2 mg	11	10 mg/ml, atomizado (spray Pfeiffer)	21	30	78	2001

N - Número de voluntários; IV - via intravenosa; IM - via intramuscular; F - biodisponibilidade; <sup>1</sup> Data de publicação.

Lau *et al.* comparou o lorazepam com o diazepam e foi utilizado como veículo Cremophor EL, que é um surfactante, tendo como intuito aumentar a concentração e absorção do fármaco. Este foi o primeiro estudo deste género a ser realizado com a via intranasal, pelo que ainda pouco se sabia acerca do assunto, e a própria da formulação com Cremophor EL poderá não ter sido bem-sucedida uma vez que os T<sub>máx</sub> foram elevados, o que leva a concluir que o fármaco foi absorvido lentamente, e assim o início de ação foi retardado. No controlo de crises isto é um inconveniente pois não é de todo aceitável que a duração das mesmas se prolongue no tempo. Os resultados obtidos sugerem que o lorazepam teve um perfil farmacocinético pior do que o diazepam pois este apresentou uma biodisponibilidade relativamente baixa.

*Wermeling et al.* utilizou uma dose mais reduzida (2 mg) e os valores farmacocinéticos foram mais favoráveis, pois a absorção foi mais rápida. Contudo houve efeitos adversos associados à administração intranasal como sonolência (efeito característico do fármaco), lacrimação, sensação de queimadura ou frescura no nariz e na garganta e mau gosto na boca.

Na Tabela 3 estão resumidos os ensaios clínicos de lorazepam intranasal realizados na população pediátrica.

Tabela 3 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco lorazepam, em população pediátrica, com uso experimental de preparações comerciais por via intranasal.

Ensaio Clínico	Publicação	Controlo	Indicação terapêutica	Dose	N Data <sup>1</sup>
NCT00116064 <sup>(68)</sup>	Ahmad <i>et al.</i> 2006 <sup>(6)</sup>	Paraldeído por via IM	Convulsões generalizadas	0,1 mg/kg	160 2005
NCT00343096 <sup>(69)</sup>	Lissauer <i>et al.</i> 2015 <sup>(70)</sup>	Lorazepam IV e bucal	Convulsões generalizadas	0,1 mg/kg	761 2009
2008-001575-30 <sup>(71)</sup>	Anderson <i>et al.</i> 2012 <sup>(72)</sup>	Lorazepam bucal	n.a.	2 mg	12 2010
NCT00735527 <sup>(73)</sup>	Arya <i>et al.</i> 2011 <sup>(74)</sup>	Lorazepam IV	Episódios de convulsões	0,1 mg/kg (máx. 4 mg)	141 2009

N - Número de voluntários; IV - via intravenosa; IM - via intramuscular; <sup>1</sup> Data de conclusão ou publicação; n.a. - não aplicável pois tratam-se de voluntários saudáveis.

No ensaio NCT00735527 foi utilizada uma formulação de 2 mg/mL de lorazepam e álcool benzílico 2% V/V, em que o álcool benzílico funciona como um conservante da formulação. Ainda neste estudo, a via intravenosa conseguiu controlar as crises em 10 minutos em 80% dos doentes, enquanto que a via intranasal o fez em 83%. Quanto ao tempo médio para a cessação das crises, foi obtido o valor de 3 minutos para ambas as vias, o que constitui um resultado favorável para a via intranasal, que demonstrou não ser inferior à via intravenosa no controlo das crises convulsivas.

Foi também utilizada uma formulação comercial de Ativan para uso intravenoso para a administração intranasal nos ensaios NCT00343096, NCT00116064 e 2008-001575-30. Esta formulação era composta por PEG 400, álcool benzílico e propilenoglicol. No estudo NCT00343096 foi utilizada essa mesma formulação para a administração em três vias (intranasal, bucal e intravenosa) e teve como resultados que 46% dos doentes que receberam lorazepam pela via bucal tiveram as convulsões resolvidas em 10 minutos, no grupo do lorazepam pela via intranasal o resultado foi de 57% e, como era esperado, no grupo que recebeu lorazepam pela via intravenosa teve 83%. Assim sendo, a via intranasal apresentou resultados mais satisfatórios do que a via bucal, mas inferiores à via intravenosa. Contudo, o acesso venoso constitui um entrave na medida em que faz com que a própria administração seja dificultada em relação às outras vias disponíveis. Foi também referida a preocupação existente a nível da formulação devido à presença de propilenoglicol e álcool benzílico, que podem provocar irritação nasal.

Quanto à administração, foram utilizados dispositivos de atomização em alguns ensaios e uma seringa para instilação noutros.

### 4.3 Diazepam

Quanto ao diazepam foram obtidos um total de 13 ensaios clínicos, sendo utilizados exclusivamente medicamentos inovadores. Convém ainda referir que dois ensaios que envolveram o diazepam envolveram também o lorazepam e midazolam por via intranasal. Os resultados foram apresentados sob a forma de tabelas, em que cada tabela está agrupada por formulações semelhantes, Plumiaz™ (Tabela 5) e Valtoco™ (Tabela 6) e ensaios cujo grupo de controlo foi a via retal (Tabela 7) ou intravenosa (Tabela 4).

No grupo de ensaios clínicos de diazepam intranasal cujo controlo utilizado foi a via intravenosa, todos de fase 1 (Tabela 4), foram utilizadas quatro formulações distintas, mas a solubilização do diazepam fez-se sempre à custa de co-solventes orgânicos, PEG (200 ou 300) e/ou glicofurol, e surfactantes, como o Cremophor EL.

Tabela 4 - Ensaios clínicos de fase 1 (voluntários saudáveis) de medicamentos inovadores de diazepam por via intranasal, utilizando a via intravenosa como controlo. Em dois casos foram avaliadas concomitantemente outras benzodiazepinas por via intranasal.

Publicação	Dose (mg)	N	Composição do veículo*	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (min)	F (%)	Data <sup>1</sup>
Lau <i>et al.</i> 1989 <sup>(66)</sup>	10	5	Cremophor EL	175	83	78	1989
Gizuraron <i>et al.</i> 1999 <sup>(75)</sup>	2	9	Glicofurol 5% em PEG 200	39	18	50	1999
Lindhardt <i>et al.</i> 2001 <sup>(76)</sup>	4 ou 7	8	PEG 300	99 e 179	18 e 42	45 e 42	2001
Ivaturi <i>et al.</i> 2009a. <sup>(77)</sup>	5	3	Glicofurol e água 6:4 (V:V) (Solução supersaturada)	179	29	-	2009
Ivaturi <i>et al.</i> 2009b. <sup>(78)</sup>	5 e 10	8		134 e 248	20 e 30	-	2009

N - Número de voluntários; \* Indicado para a solução de diazepam intranasal; F - Biodisponibilidade; <sup>1</sup> Data de publicação.

A formulação com Cremophor EL já foi anteriormente discutida. Os resultados obtidos com o diazepam foram semelhantes aos do lorazepam, pois a absorção foi retardada, com mais de 1 hora para a obtenção do T<sub>máx</sub>, o que revela que esta formulação não é a mais adequada para uma rápida absorção.

A formulação de glicofurol 5% em PEG 200 teve um valor de concentração máxima (C<sub>máx</sub>) bastante baixo em comparação com os restantes ensaios deste grupo, mas a dose administrada também foi a mais baixa. Contudo, a absorção foi rápida. Os doentes queixaram-se de irritação

nasal inicial, contudo, após 30 minutos já não se verificou a existência deste efeito, que poderá estar associado à presença de glicofurool e/ou PEG 200 em elevada quantidade na formulação.

A solução em PEG 300 obteve resultados que se consideraram ser satisfatórios, contudo verificou-se que o aumento da dose de 4 para 7 mg fez que com a absorção do fármaco fosse retardada na medida em que o T<sub>máx</sub> aumentou de 18 para 42 minutos, o que não é de todo o que se pretende. Este valor de T<sub>máx</sub> poderá estar relacionado com a absorção através do trato gastrointestinal, isto porque na dose de 7 mg o diazepam começou a precipitar na cavidade nasal e foi de seguida deglutido e absorvido pelo trato gastrointestinal. O efeito adverso mais frequente verificado com esta formulação foi o gosto amargo após administração, algo que pode ser melhorado futuramente nas próximas formulações.

Nos dois ensaios do *Ivaturi et al.* foi utilizada uma solução supersaturada de diazepam numa concentração de 40 mg/ml com glicofurool e água. Obteve-se como resultado que a semi-vida do diazepam (22,4 horas) foi maior do que a do midazolam (3,0 horas), sendo que este dado permite concluir que o diazepam permite evitar a recorrência de novas crises convulsivas durante mais tempo. Relativamente aos efeitos adversos, os doentes referiram a existência de um desconforto após administração intranasal, pois ao responderem a várias perguntas, numa escala de 0 a 10, em que 10 era o extremo intolerável, foi obtida a pontuação de 4,4 para a dose de 5 mg e 4,7 para a dose de 10 mg. A incidência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos, pelo que não é o próprio fármaco o responsável mas possivelmente o glicofurool presente na formulação. O intuito da utilização de uma solução supersaturada foi para conseguir administrar um menor volume de solução, contudo a tolerabilidade por parte do doente deverá ser um aspeto a ter-se em conta pois influencia a escolha desta via como possível alternativa para o tratamento.

A Acorda Therapeutics, Inc. desenvolveu o Plumiaz<sup>TM</sup>, um spray nasal de diazepam, e os seus resultados e respetivos ensaios clínicos vêm representados na Tabela 5.

Tabela 5 - Ensaios clínicos promovidos pela Acorda Therapeutics, Inc., durante o desenvolvimento do Plumiaz<sup>TM</sup>.

Ensaio clínico	Publicação	Controlo	N	Dose	Indicação Terapêutica	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (min)	Data <sup>1</sup>
NCT01417078 (79)	Sperling <i>et al.</i> 2014 (80)	-	30	0,2 mg/kg (máx 20 mg)	Epilepsia (episódios de convulsões)	208 (dose corrigida para 20 mg)	45	2013
-	Henney <i>et al.</i> 2014 (81)	Diazepam rectal (Diastat®)	24	5 mg e 20 mg	n.a.	96 e 350	60 e 60	2014
NCT02474407 2 (82)	-	Diazepam rectal (Diastat®)	78	0,2 mg/kg	Epilepsia refratária	157	-	2016
NCT02316847 2 (83)	-	-	126	-	Epilepsia refratária	-	-	2016

N - Número de voluntários; <sup>1</sup> Data de conclusão ou publicação; <sup>2</sup> Ensaio terminado devido aos resultados não satisfatórios.

Os ensaios NCT02474407 e NCT02316847 foram terminados devido a resultados não satisfatórios, nomeadamente efeitos adversos que já foram referidos anteriormente, e a absorção do fármaco que mostrou não ser satisfatória em relação aos valores obtidos com a via retal.

*Henney et al.* utilizou uma microemulsão com éter monoetílico de dietileno glicol, monocaprilato de propilenoglicol, laurato de metilo, N-metil-2-pirrolidona, etanol e água esterilizada. O aumento de dose, de 5 para 20 mg, provocou um aumento da incidência de efeitos adversos como lacrimação aumentada, sonolência, rinorreia e inflamação nasal, porém cerca de 92% destes casos encontravam-se resolvidos após 45 minutos. Relativamente à via retal, esta apresentou um C<sub>máx</sub> de 375 ng/mL e T<sub>máx</sub> de 1,25 horas. Os resultados da via intranasal não se mostraram inferiores à via retal, concluindo-se que foram satisfatórios. Ainda neste ensaio foi utilizado um dispositivo de *spray* nasal Pfeiffer (Aptar Pharma, Congers, NY) de uso único, de 2 atuações por narina.

Na Tabela 6 vêm representados os ensaios relativos ao Valtoco™ desenvolvido pela empresa Neurelis, Inc.

Tabela 6 - Ensaios clínicos promovidos pela Neurelis, Inc durante o desenvolvimento do Valtoco™ (NRL-1).

Ensaio Clínico	Publicação	Controlo	N	Indicação Terapêutica	Dose	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	F (%)	Data <sup>1</sup>
NCT01364558 <sup>(84)</sup>	Agarwal <i>et al.</i> 2013 <sup>(85)</sup>	Via IV	24	n.a.	10 mg solução vs. suspensão	272 vs. 221	90 vs. 60	97 vs. 67	2011
NCT02724423 <sup>(86)</sup>	-	-	45	Convulsões agudas repetitivas	5, 10, 15 ou 20 mg	-	-	-	-
NCT02721069 <sup>(87)</sup>	-	-	80	Convulsões agudas repetitivas	5, 10, 15 ou 20 mg	-	-	-	-

N - Número de voluntários; F - biodisponibilidade; <sup>1</sup>Data de conclusão ou publicação; n.a. - não aplicável pois tratam-se de voluntários saudáveis; <sup>2</sup>Ensaio em fase de recrutamento.

Relativamente a este grupo de ensaios, o ensaio NCT01364558 foi um estudo farmacocinético, e os ensaios NCT02724423 e NCT02721069 encontravam-se ainda em fase de recrutamento, pelo que não apresentam resultados. Contudo, ambos se destinam ao tratamento de convulsões agudas repetitivas e têm como objetivo o estudo da eficácia e segurança do fármaco, em populações pediátricas e adultas.

O ensaio NCT01364558 comparou a solução intranasal de diazepam com a suspensão, ambas fornecidas pela empresa Neurelis, Inc. A formulação do Valtoco™ contém tocoferóis (Vitamina E) ou tocotrienóis naturais ou sintéticos, etanol (co-solvente e conservante anti-microbiano), álcool benzílico (co-solvente e conservante anti-microbiano, anestésico local), e um alquil glicósido (tensioativo)<sup>(88)</sup>. Neste caso a solução de diazepam revelou resultados

farmacocinéticos superiores em relação à suspensão, e também em relação aos estudos anteriores. Quanto aos efeitos adversos, os mais frequentes foram: sonolência, desconforto nasal, dor de cabeça e epistaxe. Com os resultados obtidos chegou-se à conclusão de que a sonolência bem como a epistaxe estão associadas também à administração intravenosa.

*Ivaturi et al.* (Tabela 7) teve como grupo controlo a via retal e foi realizado em voluntários saudáveis na idade adulta. Neste estudo foi utilizada uma formulação com agentes solubilizantes usados em preparações oftálmicas (não descritos) com o propósito de diminuir a incidência de efeitos adversos. Foram utilizadas três formulações diferentes, Nas-A (10 mg de diazepam), Nas-B1 (10 mg de diazepam) e Nas-B2 (13,4 mg de diazepam). Foi obtido um T<sub>máx</sub> de 45 minutos para todas as formulações, o que poderá estar relacionado com a dose administrada, que provocou um retardamento na absorção, pois com doses mais baixas a absorção é mais rápida, como já se verificou em estudos anteriores. A biodisponibilidade da formulação intranasal revelou não ser inferior à via retal. Quanto à tolerabilidade da formulação intranasal, foi atribuída uma escala de dor de 0 a 10, sendo que nos grupos que receberam tratamento pela via intranasal a pontuação média mais alta foi de 2,6. O desconforto sentido pelos doentes foi atenuado após 5 minutos da administração do fármaco. Convém ainda referir que nos estudos anteriores deste autor *Ivaturi et al.* em 2009 (Tabela 4), foram utilizadas soluções supersaturadas, que provocavam maior desconforto nasal em comparação com esta nova formulação, com valores de 4,4 e 4,7. O nível do desconforto sentido pelos doentes que fizeram administração retal foi de 0,3, inferior ao da via intranasal, contudo isto não deverá ser uma razão para descartar a possibilidade de posterior desenvolvimento desta formulação.

Tabela 7 - Ensaio clínico de medicamentos inovadores de diazepam intranasal cujo controlo foi a via retal (Diasat, fornecido pela Valeant Pharmaceuticals).

Publicação	Indicação terapêutica	Dose	N	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (min)	F (%)	Data <sup>1</sup>
<i>Ivaturi et al.</i> 2013 <sup>(89)</sup>	n.a.	10 mg e 13,4 mg	12	182; 152; 181	45	70, 88, 89	2013

N - Número de voluntários; n.a. - não aplicável pois tratam-se de voluntários saudáveis; F - biodisponibilidade; <sup>1</sup> Data de conclusão.

Para a administração do fármaco, neste caso, foi utilizado um *spray* nasal Pfiffer de uso único, que entrega cerca de 100 µL em cada narina, que está de acordo com o volume recomendado a ser administrado. Se o volume foi muito maior, poderá prejudicar a própria da absorção do fármaco.

#### 4.4 Midazolam

Para o midazolam foram obtidos 24 ensaios clínicos publicados ou com registo de conclusão a partir do ano 2000, tanto com medicamentos inovadores como com medicamentos comerciais em uso experimental. Contudo, percebeu-se na leitura dos artigos que a administração

intranasal de midazolam tinha surgido nos anos 80, no contexto da sedação em pediatria, e não no contexto do controlo de crises epiléticas (90). Nesse sentido, houve um conjunto de estudos clínicos de farmacocinética com administração intranasal de midazolam (preparações comerciais parentéricas) que não mencionam epilepsia, que não foram incluídos neste trabalho (91 - 94).

Os resultados aqui incluídos foram agrupados, sendo apresentados sob a forma de tabelas resumo. Primeiramente são apresentados os ensaios em que foi usada uma solução comercial de midazolam em uso experimental por via intranasal: sem grupo controlo (Tabela 8), com o diazepam intravenoso como controlo (Tabela 9), um grupo cujo grupo controlo foi a via retal (Tabela 10 e 15) e por último controlados pela via bucal (Tabela 11). Seguidamente serão apresentados os ensaios onde foram avaliadas preparações inovadoras de midazolam intranasal: um grupo de diferentes preparações, de composição descrita, controlados pelo midazolam pela via intravenosa (Tabela 12) e, finalmente, aqueles onde foi utilizada a formulação USL261 (Tabelas 13 e 14), que é uma formulação da Proximagen, LLC, em que foi atribuído o nome de marca Nayzilam® pela UCB S.A. da Bélgica, recentemente aprovada para comercialização nos EUA pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Relativamente uso experimental da solução parentérica por via intranasal (ensaios não controlados), globalmente obteve-se eficácia no controlo das crises epiléticas em elevada percentagem de casos (Tabela 8). Contudo, percebe-se que a técnica de administração do fármaco é relevante para a eficácia do mesmo, pois num ensaio (*Scheepers et al.*) houve a falha de tratamento em 5 pacientes, 3 devidas à técnica de administração incorreta, e 2 porque o tratamento foi efetuado através da via bucal devido aos movimentos da cabeça dos pacientes, levando ao insucesso da terapia.

Tabela 8 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam (uso experimental de solução parentérica) por via intranasal, sem grupo de controlo.

Publicação	Indicação Terapêutica	Dose (mg/Kg)	Eficácia	N	Data <sup>1</sup>
<b>Fisgin et al. 2000</b> (95)	Convulsões agudas	0,2	43,7% das convulsões pararam em 1 a 2 minutos, 81% em 5 minutos.	16	2000
<b>Scheepers et al. 2000</b> (96)	Epilepsia (episódios de convulsões)	0,2	94% das crises foram controladas; 23% dos pacientes não tiveram o tratamento bem-sucedido.	22	2000
<b>Kutlu et al. 2000</b> (97)	Epilepsia (episódios de convulsões)	0,3	89% das crises foram controladas à primeira administração. As convulsões demoraram cerca de 2 minutos a parar.	9	2000
<b>Harbord et al. 2004</b> (98)	Convulsões generalizadas	0,2	Em 89% dos casos as convulsões pararam.	22	2004

N - Número de voluntários; <sup>1</sup> Data de publicação.

Num questionário realizado num dos ensaios (*Harbord et al.*), 80% dos adultos respondeu que preferia administrar midazolam por via intranasal em vez de esperar pela ambulância. A opinião geral foi de que a via intranasal oferece mais privacidade, com facilidade de administração superior, e é mais adequada ao tratamento na comunidade do que diazepam administrado pela via retal. Ainda neste estudo foram utilizadas ampolas de 1 mL, em que crianças com idades compreendidas entre 4 a 10 anos recebiam 1 ampola e com mais de 10 anos 2 ampolas, o que é um volume bastante significativo.

Já na Tabela 9 estão representados os ensaios clínicos relativos ao midazolam com o diazepam intravenoso como grupo de controlo.

Tabela 9 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam, com uso experimental de solução parentérica por via intranasal, cujo grupo controlo foi o diazepam por via intravenosa com uma dose de 0,2 mg/Kg.

Ensaio Clínico	Publicação	Indicação terapêutica	Tempo <sup>1</sup> (min)	N	Data <sup>2</sup>
-	Lahat <i>et al.</i> 2000 <sup>(99)</sup>	Convulsões febris	6 vs 8	44	2000
-	Mahmoudian <i>et al.</i> 2004 <sup>(5)</sup>	Convulsões agudas	4 vs 3	70	2004
-	Mittal <i>et al.</i> 2006 <sup>(100)</sup>	Epilepsia (episódios de convulsões)	5 vs 7	125	2006
<b>IRCT201012105358N1</b> <sup>(101)</sup>	Javadzadeh <i>et al.</i> 2012 <sup>(102)</sup>	Convulsões agudas	3 vs 6	60	2009
-	Thakker <i>et al.</i> 2013 <sup>(103)</sup>	Convulsões agudas motoras	7 vs 17	50	2013

<sup>1</sup> Tempo entre início ou preparação da administração e resposta (min); N - Número de voluntários; <sup>2</sup> Data de conclusão ou publicação.

A via intravenosa produziu uma ação mais rápida após administração na cessação das convulsões, sendo em *Lahat et al.*, por exemplo, cerca de 2 minutos e meio, enquanto que a média para a via intranasal foi de 3 minutos. Contudo, a via intravenosa requer acesso venoso, sendo a sua administração mais demorada (6 minutos, comparativamente a 4 minutos para a administração nasal em *Lahat et al.*). Tendo em conta estes dois parâmetros, a via intranasal acaba por ser mais rápida na cessação das crises convulsivas do que a via intravenosa (6 minutos vs 8 minutos e meio em *Lahat et al.*), e passou-se algo semelhante na maioria dos estudos (Tabela 9).

Os ensaios que compararam o midazolam com o diazepam por via retal em crianças (Tabela 10) demonstraram resultados mais satisfatórios para o midazolam intranasal. Tanto a administração como a resposta terapêutica foram mais rápidas. Em *Fisgin et al.*, 39% dos doentes que receberam midazolam intranasal obtiveram resolução em 1 a 2 minutos, enquanto que no grupo do diazepam 32% obteve a resolução em 2 a 5 minutos; o tempo para a administração do fármaco foi de 51 segundos para o midazolam e 68 segundos para o diazepam, e o tempo entre a administração e a supressão das crises foi de 117 segundos para o midazolam e 179 segundos para o diazepam. Em *Bhattacharyya et al.*, 96,7% dos episódios encontraram-se controlados em 10 minutos no grupo do midazolam e 88,5% no grupo do diazepam.

Tabela 10 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo grupo controlo é a via retal e o medicamento é de uso experimental.

Ensaio Clínico	Publicação	Indicação Terapêutica	Dose	N	Data <sup>1</sup>
-	Fisgin <i>et al.</i> 2002 (104)	Episódios de convulsões	0,2 mg/kg	45	2000
-	Bhattacharyya <i>et al.</i> 2006 (105)	Epilepsia (episódios de convulsões) e convulsões febris	0,2 mg/kg	46	2006
<b>NCT00326612</b> (106)	Holsti <i>et al.</i> 2010 (107)	Convulsões agudas repetitivas	0,2 mg/kg	92	2008

N - Número de voluntários; <sup>1</sup> Data de conclusão ou publicação.

Por último, no ensaio NCT00326612, com uma amostra maior do que os restantes ensaios, o grupo do midazolam apresentou uma mediana de 3 minutos entre a administração do fármaco e a supressão das crises, e o diazepam por via retal 4 minutos, o que vem em conformidade com os ensaios *Bhattacharyya et al.* e *Fisgin et al.*. Ainda segundo a mediana, a duração das crises no grupo do midazolam foi de 11 minutos, enquanto que no grupo do diazepam foi de 13 minutos, o que revela que o midazolam foi mais rápido a suprimir as crises convulsivas.

Na Tabela 11 vem representado o único ensaio clínico que compara o midazolam intranasal com a via bucal.

Tabela 11 - Ensaio clínico relativo ao fármaco midazolam cujo grupo controlo é a via bucal e o medicamento é de uso experimental.

Ensaio Clínico	Indicação Terapêutica	Dose	Controlo	N	Data <sup>1</sup>	País
<b>NCT01316445<sup>2</sup></b> (108)	Epilepsia	3 mg	Bucal	9	2014	EUA

N - Número de voluntários; <sup>1</sup> Data de conclusão; <sup>2</sup> Ensaio terminado devido à falta de suporte financeiro.

Este ensaio estava a ser conduzido pela Universidade da Columbia nos EUA, com o apoio da Upsher-Smith Laboratories, contudo a empresa deixou de financiar o ensaio, o que levou ao fim do mesmo em 2014. O objetivo deste ensaio era avaliar os EEG durante a administração dos fármacos, e os doentes seriam questionados acerca dos efeitos adversos sentidos, bem como se tentaria chegar à conclusão de qual dos métodos seria mais eficaz.

Procurando diminuir o volume de administração, vários investigadores testaram novas formulações de midazolam. Na Tabela 12 vêm representados os ensaios clínicos cujo grupo de controlo é o midazolam intravenoso.

Tabela 12 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo grupo controlo é o midazolam intravenoso em voluntários saudáveis com um medicamento inovador.

Publicação	Dose (mg)	Composição do veículo*	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (min)	F (%)	N	Data <sup>1</sup>
<b>Knoester <i>et al.</i> 2002</b> <sup>(109)</sup>	5	Cloridrato de midazolam, mistura de água e propilenoglicol (pH 4) e álcool benzílico (1% V/V)	71	14	-	6	2002
<b>Wermeling <i>et al.</i> 2006</b> <sup>(110)</sup>	5 (IV e IM)	Midazolam (25 mg/ml) polietilenoglicol 400, hidroxitolueno butilado, sacarina e propilenoglicol	80	10	72	12	2006
<b>Ivaturi <i>et al.</i> 2009a.</b> <sup>(77)</sup>	5	Solução supersaturada 40 mg/ml de diazepam, glicofurol e água	63	22	-	3	2009
<b>Haschke <i>et al.</i> 2010</b> <sup>(111)</sup>	1 e 3	Várias formulações com ciclodextrina e quitosano	28, 30, 29, 69, 81	11, 9, 11, 13, 7	88, 92, 90, 85, 76	8	2010
<b>Veldhorst-Janssen <i>et al.</i> 2011</b> <sup>(112)</sup>	5	Cloridrato de midazolam com uma mistura de água e propilenoglicol	78	44	82	9	2011

\*Indicado para a solução de midazolam intranasal; F - Biodisponibilidade; N - Número de voluntários; <sup>1</sup> Data de publicação.

Neste grupo de estudos foram utilizadas várias formulações. Para a formulação de cloridrato de midazolam com uma mistura de água e propilenoglicol (pH 4) e álcool benzílico 1% V/V, foram referidos como efeitos adversos lacrimação e gosto amargo, mas a irritação nasal sentida após a administração do midazolam desapareceu após 10 minutos. Julgou-se que o álcool benzílico seria responsável pela diminuição da irritação nasal devido às suas leves propriedades anestésicas. A absorção foi rápida, com um T<sub>máx</sub> de 14 minutos e um C<sub>máx</sub> de 71 ng/ml, o que não é um valor elevado contudo está de acordo com os valores obtidos nos ensaios da Tabela 8 relativos à formulação de USL261.

Uma formulação semelhante foi utilizada no ensaio *Veldhorst-Janssen et al.*, com cloridrato de midazolam, água e propilenoglicol. Quanto aos efeitos adversos, foi demonstrado que a sensação de queimadura nasal após a administração intranasal sentida pelos doentes foi considerada elevada, o que poderá estar relacionado com a presença de propilenoglicol na formulação. Ainda neste ensaio foi referido que a administração foi realizada com um *spray* nasal fornecido pela empresa Pfeiffer, com o volume de 100 µL por *puff*, sendo apenas necessário 1 *puff* numa das narinas para o doente receber a dose de 5 mg.

A formulação com midazolam na concentração de 25 mg/mL, PEG 400, hidroxitolueno butilado, sacarina e propilenoglicol obteve como resultados um C<sub>máx</sub> de 157 ng/ml para a via intravenosa, 59 ng/mL para a via intramuscular e 80 ng/mL para a via intranasal. Os valores de T<sub>máx</sub> obtidos foram de 12,4 minutos para a via intravenosa, 29,2 minutos para a via intramuscular e 10,3 minutos para a via intranasal, e os valores de biodisponibilidade de aproximadamente 100% para a via intravenosa, 93,4% para a via intramuscular e 72,5% para a via intranasal. Quanto aos efeitos adversos, foi mais uma vez reportada irritação nasal o que poderá, segundo os autores, estar relacionado com o próprio midazolam e não com a formulação, embora tenha que ser considerado que os solventes podem não ser bem tolerados

pela mucosa nasal. A via intravenosa demonstrou os melhores resultados a nível farmacocinético, contudo a via intranasal demonstrou ser superior à via intramuscular.

*Haschke et al.* contemplou 5 formulações de midazolam, sendo que uma delas continha apenas midazolam, 3 formulações continham uma mistura de midazolam com uma ciclodextrina com proporções diferentes em cada formulação e, por último, uma formulação com midazolam, ciclodextrina e quitosano. Os resultados farmacocinéticos foram satisfatórios e revelaram ser superiores a outros estudos realizados pois, neste caso, utilizou-se uma dose reduzida de fármaco, inferior aos 5 mg dos outros ensaios. A formulação que continha quitosano, apesar de ter melhorado a absorção do midazolam ao aumentar o  $C_{m\acute{a}x}$  e reduzir o  $T_{m\acute{a}x}$ , tornou a administração desconfortável em comparação com as outras formulações. Com o aumento da concentração de midazolam e ciclodextrina, o  $C_{m\acute{a}x}$  aumentou, contudo a biodisponibilidade do fármaco diminuiu. Verificou-se uma maior diferença ao triplicar a dose de midazolam e em comparação com a primeira formulação, que consiste no midazolam intravenoso utilizado na administração intranasal, os resultados foram melhores, o que significa que as formulações com ciclodextrina e quitosano conseguiram melhorar a absorção do fármaco e concentração obtida.

Quanto aos efeitos adversos verificou-se que as formulações com ciclodextrina causavam irritação nasal apesar de não haver presença de propilenoglicol ou álcool benzílico, que são conhecidos por causarem irritação. Contudo cerca de 65% dos doentes referiram que a administração era tolerável e após 15 minutos os efeitos da irritação já eram considerados leves.

Os ensaios relativos ao estudo da formulação de USL261 de midazolam (Tabela 13 e 14) compararam o mesmo com placebo ou com a via intravenosa, sendo que em alguns casos nem houve grupo controlo.

Tabela 13 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo objeto de estudo foi a formulação USL261 (medicamento experimental da Proximagen, LLC) em voluntários saudáveis.

Publicação	Controlo	Dose (mg)	N	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ (min)	F (%)	Data <sup>1</sup>
<b>Bancke et al. 2015</b> (113)	Midazolam IV	2,5, 5,0 e 7,5	25	59; 73; 93	10 - 12	73; 65; 62	2015
<b>Berg et al. 2017</b> (114)	Não controlado	2,5 e 5,0	30	27; 56	16; 17	-	2017

N - Número de voluntários; F - biodisponibilidade; <sup>1</sup> Data de publicação.

Os ensaios *Bancke et al.* e *Berg et al.* foram ambos de fase 1, pelo que foram testadas várias doses e o objetivo foi estudar a farmacocinética e farmacodinâmica.

A formulação do midazolam USL261 foi comparada com uma formulação comercial de midazolam intravenoso utilizada na administração intranasal. Foi concluído que os valores de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  e biodisponibilidade obtidos com o USL261 demonstraram ser superiores aos obtidos com a formulação de midazolam intravenoso, além de que foi também revelado neste

ensaio que com o aumento da dose (2,5; 5,0 e 7,5 mg) verificou-se existir um aumento do C<sub>máx</sub>, contudo o T<sub>máx</sub> manteve-se quase inalterado, chegando-se assim à conclusão de que não houve grande alteração na absorção do fármaco.

Ainda neste grupo de ensaios, foi utilizada uma população geriátrica no ensaio de *Berg et al.* para estudar os efeitos do midazolam neste tipo de população em comparação com a população adulta. As concentrações plasmáticas obtidas foram superiores no grupo da população geriátrica, contudo os T<sub>máx</sub> obtidos não variaram muito nas duas populações, sendo que a absorção foi semelhante. Como a *clearance* do fármaco é mais lenta na população geriátrica, o tempo de semi-vida do midazolam foi maior nesta população, logo a incidência de efeitos adversos foi também maior.

Na Tabela 14 estão representados os restantes ensaios relativos ao estudo da formulação USL261.

Tabela 14 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo objeto de estudo foi a formulação USL261 (medicamento experimental da Proximagen, LLC), com a indicação terapêutica de convulsões agudas repetitivas e uma dose de 5,0 mg administrada pela via intranasal.

Ensaio Clínico	Publicação	Controlo	Objetivo	Dose (mg)	N	Data <sup>1</sup>
NCT01999777 <sup>(115)</sup> / 2014-003961-49 <sup>(116)</sup>	-	Placebo	Segurança e eficácia, aumento das crises de atividade convulsiva na Unidade de Monitorização de Epilepsia	5,0	62	2015
NCT02161185 <sup>2(117)</sup>	-	Não controlado	Estudo de longo prazo sobre segurança e tolerabilidade	5,0	7	2015
NCT01529034 <sup>(118)</sup> / 2011-004109-25 <sup>(119)</sup>	Wheless <i>et al.</i> 2019 <sup>(120)</sup>	Placebo	Segurança e eficácia, tratamento ambulatorio	5,0	175	2017
NCT01390220 <sup>(121)</sup> / 2011-001318-32 <sup>(122)</sup>	Detyniecki <i>et al.</i> 2019 <sup>(123)</sup>	Placebo	Estudo de longo prazo sobre segurança e tolerabilidade	5,0	292	2017

N - Número de voluntários; <sup>1</sup> Data conclusão ou publicação; <sup>2</sup> Ensaio terminado devido ao lento recrutamento.

É de mencionar que o ensaio NCT02161185 foi terminado devido ao lento recrutamento.

Os objetivos dos ensaios da Tabela 14 foram maioritariamente o estudo da tolerabilidade, segurança e eficácia da formulação, sendo que os estudos farmacocinéticos e da escolha da dose terapêutica foram realizados nos ensaios da Tabela 13 de fase 1. Nesta fase posterior já era conhecida a dose terapêutica de 5,0 mg, que foi utilizada em todos os ensaios, e aqui procurou-se conhecer os efeitos adversos, bem como a eficácia em tratar as convulsões agudas repetitivas.

Dos resultados obtidos foi concluído que, em estudos com placebo, 53,7% dos doentes que receberam o midazolam tiveram sucesso no tratamento, comparativamente com 34,3% dos doentes que receberam o placebo. 58,2% dos doentes não teve recorrência de convulsões entre os 10 minutos e 6 horas após a administração do midazolam, enquanto que com o placebo

apenas 37,3% dos doentes não tiveram recorrências. A incidência de efeitos adversos foi também superior no grupo do midazolam, principalmente a lacrimação, irritação da garganta e sonolência. No ensaio NCT01999777, 54,8% dos doentes do grupo do midazolam apresentava-se sem crises convulsivas num espaço de 6 horas após administração, enquanto que no grupo do placebo foi obtida uma percentagem 38,7%. Estes ensaios com o grupo placebo revelaram que o midazolam apresenta eficácia terapêutica na cessação das crises comparativamente ao grupo placebo.

O USL261, também conhecido como Nayzilam®, desenvolvido pela Proximagen, LLC, tem como composição de formulação: etanol, PEG-6 metil éter, PEG 400, propilenoglicol e água purificada (124). O dispositivo utilizado para a administração liberta a formulação sob a forma de *spray*. Na Tabela 15 vêm representados ensaios clínicos cujo grupo de controlo é a via retal e o medicamento utilizado é inovador.

Tabela 15 - Ensaios clínicos relativos ao fármaco midazolam cujo grupo controlo é a via retal e o medicamento é inovador.

Publicação	Indicação terapêutica	Dose (mg)	Composição do veículo*	N	Data <sup>1</sup>	País
De Haan <i>et al.</i> 2010 (125)	Convulsões agudas	10	Cloridrato de midazolam, mistura de água e propilenoglicol (pH 4), e álcool benzílico (1% V/V)	21	2010	Holanda

\* Indicado para a solução de midazolam intranasal; N - Número de voluntários; <sup>1</sup> Data de publicação.

A formulação deste novo medicamento consistia em cloridrato de midazolam com uma mistura de água e propilenoglicol (pH 4) e álcool benzílico 1% V/V. Esta formulação é igual à formulação do ensaio *Knoester et al.* da Tabela 12, exceto a dose utilizada, que nesse estudo foi de 5 mg e no presente estudo foi 10 mg. Convém ainda referir que ambos os estudos foram realizados na Holanda, e que os autores do primeiro ensaio de 2002 participaram também neste de 2010, pelo que deverá vir no seguimento do mesmo. Quanto ao modo de administração, em ambos os ensaios foi utilizado um *spray* nasal (Spruyt Hillen) com 90 µL por cada *puff*, onde cada narina recebia 2 *puffs*, com um total de 180 µL por narina. Este volume é aceitável, sendo que está dentro do limite dos valores recomendados, entre 100 a 200 µL.

Neste ensaio verificou-se que o tempo até ao efeito terapêutico foi de 4,3 minutos para o diazepam retal e 4,6 minutos para o midazolam, o que vai contra o que já foi estudado e o que era de se esperar. Uma razão para isto se suceder poderá ser o facto de neste ensaio terem sido os cuidadores a administrar os fármacos e não um profissional de saúde, sendo que como era a primeira vez que estavam a utilizar o midazolam com administração intranasal esta pode ter sido efetuada de forma incorreta.

O efeito secundário mais frequente foi a sonolência, seguido de efeitos locais já referidos como lacrimação aumentada, tosse, espirros e boca seca. Os efeitos como a tosse e boca seca poderão

estar relacionados com a deglutição do fármaco. É ainda recomendado que a administração de midazolam seja feita no máximo 1 vez por semana.

## 4.5. Análise Global

Na via intranasal o início de ação após administração não é tão rápido como por via intravenosa, contudo a via intravenosa necessita de acesso venoso e este processo pode ser um pouco demorado e dificultado por o doente estar em plena crise convulsiva. A via intranasal pode, de facto, ser uma mais valia no controlo das crises convulsivas pela sua rápida e fácil administração.

Verificou-se que a administração intranasal é mais rápida, e o tempo entre a administração e a supressão das crises é menor do que nas vias intramuscular, bucal e retal. Além disso, a via retal apresenta várias desvantagens como absorção irregular do fármaco, possibilidade de expulsão da preparação após administração, bem como constrangimento dos doentes adolescentes ou adultos quando há necessidade de fazer a administração num local público <sup>(126)</sup>.

Como muitos ensaios clínicos sugeriram, a administração intranasal demonstrou ser uma boa alternativa para o tratamento de crises convulsivas fora do hospital. Existem estudos em que foram os cuidadores a administrar o fármaco, ao invés dos profissionais de saúde em ambiente hospitalar, de forma a antecipar o que poderá acontecer quando o doente tiver uma crise em casa. Quanto à opinião dos cuidadores, estes declararam que a via intranasal era a preferida em detrimento de outras, uma vez que é menos invasiva e detém uma administração fácil e rápida. A técnica de administração é também importante, dado que irá determinar a eficácia terapêutica, pois há ainda uma minoria de cuidadores que revelaram dificuldades na administração, o que poderá comprometer o tratamento e a cessação das crises. Para o tratamento das crises convulsivas em casa é necessário aperfeiçoar a técnica de administração dos cuidadores, com a ajuda de um profissional de saúde, de forma a obter sucesso no tratamento.

Os ensaios que comparavam dois fármacos distintos foram também relevantes, como é o caso do ensaio *Lau et al.* de 1989 e *Ivaturi et al.* de 2009. A comparação entre o lorazepam e o diazepam (*Lau et al.*) revelou que o diazepam apresenta um melhor perfil farmacocinético do que o lorazepam, com maior biodisponibilidade. Já a comparação entre o diazepam e o midazolam (*Ivaturi et al.*) demonstra que o midazolam apresenta um início de ação mais rápido e um tempo de semi-vida menor do que o diazepam. Esta informação permite concluir que o diazepam poderá evitar a recorrência de novas crises convulsivas durante um maior espaço de tempo <sup>(66,77)</sup>.

A otimização da fórmula e escolha criteriosa do subtipo de preparação nasal a administrar também parece ser importante. Assim, a solução demonstrou ser melhor alternativa do que a suspensão para formulações intranasais, neste caso de diazepam (ensaio NCT01364558).

Relativamente às formulações utilizadas, nem sempre foi possível estudar esse tópico, na medida em que muitos ensaios não disponibilizavam essa informação. Foram encontrados vários efeitos adversos, relacionados quer com a elevada percentagem de solventes orgânicos, quer com um pH muito ácido, classificados como ligeiros a moderados, mas que não impediram o seguimento do tratamento.

Foram utilizadas formulações com ciclodextrina e quitosano, onde se obteve como resultado que o quitosano, apesar de melhorar a absorção, causou desconforto aquando da sua administração. Quanto à ciclodextrina, esta melhorou a absorção do midazolam, contudo a biodisponibilidade não aumentou, dado que a quantidade de fármaco disponível para atuar tem a tendência a diminuir com o aumento de concentração. É necessário compreender melhor qual a causa da irritação nasal, e o que poderá ser possível modificar na formulação, de forma a evitar este desconforto no doente.

Convém referir que a formulação utilizada no ensaio *Ivaturi et al.* de 2013, que continha agentes solubilizantes usados em preparações oftálmicas, e tinha como propósito de diminuir a incidência de efeitos adversos, foi bem-sucedida pois o desconforto sentido pelos doentes foi atenuado após 5 minutos da administração do fármaco.

Quanto às formulações desenvolvidas por empresas temos o Plumiaz™ (Acorda Therapeutics, Inc.) que é um *spray* nasal de diazepam, Valtoco™ (Neurelis, Inc.) que também consiste num *spray* nasal de diazepam, e Nayzilam® (Proximagen, LLC) que é um *spray* nasal de midazolam. Apenas o Nayzilam® foi aprovado pela FDA nos EUA, em maio de 2019, para tratamento de episódios intermitentes e estereotipados de atividade convulsiva frequente mas diferente do habitual, como por exemplo as convulsões agudas repetitivas, em pacientes com mais de 12 anos <sup>(127)</sup>. O desenvolvimento do Plumiaz™ foi descontinuado devido aos resultados insatisfatórios dos ensaios clínicos relativamente a valores de biodisponibilidade em relação ao gel retal Diastat® <sup>(128)</sup>. O Valtoco™ encontra-se em desenvolvimento e em setembro de 2018 foi submetido um pedido para a FDA de forma a ser aceite para o tratamento de crises agudas repetitivas de epilepsia em doentes com 6 ou mais anos de idade <sup>(129)</sup>. Na Holanda é utilizado o Nazolam®, um *spray* nasal de dose unitária com 2,5 mg ou 5 mg de midazolam, para o tratamento de crises epiléticas agudas, contudo ainda não foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) para comercialização, sendo distribuído como uma espécie de medicamento manipulado patentado <sup>(130)</sup>.

## 5. Conclusão

Os resultados apresentados mostram que a via intranasal para controlo de crises epiléticas tem sido alvo de estudo ao longo dos anos, desde 1989 até aos dias de hoje. Estes ensaios permitiram

testar várias formulações, sendo que algumas conseguiram chegar ao mercado ou estão prestes a serem comercializadas. Da avaliação geral da administração intranasal de várias benzodiazepinas em comparação com outras vias de administração, nomeadamente a via intravenosa, intramuscular, bucal e retal, pode depreender-se que a via intranasal é uma boa alternativa para o tratamento de crises convulsivas quando os fármacos são o diazepam ou o midazolam, não sendo inferior às outras alternativas disponíveis. Neste momento apenas o Nayzilam® (midazolam intranasal) se encontra comercializado nos EUA e tem como indicação terapêutica o tratamento de crises convulsivas fora do padrão normal, estando indicado para crianças com mais de 12 anos. Permite, assim, o seu controlo de forma cómoda, sem necessidade de deslocamento ao hospital mais próximo. A deslocação ao hospital implica um tempo de espera, e nesse caso a distância poderá ser problemática na medida em que uma crise poderá progredir para um episódio de *status epilepticus* caso esse tempo de espera seja moroso.

Relativamente aos efeitos adversos, não se verificou a ocorrência de efeitos graves ou severos com as várias formulações de benzodiazepinas que se encontravam em estudo. Apesar do sucesso descrito com o Nazylam®, Nazolam® e Valtoco®, é possível verificar que existem poucas formulações disponíveis no mercado, sendo necessário continuar com o desenvolvimento de novas alternativas. É necessário também apostar no ensino da técnica correta de administração aos cuidadores, para que o tratamento seja bem-sucedido em casa e se evite que o doente se desloque ao hospital, sendo este um aspeto importante em países mais carenciados onde não existe a possibilidade de deslocamento ao centro de saúde ou hospital mais próximo com facilidade.

## 6. Referências

1. Epilepsy [Internet]. World Health Organization. 2019 [citado 15 de Agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epileps>
2. Pang T, Hirsch LJ. Treatment of Convulsive and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Curr Treat Options Neurol*. Julho de 2005;7(4):247-59.
3. Thomas S, Cherian A. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(3):140.
4. Kälviäinen R. Intranasal therapies for acute seizures. *Epilepsy & Behavior*. Agosto de 2015;49:303-6.
5. Mahmoudian T, Mohammadi Zadeh M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy & Behavior*. Abril de 2004;5(2):253-5.

6. Ahmad S, Ellis JC, Kamwendo H, Molyneux E. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial. *Lancet*. 13 de Maio de 2006;367(9522):1591-7.
7. Lesser RP. Psychogenic Seizures. *Neurology*. 1 de Junho de 1996;46(6):1499-507.
8. Kingston-Hepner M, Ambegaonkar G. Psychogenic non-epileptic seizures in childhood. *Paediatrics and Child Health*. Junho de 2017;27(6):268-70.
9. Madaan P, Gulati S, Chakrabarty B, Sapra S, Sagar R, Mohammad A, et al. Clinical spectrum of psychogenic non epileptic seizures in children; an observational study. *Seizure*. Julho de 2018;59:60-6.
10. Mula M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. Julho de 2014;14(7):735-40.
11. Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*. Outubro de 2016;63:109-17.
12. Nunley S, Glynn P, Rust S, Vidaurre J, Albert DVF, Patel AD. A hospital-based study on caregiver preferences on acute seizure rescue medications in pediatric patients with epilepsy: Intranasal midazolam versus rectal diazepam. *Epilepsy & Behavior*. Março de 2019;92:53-6.
13. Valeant Pharmaceuticals North America LLC. Diastat [Internet]. [citado 10 de Setembro de 2019]. Disponível em: <http://www.diastat.com/>
14. European Medicines Agency. Buccolam [Internet]. [citado 15 de Agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/buccolam>
15. Şenel S, Hıncal AA. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. *Journal of Controlled Release*. Maio de 2001;72(1-3):133-44.
16. Oral Delivery of Insulin [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 30 de Setembro de 2019]. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20130181779>
17. Ashhar MU, Ahmad MohdZ, Jain V, Agarwal NB, Ahmad FJ, Jain GK. Intranasal pitavastatin attenuates seizures in different experimental models of epilepsy in mice. *Epilepsy & Behavior*. Outubro de 2017;75:56-9.
18. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. Outubro de 2015;56(10):1515-23.

19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. Abril de 2014;55(4):475-82.
20. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Abril de 2017;58(4):512-21.
21. McKee HR, Abou-Khalil B. Outpatient Pharmacotherapy and Modes of Administration for Acute Repetitive and Prolonged Seizures. *CNS Drugs*. Janeiro de 2015;29(1):55-70.
22. Hantus S. Epilepsy Emergencies: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. *Fevereiro de 2016;22(1, Epilepsy):173-90*.
23. Schachter S. Seizure Clusters [Internet]. Epilepsy Foundation. 2008 [citado 30 de Setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.epilepsy.com/learn/professionals/refractory-seizures/potentially-remediable-causes/seizure-clusters>
24. Anderson GD, Saneto RP. Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Julho de 2012;64(10):911-8.
25. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs*. Setembro de 2015;75(13):1499-521.
26. Leandro K, Bicker J, Alves G, Falcão A, Fortuna A. ABC transporters in drug-resistant epilepsy: mechanisms of upregulation and therapeutic approaches. *Pharmacological Research*. Junho de 2019;144:357-76.
27. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*. 3 de Novembro de 2009;51(6):1069-77.
28. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures” Ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*. Janeiro de 2009;50:2-6.
29. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. Janeiro de 2016;16(1):48-61.

30. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. Março de 2013;54(3):551-63.
31. Clonazepam [Internet]. DrugBank. [citado 23 de Agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01068>
32. Midazolam [Internet]. DrugBank. [citado 23 de Agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00683>
33. Diazepam [Internet]. DrugBank. [citado 23 de Agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00829>
34. Lorazepam [Internet]. DrugBank. [citado 23 de Agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00186>
35. Shangguan Y, Liao H, Wang X. Clonazepam in the treatment of status epilepticus. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 3 de Julho de 2015;15(7):733-40.
36. Fu K, Zhou D, Tang X, Chen L. Clonazepam Needs to Be Taken Care for Refractory Epilepsy: A Rare Case and Review. *JNP*. Abril de 2015;27(2):e143-5.
37. Song L, Liu F, Liu Y, Zhang R, Ji H, Jia Y. Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children. Cochrane Epilepsy Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2 de Maio de 2018 [citado 30 de Setembro de 2019]; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012253.pub2>
38. Erdő F, Bors LA, Farkas D, Bajza Á, Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Research Bulletin*. Outubro de 2018;143:155-70.
39. Chatterjee B, Gorain B, Mohananaidu K, Sengupta P, Mandal UK, Choudhury H. Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: Available proof of concept and existing challenges. *International Journal of Pharmaceutics*. Junho de 2019;565:258-68.
40. Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Maio de 2012;64(7):614-28.
41. Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *Journal of Controlled Release*. Setembro de 2016;237:147-59.

42. Maglalang PD, Rautiola D, Siegel RA, Fine JM, Hanson LR, Coles LD, et al. Rescue therapies for seizure emergencies: New modes of administration. *Epilepsia*. Outubro de 2018;59:207-15.
43. Warnken ZN, Smyth HDC, Watts AB, Weitman S, Kuhn JG, Williams RO. Formulation and device design to increase nose to brain drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Outubro de 2016;35:213-22.
44. Musumeci T, Bonaccorso A, Puglisi G. Epilepsy Disease and Nose-to-Brain Delivery of Polymeric Nanoparticles: An Overview. *Pharmaceutics*. 13 de Março de 2019;11(3):118.
45. Parvathi M. INTRANASAL DRUG DELIVERY TO BRAIN: AN OVERVIEW. 2012;7.
46. Schrier L, Zuiker R, Merkus FWHM, Klaassen ES, Guan Z, Tuk B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly concentrated intranasal midazolam formulation for conscious sedation. *Br J Clin Pharmacol*. Abril de 2017;83(4):721-31.
47. Wermeling DP. Intranasal delivery of antiepileptic medications for treatment of seizures. *Neurotherapeutics*. Abril de 2009;6(2):352-8.
48. Schols-Hendriks MW, Lohman JJ, Janknegt R, Korten JJ, Merkus FW, Hooymans PM. Absorption of clonazepam after intranasal and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol*. Abril de 1995;39(4):449-51.
49. Wang Y, Zheng Y, Zhang L, Wang Q, Zhang D. Stability of nanosuspensions in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. Dezembro de 2013;172(3):1126-41.
50. Wang H, Xiao Y, Wang H, Sang Z, Han X, Ren S, et al. Development of daidzein nanosuspensions: Preparation, characterization, in vitro evaluation, and pharmacokinetic analysis. *International Journal of Pharmaceutics*. Julho de 2019;566:67-76.
51. Elbardisy B, Galal S, Abdelmonsif DA, Boraie N. Intranasal Tadalafil nanoemulsions: formulation, characterization and pharmacodynamic evaluation. *Pharmaceutical Development and Technology*. 21 de Outubro de 2019;24(9):1083-94.
52. Rashed HM, Shamma RN, El-Sabagh HA. Preparation of <sup>99m</sup>Tc-levetiracetam intranasal microemulsion as the first radiotracer for SPECT imaging of the Synaptic Vesicle Protein SV2A. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Agosto de 2018;121:29-33.
53. Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *Journal of Controlled Release*. Janeiro de 2018;270:89-100.

54. Fonte P, Reis S, Sarmiento B. Facts and evidences on the lyophilization of polymeric nanoparticles for drug delivery. *Journal of Controlled Release*. Março de 2016;225:75-86.
55. Quijia Quezada C, Azevedo CS, Charneau S, Santana JM, Chorilli M, Carneiro MB, et al. Advances in nanocarriers as drug delivery systems in Chagas disease. *IJN*. Agosto de 2019;Volume 14:6407-24.
56. Dara T, Vatanara A, Sharifzadeh M, Khani S, Vakilinezhad MA, Vakhshiteh F, et al. Improvement of memory deficits in the rat model of Alzheimer's disease by erythropoietin-loaded solid lipid nanoparticles. *Neurobiology of Learning and Memory*. Dezembro de 2019;166:107082.
57. Tapeinos C, Battaglini M, Ciofani G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases. *Journal of Controlled Release*. Outubro de 2017;264:306-32.
58. Chu L, Zhang Y, Feng Z, Yang J, Tian Q, Yao X, et al. Synthesis and application of a series of amphipathic chitosan derivatives and the corresponding magnetic nanoparticle-embedded polymeric micelles. *Carbohydrate Polymers*. Novembro de 2019;223:114966.
59. Hou H, Siegel RA. Enhanced permeation of diazepam through artificial membranes from supersaturated solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Abril de 2006;95(4):896-905.
60. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. Em: Tietje C, Brouder A, editores. *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes* [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [citado 30 de Setembro de 2019]. Disponível em: [https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081\\_085.xml](https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml)
61. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014. *Diário da República* n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16.
62. Step 3: Clinical Research [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. [citado 3 de Setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
63. APIFARMA & PwC. Ensaios clínicos em Portugal [Internet]. 2013. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/EstudoInvestig.Clinica%20em%20Portugal.%20jun.2013.vf.pdf>

64. Ensaio NCT00594945 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00594945>
65. Ensaio 2007-003307-13 [Internet]. EU Clinical Trials Register. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003307-13/FI>
66. Lau SWJ, Slattery JT. Absorption of diazepam and lorazepam following intranasal administration. *International Journal of Pharmaceutics*. Setembro de 1989;54(2):171-4.
67. Wermeling DP, Miller JL, Archer SM, Manaligod JM, Rudy AC. Bioavailability and pharmacokinetics of lorazepam after intranasal, intravenous, and intramuscular administration. *J Clin Pharmacol*. Novembro de 2001;41(11):1225-31.
68. Ensaio NCT00116064 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00116064>
69. Ensaio NCT00343096 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00343096>
70. Lissauer S, Kenny J, Jefferis O, Wingfield T, Miller A, Chagaluka G, et al. Buccal, intranasal or intravenous lorazepam for the treatment of acute convulsions in children in Malawi: An open randomized trial. *African Journal of Emergency Medicine*. Setembro de 2015;5(3):120-6.
71. Ensaio 2008-001575-30 [Internet]. EU Clinical Trials Register. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001575-30/GB>
72. Anderson M, Tambe P, Sammons H, Mulla H, Cole R, Choonara I. Pharmacokinetics of buccal and intranasal lorazepam in healthy adult volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. Fevereiro de 2012;68(2):155-9.
73. Ensaio NCT00735527 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00735527>
74. 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: The INLOR Study. *Epilepsia*. Abril de 2011;52(4):788-93.
75. Gizurarson S, Gudbrandsson FK, Jónsson H, Bechgaard E. Intranasal administration of diazepam aiming at the treatment of acute seizures: clinical trials in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull*. Abril de 1999;22(4):425-7.
76. Lindhardt K, Gizurarson S, Stefánsson SB, Olafsson DR, Bechgaard E. Electroencephalographic effects and serum concentrations after intranasal and

- intravenous administration of diazepam to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. Novembro de 2001;52(5):521-7.
77. Ivaturi VD, Riss JR, Kriel RL, Cloyd JC. Pharmacokinetics and tolerability of intranasal diazepam and midazolam in healthy adult volunteers. *Acta Neurol Scand*. Novembro de 2009;120(5):353-7.
  78. Ivaturi VD, Riss JR, Kriel RL, Siegel RA, Cloyd JC. Bioavailability and tolerability of intranasal diazepam in healthy adult volunteers. *Epilepsy Res*. Abril de 2009;84(2-3):120-6.
  79. Ensaio NCT01417078 [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01417078>
  80. Sperling MR, Haas KF, Krauss G, Seif Eddeine H, Henney HR, Rabinowicz AL, et al. Dosing feasibility and tolerability of intranasal diazepam in adults with epilepsy. *Epilepsia*. Outubro de 2014;55(10):1544-50.
  81. Henney HR, Sperling MR, Rabinowicz AL, Bream G, Carrazana EJ. Assessment of pharmacokinetics and tolerability of intranasal diazepam relative to rectal gel in healthy adults. *Epilepsy Research*. Setembro de 2014;108(7):1204-11.
  82. Ensaio NCT02474407 [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02474407>
  83. Ensaio NCT02316847 [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316847>
  84. Ensaio NCT01364558 [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01364558>
  85. 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*. Agosto de 2013;105(3):362-7.
  86. Ensaio NCT02724423 [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724423>
  87. Ensaio NCT02721069 [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721069>
  88. Carrt S, Medeiros D, Gwozdz G, Lowley A, Mitchnick M, Hale D, et al. Administration of benzodiazepine compositions [Internet]. US9763876B2 [citado 17 de Outubro de 2019]. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US9763876B2/en>

89. Ivaturi V, Kriel R, Brundage R, Loewen G, Mansbach H, Cloyd J. Bioavailability of intranasal vs. rectal diazepam. *Epilepsy Res.* Fevereiro de 2013;103(2-3):254-61.
90. Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA. Preanesthetic Sedation of Preschool Children Using Intranasal Midazolam: *Anesthesiology.* Dezembro de 1988;69(6):972-4.
91. Björkman S, Rigemar G, Idvall J. Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult surgical patients. *British Journal of Anaesthesia.* Novembro de 1997;79(5):575-80.
92. Walbergh EJ, Wills RJ, Eckhart J. Plasma Concentrations of Midazolam in Children Following Intranasal Administration: *Anesthesiology.* Fevereiro de 1991;74(2):233-5.
93. Burstein AH, Modica R, Hatton M, Forrest A, Gengo FM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Midazolam After Intranasal Administration. *The Journal of Clinical Pharmacology.* Agosto de 1997;37(8):711-8.
94. Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C, et al. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol.* Outubro de 1991;41(4):355-7.
95. Fişgin T, Güner Y, Senbil N, Teziç T, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Nasal midazolam effects on childhood acute seizures. *J Child Neurol.* Dezembro de 2000;15(12):833-5.
96. Scheepers M, Scheepers B, Clarke M, Comish S, Ibitoye M. Is intranasal midazolam an effective rescue medication in adolescents and adults with severe epilepsy? *Seizure.* Setembro de 2000;9(6):417-22.
97. Kutlu NO, Yakinci C, Dogrul M, Durmaz Y. Intranasal midazolam for prolonged convulsive seizures. *Brain Dev.* Setembro de 2000;22(6):359-61.
98. Harbord MG, Kyrkou NE, Kyrkou MR, Kay D, Coulthard KP. Use of intranasal midazolam to treat acute seizures in paediatric community settings. *J Paediatr Child Health.* Outubro de 2004;40(9-10):556-8.
99. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ.* 8 de Julho de 2000;321(7253):83-6.
100. Mittal P, Manohar R, Rawat AK. Comparative study of intranasal midazolam and intravenous diazepam sedation for procedures and seizures. *Indian J Pediatr.* Novembro de 2006;73(11):975-8.

101. Ensaio IRCT201012105358N1 [Internet]. World Health Organization. Disponível em: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=IRCT201012105358N1>
102. Javadzadeh M, Sheibani K, Hashemieh M, Saneifard H. Intranasal midazolam compared with intravenous diazepam in patients suffering from acute seizure: a randomized clinical trial. *Iran J Pediatr*. Março de 2012;22(1):1-8.
103. Thakker A, Shanbag P. A randomized controlled trial of intranasal-midazolam versus intravenous-diazepam for acute childhood seizures. *J Neurol*. Fevereiro de 2013;260(2):470-4.
104. Fişgin T, Gurer Y, Teziç T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol*. Fevereiro de 2002;17(2):123-6.
105. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal Midazolam vs Rectal Diazepam in Acute Childhood Seizures. *Pediatric Neurology*. Maio de 2006;34(5):355-9.
106. Ensaio NCT00326612 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00326612>
107. Holsti M, Dudley N, Schunk J, Adalgais K, Greenberg R, Olsen C, et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Agosto de 2010;164(8):747-53.
108. Ensaio NCT01316445 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316445>
109. Knoester PD, Jonker DM, Van Der Hoeven RTM, Vermeij T a. C, Edelbroek PM, Brekelmans GJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. Maio de 2002;53(5):501-7.
110. Wermeling DP, Record KA, Kelly TH, Archer SM, Clinch T, Rudy AC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a New Intranasal Midazolam Formulation in Healthy Volunteers: *Anesthesia & Analgesia*. Agosto de 2006;103(2):344-9.
111. Haschke M, Suter K, Hofmann S, Witschi R, Fröhlich J, Imanidis G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam: Intranasal delivery of midazolam. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 12 de Janeiro de 2010;69(6):607-16.

112. Veldhorst-Janssen NML, Fiddellers AAA, van der Kuy P-HM, Theunissen HMS, de Krom MCTFM, Neef C, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Nasal Versus Intravenous Midazolam in Healthy Dutch Volunteers: A Single-Dose, Randomized-Sequence, Open-Label, 2-Period Crossover Pilot Study. *Clinical Therapeutics*. Dezembro de 2011;33(12):2022-8.
113. Bancke LL, Dworak HA, Rodvold KA, Halvorsen MB, Gidal BE. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of USL261, a midazolam formulation optimized for intranasal delivery, in a randomized study with healthy volunteers. *Epilepsia*. Novembro de 2015;56(11):1723-31.
114. Berg AK, Myrvik MJ, Van Ess PJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of USL261, midazolam nasal spray: Randomized study in healthy geriatric and non-geriatric adults. *Epilepsy & Behavior*. Junho de 2017;71:51-9.
115. Ensaio NCT01999777 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999777>
116. Ensaio 2014-003961-49 [Internet]. EU Clinical Trials Register. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003961-49/BE>
117. Ensaio NCT02161185 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02161185>
118. Ensaio NCT01529034 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01529034>
119. Ensaio 2011-004109-25 [Internet]. EU Clinical Trials Register. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004109-25/ES>
120. Wheless JW, Meng T, Van Ess PJ, Detyniecki K, Sequeira DJ, Pullman WE. Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure clusters: An open-label extension trial. *Epilepsia*. Setembro de 2019;60(9):1809-19.
121. Ensaio NCT01390220 [Internet]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01390220>
122. Ensaio 2011-001318-32 [Internet]. EU Clinical Trials Register. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001318-32/ES>
123. Detyniecki K, Van Ess PJ, Sequeira DJ, Wheless JW, Meng T, Pullman WE. Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure

- clusters—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. Setembro de 2019;60(9):1797-808.
124. U.S. Food and Drug Administration. Nayzilam - New Drug Application. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
  125. de Haan G-J, van der Geest P, Doelman G, Bertram E, Edelbroek P. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia*. Março de 2010;51(3):478-82.
  126. Baviskar P, Bedse A, Sadique S, Kunde V, Jaiswal S. Drug Delivery on Rectal Absorption: Suppositories. :7.
  127. UCB announces NAYZILAM® (midazolam) nasal spray now approved by FDA to treat intermittent, stereotypic episodes of frequent seizure activity in people living with epilepsy in the U.S. [Internet]. UCB (Union Chimique Belge). [citado 5 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/UCB-announces-NAYZILAM-midazolam-nasal-spray-now-approved-by-FDA-to-treat-intermittent-stereotypic-episodes-of-frequent-seizure-activity-in-people-living-with-epilepsy-in-the-U-S>
  128. PLUMIAZ™ (diazepam) Nasal Spray [Internet]. Acorda Therapeutics, Inc. [citado 10 de Julho de 2019]. Disponível em: <http://www.acorda.com/products/research-development/plumiaz>
  129. Neurelis, Inc. Neurelis Files New Drug Application for Valtoco (diazepam nasal spray), an Investigational Treatment for Pediatric, Adolescent and Adult Epilepsy Patients [Internet]. Drugs.com. [citado 15 de Julho de 2019]. Disponível em: [https://www.drugs.com/nda/valtoco\\_180925.html](https://www.drugs.com/nda/valtoco_180925.html)
  130. Nazolam Home [Internet]. MEDIR. [citado 15 de Julho de 2019]. Disponível em: <https://www.medir.nl/midazolam-nazolam-nasal-spray/1>

# Capítulo 2 - Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

Desde 1449 que existem farmacêuticos em Portugal, sendo que inicialmente eram chamados de boticários. Neste período, o boticário estava centrado na preparação do medicamento e as farmácias eram conhecidas como Farmácias de Oficina. Hoje em dia o farmacêutico tem vindo a centrar-se mais no utente e no apoio à comunidade e a farmácia passou a ser denominada de Farmácia Comunitária.

A Farmácia Comunitária tem um papel importante na nossa sociedade pois é o primeiro local a que os utentes recorrem quando apresentam algum problema de saúde ou têm alguma questão relacionada com o tema. Isto também demonstra a confiança que é depositada no farmacêutico e a proximidade existente entre utente e profissional de saúde.

É da responsabilidade do farmacêutico o aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos e a monitorização dos doentes, entre outras funções no âmbito dos cuidados farmacêuticos. Este pode ainda colaborar na gestão da terapêutica, determinação de parâmetros bioquímicos, administração de medicamentos, deteção precoce de doenças e promoção de um estilo de vida saudável <sup>(1,2)</sup>.

O meu estágio em Farmácia Comunitária, no âmbito da unidade curricular Estágio, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, decorreu entre o dia 21 de janeiro e 31 de maio de 2019, com um total de 800 horas, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Susana Vasconcelos.

## 2. Espaço físico

A Farmácia Picoense está situada nos Açores, no concelho de São Roque do Pico e tem como diretor técnico o Dr. José Guilherme Janeiro.

No exterior da Farmácia encontra-se uma cruz verde das Farmácias Portuguesas, situada ao lado de uma placa com o nome da farmácia, junto à porta de entrada.

Na porta de entrada encontra-se afixado o horário de funcionamento da farmácia, o nome do diretor técnico, o nome da farmácia e o contacto da farmácia para emergências, isto porque esta farmácia opera sob regime de disponibilidade.

A Farmácia possui uma área de atendimento ao público com 3 balcões de atendimento, um gabinete de atendimento onde se prestam os serviços farmacêuticos, um armazém onde existe um frigorífico para o armazenamento dos medicamentos que necessitam de estar no frio, e várias prateleiras para guardar os produtos em *stock* que não têm lugar nas gavetas nem na área de atendimento ao público. Existe ainda uma área de receção de encomendas, instalações sanitárias e um laboratório.

## **2.1. Área de atendimento ao público**

Na área de atendimento ao público existem 3 balcões de atendimento acompanhados de expositores de produtos que fazem parte de campanhas que estejam em vigor, atraindo assim a atenção dos clientes para estes produtos.

Cada balcão tem um computador com o sistema Sifarma 2000®, um leitor ótico para ler os produtos através do código de barras, uma caixa registadora e uma impressora que permite imprimir os talões para entregar aos utentes e também os versos das receitas materializadas.

Quanto aos produtos presentes nesta área, existem não só os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) como também medicamentos de uso veterinário, produtos de dermocosmética, suplementos alimentares e produtos fitoterapêuticos, produtos de alimentação especial, produtos de higiene oral, produtos ortopédicos e capilares, produtos para higiene íntima, assim como alguns medicamentos homeopáticos. Estes produtos encontram-se armazenados em armários e expositores, sendo que alguns se encontram junto ao balcão de atendimento.

Neste local existe ainda uma balança eletrónica para a medição de peso, altura e índice de massa corporal. Neste espaço é possível encontrar também cadeiras para as pessoas que se encontram à espera de serem atendidas, o que é particularmente útil nos dias em que a farmácia se encontra cheia e o tempo de espera é maior.

## **2.2 Área de receção de encomendas**

Este é o local onde se realiza a receção de encomendas, gestão do receituário, devoluções, encomendas diárias, entre outras funções. Fazem parte desta área as gavetas deslizantes com os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).

É possível encontrar um balcão onde se colocam os medicamentos após a receção das encomendas ou os medicamentos para devolução, estando estes últimos separados numa caixa para não se misturarem com os restantes. Tem também um computador equipado com o Sifarma 2000®, um leitor ótico para ler o código de barras dos produtos, uma impressora comum e uma impressora de etiquetas com os códigos de barras e os preços dos produtos.

Os *dossiers* dos psicotrópicos, benzodiazepinas e dos fornecedores encontram-se arquivados também neste espaço, assim como o quadro com a divisão de funções, campanhas em vigor e com contactos úteis de laboratórios, fornecedores, entre outros.

## **2.3 Armazém**

Este espaço está reservado aos medicamentos que se encontram em excesso, no entanto é também o local de armazenamento de fraldas e pensos, dispositivos médicos para os diabéticos (como por exemplo tiras de teste e lancetas), medicamentos sujeitos a receita especial (psicotrópicos e estupefacientes) e medicamentos sob a forma de saquetas.

Os MSRM estão organizados em gavetas que estão presentes na área de receção de encomendas, às quais os utentes não têm acesso. Os medicamentos estão ordenados por ordem alfabética, sendo que os colírios, os medicamentos sob a forma de ampolas bebíveis e os xaropes ou soluções orais são armazenados em gavetas em separado.

Aqui existe ainda um computador portátil, uma secretária utilizada pelo farmacêutico para a gestão do receituário, o telefone da farmácia e uma secretária utilizada pelo diretor técnico.

## **2.4 Gabinete de atendimento**

No gabinete de atendimento estão dispostos produtos de puericultura, como fraldas, papas para bebés, leites de amamentação, cuidados de higiene do bebé, entre outros. Os serviços farmacêuticos prestados e o custo monetário dos mesmos encontram-se afixados na parede, uma vez que é neste espaço que se prestam esses mesmos serviços por um farmacêutico. Tem ainda uma pequena mesa e cadeiras para o utente se sentir confortável, quer seja para a medição dos parâmetros bioquímicos quer para uma conversa ou consulta farmacêutica. Apesar de este espaço estar acessível ao público devido aos produtos de puericultura, aquando da necessidade de realizar uma consulta farmacêutica ou de alguma privacidade com um utente é possível fechar as portas de forma a não haver interrupções.

É ainda neste local que se encontra o contentor da VALORMED, onde os utentes podem colocar os medicamentos fora de uso. Existem ainda outros dois contentores, um para produtos cortantes e perfurantes, pertencente ao grupo IV da classificação de resíduos, e outro para material contaminado com resíduos biológicos, como as luvas, algodão, compressas e tiras de teste, pertencentes ao grupo III.

## **2.5 Laboratório**

Este pequeno espaço é constituído por uma bancada com uma pedra de mármore e uma balança de precisão, sendo que os restantes materiais de laboratório e matérias-primas estão armazenados num armário acima da bancada utilizada na preparação de manipulados.

Na Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro <sup>(3)</sup> vem descrito qual o material mínimo obrigatório que deve estar presente neste espaço como uma balança de precisão sensível ao miligrama, espátulas metálicas, pipetas e provetas graduadas, termómetro, entre outros. Material este que é necessário para a preparação de manipulados que por norma deverá ser realizada neste espaço.

Esta área é pouco utilizada pela farmácia devido à escassa procura de manipulados, sendo que na maior parte das vezes em que é necessário algum tipo de manipulado este é feito noutra farmácia, que por sua vez envia o manipulado à nossa farmácia e este é posteriormente dispensado ao utente.

### **3. Horário de funcionamento**

A Farmácia Picoense está aberta das 9 às 19 horas de segunda a sexta, sendo que aos sábados está aberta das 9 às 13 horas. Fora deste horário é possível contactar a farmácia no caso de alguma urgência. O horário de funcionamento está de acordo com a Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro <sup>(4)</sup>, que refere um mínimo de 40 horas, distribuído pelos períodos diurnos de todos os dias da semana, com a exceção do domingo.

### **4. Recursos humanos**

A equipa da Farmácia Picoense é constituída pelo diretor técnico e proprietário Dr. José Guilherme Janeiro, 2 farmacêuticas (Dr.<sup>a</sup> Susana Vasconcelos e Dr.<sup>a</sup> Sara Macedo), 2 ajudantes técnicos (Nuno Simas e Carmen Jorge), 1 técnico de farmácia (Mabilia Albuquerque) e uma auxiliar de limpeza (Rosana Queiroz). A disposição da equipa está de acordo com o artigo 23º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto <sup>(5)</sup>, onde a farmácia deverá dispor de um diretor técnico e pelo menos um farmacêutico.

É da responsabilidade do diretor técnico:

- “Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os MSRM só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;

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

Na farmácia está presente um pequeno quadro com a divisão de funções de forma a diminuir a carga de trabalho para cada um dos funcionários e minimizar os erros que possam advir dessas tarefas, que incluem gestão do receituário, encomendas diárias, receção de encomendas, gestão de campanhas, montras, controlo dos prazos de validade, entre outros.

## 5. Documentação científica e suporte informático

A farmácia utiliza o sistema Sifarma 2000<sup>®</sup> que auxilia o farmacêutico no atendimento, tornando-o mais rápido e deixando assim mais tempo disponível para o aconselhamento ao doente. Para além disso simplifica a gestão das encomendas, quer seja na receção quer seja na realização aos fornecedores. É também útil na gestão de *stocks*, prazos de validade e reservas. Relativamente aos medicamentos, auxilia o processo de gestão de benzodiazepinas e psicotrópicos e permite ter acesso à medicação usada por cada utente que tenha ficha naquela farmácia. É possível ainda criar campanhas através do Sifarma 2000<sup>®</sup> e enviar *e-mails* ou mensagens de telemóvel aos utentes que consumam determinados produtos que estejam incluídos numa campanha.

O programa HW4 permite descarregar para o computador os valores da temperatura e humidade medidos nos termohigrómetros distribuídos pela farmácia.

Esta farmácia tem ainda disponível para consulta o Formulário Galénico Português, o Simpósio Terapêutico, a Farmacopeia Portuguesa, o Índice Nacional Terapêutico, o Prontuário Terapêutico, entre outros.

## 6. Aprovisionamento e armazenamento

## 6.1. Encomendas diárias

Diariamente são feitas encomendas para cada fornecedor, sendo que cada produto possui um *stock* mínimo e máximo e cada vez que esse produto atinge o *stock* mínimo é gerado automaticamente um pedido no sistema. Este *stock* é gerido de acordo com as vendas desse produto, sendo que numa época em que exista grande procura o *stock* deverá ser aumentado e quando a procura diminuir o *stock* por sua vez será deverá ser reduzido. Segundo a legislação, a farmácia deverá ter, pelo menos, 3 dos 5 medicamentos de preço mais baixo, do seu grupo homogêneo, sendo que este aspeto é algo que o responsável pelas encomendas diárias deve ter em conta.

Este é um processo moroso e muito complexo, visto que a pessoa responsável pelas encomendas é alguém que deve saber quais os fornecedores que dão preços mais vantajosos relativamente a certos produtos à farmácia, quais os laboratórios que têm maior rotação na farmácia e quais os medicamentos que estão a ter mais saída naquele momento. Isto irá depender não só da época do ano como também dos médicos que estejam de serviço nas urgências do centro de saúde, pois estes demonstram preferência na prescrição de determinados medicamentos, tornando necessário à farmácia criar respostas a estas condicionantes. É também importante perceber quais os medicamentos que se encontram esgotados e que não devem fazer parte da encomenda, assim como os produtos que têm pouca rotação, que também não devem fazer parte da encomenda diária. Quando todos os produtos pretendidos se encontrarem na encomenda esta pode ser enviada ao fornecedor através do próprio Sifarma 2000®.

Nesta farmácia existem vários fornecedores, da ilha do Faial, São Miguel e de Portugal Continental.

Até às 11 horas são realizadas as encomendas para o fornecedor de São Miguel, e até às 16h as encomendas para os fornecedores do Faial. Todas as quartas-feiras são realizadas encomendas para Portugal Continental até às 16 horas pois os pedidos realizados até essa hora são enviados por via marítima na quinta-feira. Os pedidos efetuados para a São Miguel chegam no dia seguinte por via aérea, sendo que os pedidos do Faial chegam no próprio dia ao final da tarde por via marítima. As encomendas de Portugal Continental demoram cerca de uma semana a chegar.

Por vezes algumas encomendas são realizadas por telefone ou *e-mail* ao próprio laboratório, quando se pretende realizar uma encomenda maior de uma determinada marca, e neste caso é possível obter melhores condições comerciais.

Durante o estágio tive a oportunidade de verificar este processo junto do responsável pelas encomendas diárias e perceber quais as condições oferecidas pelos laboratórios e fornecedores, quais os produtos que tinham maior saída na farmácia e quais os que se encontravam esgotados e não deveriam fazer parte da encomenda, assim como o tempo de entrega, que era uma parte

importante pois os medicamentos com maior urgência devem vir de fornecedores onde a entrega se realize no próprio dia ou no dia seguinte.

## **6.2. Encomendas instantâneas**

É possível realizar encomendas instantâneas durante o atendimento quando a farmácia não dispõe de algum medicamento ou produto. As encomendas instantâneas são efetuadas no sistema para os fornecedores de São Miguel e de Portugal Continental. No caso de o utente ter urgência na obtenção de algum produto, a encomenda deverá ser feita para os fornecedores da ilha do Faial para que os produtos cheguem no próprio dia, sendo que a encomenda deverá ser feita por telefone ao fornecedor. No final do atendimento irá sair um talão de reserva para o utente levar consigo e trazer na próxima vez que se deslocar à farmácia para receber o produto reservado, sendo que a reserva poderá estar paga ou não.

Os talões das reservas são colocados no local onde se dá a receção das encomendas, para que quando se rececionar uma encomenda se separarem os produtos que se encontram reservados dos restantes, para que não sejam vendidos a outro utente.

As encomendas feitas por telefone devem ser criadas manualmente no sistema ao selecionar “gestão de encomendas” e de seguida o fornecedor, o produto e a quantidade encomendada, sendo no final a encomenda aprovada.

## **6.3. Receção de encomendas**

Ao se rececionar uma encomenda verifica-se que junto dos medicamentos vem uma fatura enviada pelo fornecedor, com a identificação do fornecedor, identificação da farmácia, data em que os produtos foram faturados, número da fatura, nome do medicamento e quantidade, código nacional do produto (CNP), preço de venda à farmácia (PVF) e o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) de cada produto. No final da folha encontra-se o preço total da encomenda com e sem IVA.

As faturas que acompanham a encomenda são compostas por um original e um duplicado, sendo que ambas as folhas devem ser datadas, assinadas e depois arquivadas, de acordo com o fornecedor, pois para cada fornecedor existe um *dossier* em separado.

Para dar entrada dos produtos deve-se recorrer ao programa e selecionar “receção de encomendas”, de seguida selecionar o fornecedor e por último introduzir o número da encomenda e o seu valor total. O próximo passo passa por ler o código de barras de produto a produto, com o auxílio de um leitor ótico, e no final conferir os preços dos produtos, prazos de validade, valor do IVA, quantidade dos produtos recebidos, valor total da encomenda e ver o estado de conservação dos produtos. Contudo existe uma forma mais rápida de rececionar, através do modo B2B. Neste modo, é possível carregar a lista dos produtos no sistema e ao

selecionar verificar, ler os códigos dos produtos, sendo que enquanto não se atingir a quantidade encomendada, a quantidade fica a vermelho. Quando a quantidade lida pelo sistema corresponde à quantidade encomendada, muda para verde. Este modo de rececionar não dispensa os cuidados acima mencionados como conferir prazos de validade, estado de conservação dos produtos, preços, entre outros.

Ao rececionar uma encomenda os produtos do frio são os primeiros a entrarem visto que devem ser armazenados em primeiro lugar. De seguida armazenam-se os psicotrópicos e estupefacientes, e por fim os restantes medicamentos. Os produtos reservados são separados num caixote das reservas, acompanhados do talão de reserva de forma a identificar a reserva.

Quando se procede à receção de benzodiazepinas e psicotrópicos, é necessário retirar um número de registo da entrada no Sifarma. Este número é obtido ao selecionar “produtos” e depois “gestão de benzodiazepinas” ou “gestão de psicotrópicos”, sendo que de seguida se deve apontar o número de registo desse produto na fatura duplicada que acompanha a encomenda e todas as faturas dos fornecedores, original e duplicada, devem ser assinadas e datadas. O duplicado da fatura onde se encontra o psicotrópico ou benzodiazepina é arquivado num *dossier*, sendo que existem 2 dossiers, um para as benzodiazepinas e outro para os psicotrópicos.

Relativamente aos preços dos medicamentos, existem produtos com preço de venda ao público (PVP) fixo, e nesses casos a farmácia não pode alterar o preço. Contudo, vários produtos, como por exemplo os de dermocosmética ou puericultura, não possuem PVP fixo, sendo então realizado o cálculo do PVP tendo em conta o PVF, a margem de comercialização e ainda o valor do IVA (4% ou 18%). No entanto este processo é automático no sistema Sifarma 2000®, pois basta colocar a margem de comercialização e o PVF que o PVP é facultado automaticamente.

Os preços dos medicamentos podem sofrer alterações, pelo que quando se verifica uma mudança de PVP ou PVF é essencial escoar primeiro os medicamentos com o preço antigo, sendo que estes têm uma etiqueta colorida de forma a chamar à atenção para serem dispensados em primeiro lugar.

## **6.4. Devoluções**

É através do Sifarma 2000® que se realizam as devoluções. Após inserir o produto e a quantidade a ser devolvida, é necessário indicar ainda o motivo de devolução e a fatura onde consta esse mesmo medicamento. Os medicamentos podem ser devolvidos caso: tenham sido retirados do mercado; se encontrem em mau estado de conservação; apresentem um prazo de validade muito curto ou se encontrem fora de validade após receção; ou ainda quando a quantidade de medicamentos rececionada é superior à que foi pedida ou quando o medicamento nem foi pedido.

Os produtos a serem devolvidos são separados por fornecedor, sendo que é impressa uma nota de devolução em triplicado, onde duas dessas cópias seguem com a encomenda para o fornecedor e a outra é arquivada na farmácia.

## 6.5. Armazenamento

Aquando do armazenamento dos medicamentos, após a finalização da receção das encomendas, estes devem ser armazenados de acordo com as suas características. Se forem MSRM devem ser colocados nas gavetas, que estão ordenadas por ordem alfabética por Denominação Comum Internacional (DCI). Caso se trate de um psicotrópico, este deve ser armazenado separado dos restantes medicamentos, num local reservado ao qual apenas o farmacêutico tenha acesso.

Os MNSRM são colocados em armários que se encontram na área de atendimento ao público e estão organizados de forma lógica de acordo com a época do ano, sendo que na primavera os anti-histamínicos e descongestionantes nasais têm um lugar de destaque e durante inverno o destaque vai para os analgésicos e antigripais. No verão os protetores solares detêm expositores próprios para maior destaque.

Os MNSRM e os medicamentos homeopáticos encontram-se expostos em dois armários por detrás de dois balcões de atendimento, aos quais os utentes não têm livre acesso. Os suplementos e produtos fitoterapêuticos encontram-se também armazenados num armário por detrás do terceiro balcão de atendimento. Ao se encontrarem por detrás do balcão de atendimento os utentes não têm um acesso livre a estes produtos, pois devem ser dispensados com a indicação e aconselhamento do farmacêutico. Os medicamentos de uso veterinário também estão próximos do balcão de atendimento pelas mesmas razões já mencionadas. Os produtos de dermocosmética encontram-se separados por marca, armazenados em vários armários espalhados pela farmácia e aos quais os utentes têm um acesso livre, assim como os produtos de higiene oral, higiene íntima, alimentação especial, ortopédicos e capilares.

Outra preocupação durante o armazenamento é o prazo de validade, sendo que os produtos cujo prazo se apresenta mais curto são expostos em primeiro lugar, seguindo a regra *first in e first out*. Assim garante-se que os produtos que chegam em primeiro lugar são os primeiros a serem vendidos.

Todos os produtos que já não tenham espaço nas gavetas nem na área de atendimento são colocados no armazém ordenados, por ordem alfabética. Os produtos para diabéticos (como tiras de teste e lancetas), os medicamentos sob a forma de saquetas, e produtos oftálmicos unidoses de maiores dimensões são armazenados apenas nesta área da farmácia.

## 6.6. Prazos de validade

O prazo de validade é controlado quando se realiza a receção de encomendas, ao ceder o próprio medicamento aquando da dispensa ao utente e através do Sifarma 2000®.

É realizada com alguma regularidade a verificação dos prazos de validade dos medicamentos em *stock*, sendo que os medicamentos cujo prazo expira dentro de 1 a 2 meses são recolhidos e separados dos restantes. Com a ajuda do Sifarma 2000® é possível retirar uma listagem dos produtos cujo prazo de validade esteja quase a expirar, devendo-se seleccionar o espaço de tempo que nos interessa.

Os medicamentos cujo prazo esteja quase a expirar serão devolvidos ao respetivo fornecedor acompanhados de uma nota de devolução. Após a devolução é necessário atualizar os prazos de validade no sistema.

## 6.7. Controlo da temperatura e humidade

A temperatura e humidade são controladas através de um termohigrómetro. Existem três na farmácia - um no frigorífico, um no armazém e outro nas gavetas, sendo que estes valores são controlados semanalmente.

Para fazer o controlo dos valores é necessário ligar o dispositivo ao computador, através de um cabo USB, e abrir o programa HW4, sendo que depois é possível extrair os dados do aparelho, que são organizados automaticamente num gráfico que depois é impresso e analisado. O gráfico não deverá apresentar variações muito acentuadas de temperatura ou humidade.

# 7. Atendimento

De acordo com o manual das boas práticas farmacêuticas <sup>(2)</sup>, a cedência de medicamentos é o ato onde o farmacêutico cede medicamentos aos doentes, após realizar uma avaliação da medicação de forma a identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM). O farmacêutico pode ceder os medicamentos caso estes estejam acompanhados de uma prescrição médica ou quando se trata de um caso de automedicação ou indicação farmacêutica. É essencial providir o doente de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos.

No dia-a-dia da farmácia é necessário explicar aos utentes qual a diferença entre o medicamento de referência, conhecido também como medicamento de marca, e os medicamentos genéricos. Apesar de informar os utentes que a eficácia e o efeito são os mesmos e que os medicamentos genéricos são até mais baratos, havia pessoas que continuavam a

preferir levar o medicamento de marca por acreditarem ser mais eficaz do que os medicamentos genéricos existentes.

## 7.1. Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)

Um MSRM é considerado como tal se constituir um risco para a saúde do doente quando usado para o fim a que se destina sem vigilância médica, se for um risco para a saúde quando utilizado em quantidades superiores às recomendadas e para um fim diferente, caso se destine a uma administração via parentérica ou ainda se incluir substâncias cuja atividade ou reações adversas estão pouco estudadas <sup>(6)</sup>.

É de referir ainda que a prescrição por via eletrónica corresponde a uma prescrição de medicamentos resultante da utilização de equipamentos informáticos, e uma prescrição por via manual é realizada num documento pré - impresso. No caso de ser materializada ou desmaterializada, a diferença está na existência duma receita impressa, pois quando nos deparamos com a receita no telemóvel do utente isso conta como receita desmaterializada.

Segundo a legislação, para as receitas manuais ou eletrónicas materializadas, em cada receita médica podem ser prescritos até quatro medicamentos ou produtos de saúde e o número total de embalagens não deve ser superior a duas por medicamento ou produto, nem o total ser superior a quatro embalagens. Caso os medicamentos se apresentem sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas, numa receita, até quatro embalagens do mesmo medicamento. A receita manual detém uma validade de apenas 30 dias. Relativamente às receitas eletrónicas materializadas, estas podem ter até três vias com uma validade até 6 meses <sup>(7)</sup>.

Quanto à prescrição eletrónica desmaterializada, para tratamentos de curta duração, só podem ser prescritas 2 embalagens de medicamentos por linha de prescrição, onde os tratamentos de longa duração já permitem um máximo de 6 embalagens. A validade das receitas para tratamentos de curta duração é de 60 dias enquanto que para tratamentos longos, esta validade aumenta para 6 meses. Em alguns casos é ainda possível aumentar a validade da receita para 12 meses e sem limite de embalagens, desde que estes casos estejam devidamente fundamentados <sup>(7,8)</sup>.

Excecionalmente, em alguns casos, os medicamentos podem ser prescritos sob a sua denominação comercial, por marca ou por indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado. Estes casos incluem:

- Medicamento com índice terapêutico estreito (exceção a));
- Intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial (exceção b));
- Medicamento destinado a um tratamento com duração superior a 28 dias (exceção c))

<sup>(7)</sup>.

Estas exceções (a), b) e c)) devem ser incluídas na receita aquando da prescrição pelo médico.

O médico só pode prescrever por via manual caso ocorra: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio, ou outras situações, até um máximo de 40 receitas por mês <sup>(7)</sup>.

O atendimento começa com a identificação do utente. Deve-se pesquisar pelo nome do utente no sistema, caso este tenha ficha na farmácia, e de seguida seleciona-se “com participação”, por se tratar uma dispensa com receita médica. Caso seja uma receita eletrónica, é necessário preencher o número da receita e o código de dispensa, e mais a frente será útil o código de opção, quando existir mais do que uma opção de escolha. Caso seja uma receita manual, deve-se introduzir primeiro os medicamentos a dispensar, e de seguida seleciona-se “planos” e escolhe-se o organismo responsável pela participação.

Antes de proceder à dispensa dos medicamentos que constam na receita, é fulcral verificar se esta se encontra válida. Para ser válida deve incluir:

- Número da receita;
- Local de prescrição ou respetivo código;
- Identificação do médico prescriptor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade;
- Relativamente aos medicamentos prescritos, deve constar na receita: DCI da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, quantidade e posologia;
- Nome e número de utente;
- Entidade financeira responsável e número de beneficiário;
- Referência ao regime especial de participação de medicamentos, se aplicável;
- Data da prescrição <sup>(7)</sup>.

Caso seja uma receita manual, para além dos pontos já referidos, deve estar presente:

- Vinheta do local de prescrição;
- Vinheta do médico prescriptor;
- Identificação da especialidade médica e contacto telefónico do prescriptor;
- Identificação da exceção;
- Data da prescrição (validade 30 dias);
- Assinatura do médico prescriptor <sup>(7)</sup>.

De acordo com o manual das boas práticas <sup>(2)</sup> é importante questionar o doente acerca da necessidade do medicamento e verificar se este é adequado à sua situação, se existe alguma

contraindicação ou interação e se a posologia é a correta (dose, frequência e duração do tratamento). O Sifarma 2000® é útil neste processo, pois ao selecionar o medicamento é possível obter informações relativamente à posologia, reações adversas, interações, entre outras. Sempre que surja alguma dúvida relativamente ao que foi prescrito ao utente, é necessário contactar o médico prescritor para esclarecer essa mesma dúvida para que o doente receba o tratamento adequado ao seu problema.

O farmacêutico deve questionar o utente se quer levar o medicamento de marca ou o genérico, e dentro dos genéricos se quer o mais barato. Existem utentes que preferem levar sempre os medicamentos do mesmo laboratório, sendo que muitas vezes não sabem o nome de laboratório e é então preciso verificar no sistema, selecionando “devoluções” para ver todos os medicamentos dispensados no nome do utente. Isto acontecia na maior parte das vezes, visto que a maioria eram utentes idosos e não sabiam o nome dos laboratórios dos medicamentos que levavam.

Posteriormente, aparece o ecrã de resumo que contempla o valor monetário total que o utente vai pagar, as receitas aviadas e os medicamentos presentes em cada receita. Depois avança-se para a verificação dos medicamentos a dispensar ao ler os seus códigos de barras com o auxílio do dispositivo de leitura ótica, e prossegue-se para o pagamento e impressão do recibo. Caso seja receita manual ou materializada, é necessário imprimir o recibo no verso da receita e o utente deve assinar.

No verso da receita deve vir impresso:

- Identificação da farmácia;
- Número de registo dos medicamentos em caracteres e código de barras;
- Quantidade fornecida;
- Preço total de cada medicamento;
- Valor total da receita;
- Encargo do utente em valor, por medicamento e respetivo total;
- Participação do Estado em valor, por medicamento e respetivo total;
- Data da dispensa <sup>(9)</sup>.

Após a entrega dos medicamentos ao utente é importante reforçar verbalmente a informação acerca do seu uso para que este cumpra o tratamento de forma correta, principalmente na população idosa, que por vezes não compreende a informação recebida pelo médico, e é o farmacêutico que tem um papel fundamental no reforço dessa informação.

Resumindo, e de acordo com o manual das boas práticas <sup>(2)</sup>, o processo de dispensa de um medicamento é o seguinte:

- “Receção da prescrição e confirmação da sua validade;
- Avaliação farmacoterapêutica da prescrição pelo farmacêutico;
- Intervenção para resolver eventual PRM identificado;
- Entrega do medicamento prescrito;
- Informações clínicas para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita;
- Revisão do processo de uso da medicação;
- Oferta de outros serviços farmacêuticos;
- Documentação da atividade profissional <sup>(2)</sup>.”

### 7.1.1. Comparticipações

O Estado é responsável por participar a aquisição dos medicamentos prescritos aos beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e de outros subsistemas públicos de saúde, mediante apresentação de receita médica. Podem ser estabelecidos regimes especiais de comparticipação para determinados grupos e subgrupos farmacoterapêuticos, tendo em conta o rendimento dos utentes, a prevalência das doenças e os objetivos de saúde pública <sup>(10)</sup>.

Os medicamentos são comparticipados se houver demonstração técnico-científica de inovação terapêutica ou equivalência terapêutica para as indicações reivindicadas, e devem demonstrar ainda vantagem económica.

Na Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho <sup>(11)</sup> vem descrito os grupos e subgrupos suscetíveis de regimes de comparticipação e quais os respetivos escalões. Existem quatro escalões:

- Escalão A é de 90% do PVP;
- Escalão B é de 69% do PVP;
- Escalão C é de 37% do PVP;
- Escalão D é de 15% do PVP.

No anexo dessa mesma portaria vem descrito quais os grupos de medicamentos que fazem parte de cada escalão <sup>(11)</sup>.

Relativamente ao regime especial de comparticipação de medicamentos, por vezes nas receitas aparecem regimes especiais representados pelas letras “R” e “O”. A letra “R” se refere a utentes pensionistas enquanto que a letra “O” se refere a utentes abrangidos por outro regime, sendo que nestes casos junto com o nome do medicamento vem a menção do diploma legal aplicado <sup>(12)</sup>.

Durante o meu estágio deparei-me com várias situações em que tive de dispensar vários medicamentos com receita médica com regimes de comparticipação sendo, que na maioria dos casos os utentes eram beneficiários do regime do Serviço Regional de Saúde (SRS) e do Instituto

de Proteção e Assistência na Doença (ADSE). Por vezes alguns utentes beneficiavam de 2 sistemas de comparticipações, como por exemplo ADSE e Serviços de Assistência Médico Social (SAMS), e nesse caso era necessário tirar cópia da receita para imprimir o verso com o outro sistema de comparticipação.

### 7.1.2. COMPAMID

O COMPAMID é o “Complemento Para Aquisição de Medicamentos pelos Idosos”. Alguns dos utentes da Farmácia Picoense usufruíam deste complemento, sendo pensionistas residentes na Região Autónoma dos Açores, com idade igual ou superior a 65 anos, ou titulares de prestação social para a inclusão cujo grau de incapacidade seja igual ou superior a 80%, ou ainda de pensões de invalidez, e cujo rendimento não ultrapasse anualmente 14 vezes o valor da retribuição mínima mensal em vigor na Região Autónoma dos Açores <sup>(13,14)</sup>.

Este complemento é atribuído com a pensão do mês de maio, anualmente. O valor recebido pelo utente corresponde a 50% da retribuição mínima mensal garantida em vigor na Região Autónoma dos Açores, sendo este valor atualizável <sup>(13)</sup>.

Os utentes que beneficiavam deste programa necessitavam duma prova dos medicamentos prescritos e uma prova da sua dispensa, sendo que nestes casos era necessário tirar cópia da receita, carimbar e rubricar o recibo, sendo este anexado à cópia da receita.

Os beneficiários deste programa detinham o Boletim da COMPAMID, onde era necessário colocar a data da dispensa dos medicamentos, o valor total monetário que consta no recibo e o nome da farmácia que dispensa os medicamentos <sup>(12)</sup>.

## 7.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Dentro deste grupo temos os medicamentos que não satisfazem os requisitos para serem considerados MSRM. Estes medicamentos podem ser vendidos noutros estabelecimentos que não a Farmácia Comunitária, sendo que devem sempre ser supervisionados por um farmacêutico ou técnico de farmácia <sup>(15)</sup>.

### 7.2.1 Cedência com indicação farmacêutica

A indicação farmacêutica dá-se quando o farmacêutico indica um MNSRM e/ou medidas não farmacológicas com o propósito de resolver um problema de saúde que não seja grave ou para o tratamento de sintomas menores de curta duração e que não estejam relacionados com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente <sup>(2)</sup>.

Em primeiro lugar é fulcral averiguar se os sintomas apresentados pelo doente necessitam de referenciação médica, como é o caso das febres altas nos bebés ou quando uma simples dor de garganta persiste por vários dias sem resolução com anti inflamatórios.

Caso não necessite de referência, o farmacêutico deve avaliar os sintomas que o doente apresenta e averiguar quais os medicamentos que a farmácia dispõe para tratar aquela sintomatologia.

O farmacêutico deve perceber qual o sintoma associado, duração dos problemas, se existem outros sintomas ou problemas relacionados e qual a medicação que o utente faz. De seguida deve indicar uma opção terapêutica para aliviar o sintoma, e se for necessário encaminhar o doente para outros cuidados farmacêuticos. Ao selecionar o medicamento adequado, deverá ter em conta o princípio ativo, dose, frequência de administração, duração do tratamento e forma farmacêutica.

As medidas não farmacológicas são também importantes no processo de indicação farmacêutica, quer estejam ou não associadas a um tratamento farmacológico <sup>(2)</sup>.

Durante o estágio deparei-me com várias situações de indicação farmacêutica em que os utentes pediam aconselhamento para casos de constipações ou dores de garganta, sendo que durante a primavera eram mais frequentes os casos de alergias.

### 7.2.2. Cedência em automedicação

O Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho <sup>(16)</sup> define as situações passíveis de automedicação, sendo as mais frequentes: diarreia, obstipação, pirose e enfartamento, rinorreia, tosse, dores musculares ligeiras a moderadas, e cefaleias ligeiras a moderadas.

A automedicação consiste no tratamento medicamentoso estabelecido pelo próprio doente <sup>(2)</sup>. O farmacêutico deve avaliar a necessidade do medicamento solicitado pelo utente pois é importante que a automedicação se realize sob a indicação adequada do farmacêutico e segundo o uso racional do medicamento.

Os utentes que se dirigiam à farmácia nem sempre pediam MNSRM, que são os únicos medicamentos passíveis de automedicação, logo nesses casos era importante indicar aos utentes que os MSRMs não podiam ser dispensados sem receita prescrita pelo médico. Alguns desses casos incluíam benzodiazepinas como o Xanax<sup>®</sup> ou o Serenal<sup>®</sup>. Nos casos em que os utentes solicitassem MNSRM era necessário questionar o utente acerca dos sintomas e da duração dos mesmos e averiguar se justificavam a dispensa dos medicamentos, pois caso fosse algo mais grave era fundamental encaminhar o utente para o médico. Caso os sintomas justifiquem a toma dos medicamentos solicitados, é importante indicar a posologia, duração do tratamento e os cuidados a ter durante o tratamento, e assim promover o uso racional do medicamento.

Um exemplo disto é o caso de uma utente que se dirigiu farmácia para pedir Strepfen<sup>®</sup> para as dores de garganta contudo os seus sintomas prolongaram-se por mais de 3 dias pelo que a

doente foi encaminhada para o médico de forma a resolver o problema de saúde que não foi resolvido com o anti inflamatório e poderia requerer algo mais drástico como um antibiótico.

### **7.3. Medicamentos sujeitos a receita especial (psicotrópicos e estupefacientes)**

Os medicamentos sujeitos a receita especial são descritos como os medicamentos que contenham uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, ou uma substância que possa levar a um abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizada para fins ilegais <sup>(6)</sup>.

A venda de psicotrópicos só deve ser realizada por um farmacêutico e durante a venda é necessário o utente apresentar a sua identificação (bilhete de identidade, carta de condução, cartão de cidadão ou passaporte) e a partir daí preencher os dados requeridos pelo sistema <sup>(8)</sup>. No entanto, se o utente que se dirige à farmácia não é o utente que consta na prescrição, é importante preencher os dados dos dois utentes, o que vem buscar a medicação e aquele para o qual a medicação foi prescrita, sendo necessário nome completo, número e data de validade do documento de identificação, data de nascimento, idade e morada. Após a venda saem 2 recibos que servem como comprovativo daquela venda e estes são arquivados num local apropriado, pois a farmácia deve guardar o registo de venda de psicotrópicos durante 3 anos.

Devo ainda referir que caso o utente que consta na receita tenha idade inferior a 18 anos, deve ser um adulto responsável pelo utente menor a aviar a receita.

Esta dispensa só pode ser realizada por um farmacêutico, sendo que quando efetuei essa dispensa estava a ser supervisionada pela minha orientadora.

Os registos das saídas de psicotrópicos são enviados à Direção Regional de Saúde mensalmente e o balanço de entradas e saídas trimestralmente, enquanto que o registo das benzodiazepinas é enviado anualmente.

### **7.4. Medicamentos manipulados**

Segundo a legislação, um medicamento manipulado é dispensado e preparado sob a responsabilidade de um farmacêutico sendo que a sua forma de preparação difere quer seja através de uma fórmula magistral, dispensada pelo médico onde vêm descritos os componentes da formulação e respetivas quantidades, ou através da farmacopeia ou formulário sendo nesse caso um preparado oficial <sup>(17,18)</sup>.

Para a preparação deste tipo de medicamentos só devem ser utilizadas matérias-primas presentes na Farmacopeia Portuguesa, Farmacopeia Europeia, ou farmacopeias de outros estados membros. No entanto, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

(INFARMED) define uma lista das substâncias cuja utilização na preparação de manipulados é proibida <sup>(17)</sup>.

Os medicamentos manipulados compartilhados devem incluir na respetiva receita a indicação da substância ativa, concentração, excipientes e forma farmacêutica. Os medicamentos cujas substâncias ativas estejam presentes no anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro <sup>(19)</sup>, são compartilhados em 30% do seu preço.

Para serem objeto de participação, devem reunir uma das seguintes condições:

- “Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria <sup>(19)</sup>.”

Devo ainda referir que este tipo de medicamentos deve ser prescrito isoladamente dos restantes medicamentos, numa receita médica em separado. As receitas médicas que contenham marcas de medicamentos ou produtos de saúde não são objeto de participação <sup>(19)</sup>.

As matérias-primas devem vir acompanhadas de um boletim de análise e este deve ser verificado aquando da receção da matéria-prima de forma a satisfazer as exigências da monografia respetiva. Os fornecedores das matérias-primas devem obter uma autorização do INFARMED <sup>(17)</sup>.

É importante referir que a preparação de medicamentos manipulados só pode ser realizada pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo.

Após a receção da receita médica com a indicação do medicamento manipulado deve então proceder-se à sua preparação segundo as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, presente na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho <sup>(17)</sup>.

Antes de proceder à preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico deve certificar-se que o medicamento é seguro, conferindo a dosagem da substância ativa presente, e verificar se existe alguma incompatibilidade ou interação que possa afetar a eficácia do medicamento ou a segurança do doente. A área de trabalho deve estar limpa e devem estar presentes apenas os produtos ou documentos que estejam relacionados com o medicamento manipulado. É importante que as matérias-primas se encontrem dentro do prazo de validade e devidamente rotuladas, e os equipamentos devem estar em funcionamento e devidamente limpos. O

farmacêutico deve ainda assegurar que detém os documentos e os materiais de embalagem necessários para a preparação do manipulado.

Ainda na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho <sup>(17)</sup> vem referido o que deve estar presente na ficha de preparação do manipulado, na rotulagem das embalagens bem como a rotulagem das embalagens que acondicionam as matérias-primas.

É importante também realizar o controlo de qualidade de forma a garantir uma boa qualidade do produto final, sendo o mínimo a verificação das características organoléticas.

O manipulado deve estar de acordo com a monografia da Farmacopeia Portuguesa relativamente à sua forma farmacêutica e deve ser efetuada uma verificação final da massa ou volume do medicamento que deve corresponder à quantidade prescrita.

O PVP dos medicamentos manipulados é feito tendo por base o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem. Por fim é utilizada a seguinte fórmula de cálculo: (valor dos honorários + valor das matérias-primas + valor dos materiais de embalagem) × 1,3, sendo ainda acrescido o valor do IVA <sup>(20)</sup>.

Durante o meu estágio não foi possível preparar nenhum medicamento manipulado pois raramente existiam receitas de manipulados prescritas pelos médicos.

## **7.5 Preparações extemporâneas**

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar várias preparações extemporâneas, maioritariamente antibióticos para utentes pediátricos. Este tipo de preparações são elaboradas no momento da dispensa ao utente, pois consistem em pós acondicionados em frascos que devem ser reconstituídos com água destilada até a uma marca indicada. Depois o frasco deve ser agitado várias vezes de forma a garantir que o pó se dissolve na água adicionada.

É importante indicar ao utente que antes de proceder à toma do medicamento deve agitar bem o frasco antes da sua utilização. Alguns tipos de antibióticos necessitam de ser acondicionados no frio, por exemplo, no caso de conterem ácido clavulânico na sua constituição e, por norma, o seu prazo de utilização é bastante curto, cerca de 7 a 14 dias.

## **7.6 Medicamentos de uso veterinário**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro <sup>(21)</sup>, um medicamento veterinário é uma substância ou associação de substâncias que detém propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos sintomas, pode ainda ser utilizada com vista a estabelecer um diagnóstico ou ainda com o propósito de exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, de forma a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

Na Farmácia Comunitária apenas são dispensados os medicamentos de uso veterinário sujeitos a receita médica e os medicamentos veterinários não sujeitos a receita médica, sendo que os medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários não se encontram disponíveis.

Na Farmácia Picoense, o *stock* de produtos deste género não é muito grande, contudo durante o meu estágio efetuei a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, como desparasitantes externos para cães e gatos. É importante perceber com que regularidade se deve repetir a aplicação dos desparasitantes pois no caso de algumas pipetas, a sua aplicação deveria ser repetida mensalmente. Estes medicamentos estavam organizados num expositor próprio, separados dos restantes medicamentos.

## 7.7 Medicamentos homeopáticos

Segundo o estatuto do medicamento, presente no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto <sup>(6)</sup>, o medicamento homeopático é descrito como o medicamento obtido a partir de *stocks* ou matérias-primas homeopáticas e provém de um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou numa farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro.

Este tipo de medicamento é obtido a partir de diluições sucessivas de uma determinada substância que pode ter origem vegetal, animal e mineral. Podem ser utilizados para tratar sintomas de enjoo, constipação, dores de garganta, entre outros <sup>(22)</sup>.

Os medicamentos homeopáticos da farmácia são provenientes do laboratório Boiron®, sendo este um laboratório dedicado apenas a medicamentos homeopáticos. Durante o meu estágio nunca dispensei este tipo de medicamento pois raramente têm procura, e normalmente são os turistas que solicitam este tipo de medicação, pois a população local não está ciente do que são estes medicamentos.

## 7.8 Serviços farmacêuticos

De acordo com a legislação, mais propriamente com a Portaria nº1427/2007, de 2 de novembro, alterada pela Portaria nº 97/2018, de 9 de abril, as farmácias podem prestar vários serviços farmacêuticos como administração de medicamentos, primeiros socorros e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, testes rápidos para rastreio de infeções pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite B (VHB) bem como promoção de hábitos de estilo de vida saudáveis, entre outros serviços <sup>(23,24)</sup>.

A Farmácia Picoense oferece vários serviços farmacêuticos: medição de glicémia, colesterol total, triglicéridos e pressão arterial, e administração de vacinas e injetáveis. É também possível realizar um diagnóstico de pele com um aparelho específico para esse fim, sendo que através de radiação ultravioleta é possível ver o nível de hidratação da pele, marcas de

hiperpigmentação e células mortas, constituindo um grande auxílio no aconselhamento ao utente.

Durante o estágio utilizei este aparelho e acho que é uma ferramenta muito útil pois permitia identificar o tipo de pele da pessoa que estávamos a aconselhar, ajudando na escolha dos produtos mais apropriados.

Quanto à medição da glicémia, colesterol e triglicéridos, o procedimento começava com uma picada e recolha do sangue para as tiras de teste que permitiam a medição dos valores num aparelho específico, sendo que o aparelho da medição da glicémia não é o mesmo da medição do colesterol e dos triglicéridos. Relativamente à gestão de resíduos, tudo o que contivesse sangue ia para o contentor do grupo III, enquanto que tudo o que tinha agulhas ou objetos cortantes era colocado num contentor do grupo IV.

### 7.8.1 Pressão arterial

Na Tabela 16 é possível verificar os valores de pressão arterial e a sua classificação <sup>(25)</sup>:

Tabela 16- Valores de referência para a pressão arterial

	<b>Máxima (mmHg)</b>	<b>Mínima (mmHg)</b>
<b>Normal</b>	Até 120	Até 80
<b>Pré-hipertensão</b>	120 - 139	80 - 89
<b>Hipertensão arterial estágio 1</b>	140 - 159	90 - 99
<b>Hipertensão arterial estágio 2</b>	> 160	> 100

A hipertensão arterial é uma doença cada vez mais frequente na nossa sociedade, sendo que em Portugal existem cerca de dois milhões de hipertensos, e desses apenas 50% sabe que sofre desta doença. Na realidade da Farmácia Picoense havia muitos utentes com hipertensão arterial e que tomavam medicação para esta condição, logo era frequente os utentes medirem a pressão arterial.

Antes de proceder à medição deve-se questionar o utente acerca do consumo de café, álcool ou tabaco, pois caso haja consumo destas substâncias recentemente é necessário esperar 30 minutos até se realizar uma medição. O local deve ser calmo e com uma temperatura amena, o utente deve repousar cerca de 15 minutos antes da medição e deverão ser feitas pelo menos 2 medições, fazendo-se depois uma média desses valores <sup>(25)</sup>.

Após a medição da pressão arterial, com um esfigmomanómetro, são obtidos os valores da pressão arterial sistólica (máxima), pressão arterial diastólica (mínima) e as pulsações. Estes valores devem ser situados numa das categorias indicadas na Tabela 2, sendo que na maioria das vezes essas medições estavam acima de 120/80 mmHg, sendo o ideal estarem abaixo.

O aconselhamento farmacêutico é essencial neste âmbito, devendo-se recomendar a prática de exercício físico, uma alimentação equilibrada sem sal (evitar enchidos, enlatados e comidas pré-confeccionadas), consumo de legumes e frutas, controlar o excesso de peso e evitar o consumo de bebidas alcoólicas.

### 7.8.2 Glicémia

Na Tabela 17 é possível verificar os valores da glicémia e a sua classificação <sup>(26)</sup>:

Tabela 17 - Valores de referência para a glicémia.

	Em jejum (mg/dL)	2 horas após a refeição (mg/dL)
<b>Hipoglicémia</b>	< 70	< 70
<b>Normal</b>	70 - 100	70 - 140
<b>Pré-diabetes</b>	100 - 126	140 - 200
<b>Diabetes</b>	> 126	> 200

A diabetes é uma doença caracterizada por valores elevados de glicémia (hiperglicemia) que resulta de uma produção insuficiente de insulina ou resistência à ação da insulina. A insulina é uma hormona produzida pelo nosso organismo e é essencial na redução dos níveis de glicose, sendo que quando existe algum problema com o funcionamento normal desta hormona verificam-se níveis elevados de glicose no sangue, o que leva a uma hiperglicemia.

Existem 3 tipos de diabetes: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional. Depois existem outros tipos mais específicos e menos comuns.

Caso os valores se encontrem fora daquilo que é o desejável, o farmacêutico deve alertar o utente para os cuidados na alimentação, que incluem: a redução da ingestão de gordura e sal, um aumento na ingestão de fibras (pão de mistura, flocos de aveia e leguminosas), e evicção dos fritos e molhos gordurosos. É importante realizar entre 5 a 7 refeições por dia, e a ingestão de fruta deve ser feita de forma equilibrada devido à frutose presente na fruta, no entanto pode ser consumida diariamente, assim como os legumes. O peso deverá também ser controlado, assim como os níveis de colesterol, triglicéridos e pressão arterial <sup>(27)</sup>.

Para se encaminhar o utente para o médico após uma medição de glicémia com valores superiores ao desejado este deverá realizar outra medição após uma ou duas semanas. Caso os valores continuem acima do pretendido encaminha-se então o doente para o médico, para que o diagnóstico seja realmente estabelecido e lhe seja proposto um tratamento.

Na farmácia realizei algumas medições de glicémia, no entanto, como a maioria dos utentes diabéticos detinha um aparelho medidor de glicémia e mediam diariamente esses valores, estes não se deslocavam à farmácia geralmente à procura deste serviço farmacêutico.

### 7.8.3 Colesterol e triglicéridos

Na Tabela 18 é possível verificar os valores de colesterol e triglicéridos recomendados <sup>(27)</sup>:

Tabela 18 - Valores de referência para o colesterol e triglicéridos.

	Valores recomendados (mg/dL)
<b>Colesterol Total</b>	< 190
<b>Colesterol LDL</b>	< 115
<b>Colesterol HDL</b>	> 40 no homem > 45 na mulher
<b>Triglicéridos</b>	< 150

O colesterol é uma substância natural, produzido principalmente pelo fígado, sendo essencial na digestão de gorduras e constituição das hormonas sexuais. Contudo, em excesso pode conduzir a aterosclerose, o que leva à formação de placas que impedem que o sangue circule no corpo e que chegue ao coração e ao cérebro. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é conhecida como o colesterol “mau” pois deposita-se nas artérias levando à sua obstrução, enquanto que a lipoproteína de alta densidade (HDL) é o colesterol “bom” e é responsável por remover o “mau” colesterol. Os triglicéridos fazem parte da constituição das gorduras alimentares, sendo que em excesso pode levar a um aumento do risco cardiovascular <sup>(27)</sup>.

Quando os valores medidos se encontram fora do ideal é necessário alertar a pessoa para a importância da redução desses valores para aquilo que é aceitável, de forma a diminuir o risco cardiovascular e todas as complicações associadas, sendo que o tratamento não farmacológico é um dos primeiros passos.

Dentro do tratamento não farmacológico temos: reduzir o consumo de carnes vermelhas, manteiga e queijo; praticar exercício físico; cozinhar os alimentos a vapor ou grelhar; dar preferências a alimentos ricos em ómega 3, como o salmão; consumir peixe e carnes de aves; e evitar o consumo de tabaco <sup>(27)</sup>.

## 8. Outros produtos de saúde

### 8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com o Regulamento (CE) Nº 1223/2009 <sup>(28)</sup> um produto cosmético é: “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los,

perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais”.

A dermocosmética é uma área com alguma procura na Farmácia Picoense, sendo que existem várias gamas de produtos: Caudalie®, Avene®, Bioderma®, Vichy®, Uriage®, Eucerin®, Lierac® e Jowae®. Dentro de cada gama existem produtos adaptados para pele seca, pele oleosa ou pele sensível, incluindo também os cuidados anti-rugas. É importante aconselhar ao utente uma rotina de pele completa com pelo menos 3 passos: limpar, tonificar e hidratar a pele. Existem outros complementos como creme de olhos, sérum, máscaras e exfoliantes. O aparelho de diagnóstico da pele foi muito útil no aconselhamento pois permitia ver o estado da pele, por exemplo, se a pele se encontrava seca ou se tinha células mortas. As células mortas são facilmente removíveis com um bom exfoliante e a pele seca pode ser tratada com a utilização diária de um hidratante adequado, sendo que não dispensa uma limpeza prévia da pele com um leite ou gel de limpeza.

Com a chegada do verão, vieram também os protetores solares com vários fatores de proteção (15, 30 e 50+) e várias apresentações (spray, loção, óleo e mousse). É importante reforçar junto do utente os cuidados a ter com a exposição ao sol, como o uso de um chapéu e óculos de sol, evitar a exposição solar entre as 11 e as 16 horas, as peles mais claras devem usar um fator de proteção elevado (pelo menos 30), e o protetor solar deve ser utilizado durante todo o ano, pois estamos expostos aos raios UVA que são responsáveis pelo envelhecimento da pele.

## 8.2. Fitoterapia e suplementos

Segundo o Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de junho <sup>(29)</sup>, os suplementos alimentares destinam-se a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e são fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, são ainda comercializados sob a forma de cápsulas, comprimidos, saquetas de pó, ampolas de líquido, entre outras.

Durante o meu estágio dispensei vários suplementos alimentares, principalmente com o aproximar da época de verão, como produtos da gama da Depuralina®, que ajudam na perda de peso, tendo este tipo de produtos muita procura por parte das mulheres. Verifiquei também uma procura por multivitamínicos como o Centrum® e multivitamínicos infantis como o Ceregumil®. Este tipo de produtos não dispensa um aconselhamento, onde o farmacêutico deve referir que os suplementos não substituem uma alimentação variada e equilibrada.

Os produtos fitoterapêuticos abrangem os medicamentos à base de plantas que, segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto <sup>(6)</sup>, são definidos como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”.

Enquanto estive no meu estágio dispensei alguns produtos deste género como o Valdispert®, com extrato de valeriana, muito útil em pessoas com dificuldade em dormir, e o BioActivo® Arroz vermelho, que era também muito vendido pois produto possui na sua constituição a levedura do arroz vermelho que auxilia na diminuição dos níveis de colesterol para valores normais.

### 8.3. Alimentação especial e dietética

Segundo o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho <sup>(30)</sup>, os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial diferem dos alimentos normais pois estes detêm uma composição ou processo de fabrico especial e são adequados às necessidades nutricionais especiais. Os indivíduos que necessitam deste tipo de alimentação são:

- “Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;
- Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde <sup>(30)</sup>.”

Tive a oportunidade de dispensar alguns produtos desta categoria, sendo que os produtos da gama *Resource* da Nestlé® eram os que tinham maior procura, como por exemplo os cereais de pequeno-almoço que continham um elevado valor nutricional, sendo que ofereciam um teor em nutrientes equivalentes a uma refeição. Dispensei também alguns espessantes dessa gama, que tinham como função tornar os líquidos mais espessos de forma a evitar a aspiração e a facilitar o processo de deglutição.

Dentro desta categoria inclui-se a alimentação do bebé que compreende os leites, as papas e os boiões de fruta moída ou de refeições. Os boiões de frutas ou refeições são introduzidos na alimentação do bebé após os 4 meses, sendo que alguns apenas após os 6 meses. Quanto às papas, existem vários tipos: sem lactose, sem adição de açúcar, lácteas (preparação com água) ou não lácteas (preparação com leite), e papas para os 4, 6 e 12 meses, com existindo papas de 4 meses sem glúten.

Os leites encontram-se categorizados: desde o nascimento, dos 6 meses (ou de transição), dos 12 meses (ou de crescimento), e ainda outras fórmulas especiais.

O leite específico para os lactentes com menos de 6 meses é conhecido em algumas marcas como leite do tipo 1, e só deve ser iniciado por indicação médica quando não é possível recorrer à amamentação materna, pois a amamentação é recomendada pela Organização Mundial de Saúde devido aos benefícios que traz para o bebé como anticorpos, proteínas, enzimas,

vitaminas e minerais, entre outros compostos, e quanto maior for duração da amamentação maior será a proteção conferida ao bebê <sup>(31)</sup>.

Os restantes leites, como o leite de transição e de crescimento, são semelhantes na sua composição ao leite materno, no entanto, tal como o leite do tipo 1, não possuem todos os seus componentes. Quanto às outras fórmulas disponíveis, temos: fórmula anti regurgitação, sem lactose, para lactentes com obstipação, para as cólicas e hidrolisado.

## 8.4. Dispositivos médicos

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho <sup>(32)</sup>, um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da concepção <sup>(32)</sup>.”

Os dispositivos médicos encontram-se divididos em 3 classes:

- Classe I, de baixo risco;
- Classe II, de médio risco, que por sua vez pode ser dividida em IIa, de baixo médio risco, e IIb, de alto médio risco;
- Classe III, de alto risco <sup>(32)</sup>.

Esta classificação tem em conta a vulnerabilidade do corpo humano e os potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico dos dispositivos.

No estágio deparei-me com várias situações em que tive de dispensar um dispositivo médico, tendo como exemplos preservativos, fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, testes de gravidez, equipamento para a medição da glicémia, compressas de gaze, entre outros.

## 9. Interação farmacêutico-utente-medicamento

De acordo com o código deontológico <sup>(33)</sup>, no artigo 16º, o farmacêutico da farmácia de oficina tem como deveres:

- “Colaborar com todos os profissionais de saúde, promovendo junto deles e do doente a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos;
- Assegurar-se que, na dispensa do medicamento, o doente recebe informação correta sobre a sua utilização;
- Dispensar ao doente o medicamento em cumprimento da prescrição médica ou exercer a escolha que os seus conhecimentos permitem e que melhor satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo;
- Assegurar, em todas as situações, a máxima qualidade dos serviços que presta, de harmonia com as boas práticas de farmácia <sup>(33)</sup>.”

Como vem referido no artigo 1º do mesmo documento, a atividade farmacêutica tem como principal objetivo o doente e é nisso mesmo que o farmacêutico se deve centrar, pois o interesse dele deve estar no bem-estar do utente. É essencial existir uma boa relação entre os profissionais de saúde, principalmente entre o farmacêutico e o médico, pois muitas vezes é necessário esclarecer algumas indicações dadas pelo médico relativamente a medicamentos prescritos ou a posologias recomendadas, e ambos os profissionais devem entreajudar-se e pensar no bem-estar do utente <sup>(33)</sup>.

Aquando do atendimento é essencial reforçar a informação já dada pelo médico relativamente à posologia e duração do tratamento, pois por vezes os utentes dirigem-se à farmácia com receitas com várias linhas de prescrição, o que pode tornar-se confuso, principalmente para a população idosa. A informação escrita deve sempre ser reforçada pela informação oral e deve-se pedir ao utente para repetir as informações dadas pelo farmacêutico, para ter a certeza de que irá cumprir o tratamento de forma correta.

A opinião do utente deve sempre ser respeitada durante o atendimento, como por exemplo durante a escolha do medicamento que pretende levar, sendo que nestes casos o farmacêutico não deverá tentar influenciar a opção do utente. Contudo, no caso de ser um aconselhamento, o farmacêutico deve pôr em prática os seus conhecimentos científicos e procurar oferecer ao utente as melhores alternativas benefício/custo e tentar desmitificar as ideias pré-estabelecidas relativamente aos medicamentos genéricos, pois alguns utentes continuam a preferir o medicamento de marca por acharem que detêm maior eficácia.

Outro ponto importante é a promoção do uso racional do medicamento por parte do utente, onde o farmacêutico deve advertir para algumas situações, como por exemplo no caso do uso dos antibióticos, em que deve alertar o doente para o cumprimento rigoroso da posologia e

para tomar os comprimidos todos, até acabar a caixa, e não deixar o tratamento a meio por verificar uma melhoria nos sintomas, pois nesses casos os doentes estão a contribuir para a resistência a antibióticos.

No artigo 10º vem descrito que “os farmacêuticos são obrigados ao sigilo profissional relativo a todos os factos de que tenham conhecimento no exercício da sua profissão, com exceção das situações previstas na lei. O dever de sigilo profissional subsiste após a cessação da atividade profissional e ainda quando o farmacêutico altere o seu domicílio profissional <sup>(30)</sup>.” Esta é uma profissão que exige a existência do sigilo profissional, sendo que o farmacêutico não deve partilhar com terceiros o que acontece na farmácia ou os casos dos utentes que recebe na farmácia. A importância do sigilo profissional é algo que me foi transmitido durante o meu estágio.

## 10. Farmacovigilância

A farmacovigilância tem como objetivo detetar, avaliar e prevenir os riscos associados aos medicamentos com autorização de introdução no mercado, e permite o seguimento dos efeitos adversos dos medicamentos para que exista uma maior segurança na sua utilização. Ainda é referido que o farmacêutico tem o dever de comunicar as suspeitas de reações adversas que possam ter sido causadas por medicamentos <sup>(2)</sup>.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância, criado em 1992, monitoriza a segurança dos medicamentos que têm autorização de introdução no mercado nacional e avalia problemas relacionados com Reações Adversas a Medicamentos (RAM), sendo por vezes necessário implementar medidas de segurança. Convém ainda esclarecer que uma RAM é uma resposta nociva e não intencional a um medicamento <sup>(6,34)</sup>.

É importante notificar as RAM, e este procedimento é fácil de se realizar pois ao aceder ao Portal de Notificação de Reações Adversas, através da internet, tanto os utentes como os profissionais de saúde podem notificar uma reação adversa, sendo que as informações fornecidas serão mantidas seguras e confidenciais, quer do utente quer do profissional de saúde.

Para se proceder à notificação são necessárias as seguintes informações:

- Reação adversa;
- Medicamento suspeito de ter causado a RAM;
- Dados do doente;
- Meios de contacto do notificador da RAM <sup>(35)</sup>.

Durante o meu estágio não realizei nenhuma notificação de uma reação adversa a algum medicamento, contudo a equipa da farmácia encontrava-se sensibilizada para a importância da notificação por parte dos profissionais de saúde, pois após a introdução dos medicamentos no mercado existem efeitos adversos que aparecem nos utentes que não foram manifestados nos ensaios clínicos precedentes.

## **11. VALORMED**

A VALORMED foi criada em 1999 e tem como objetivo gerir os resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano e de uso veterinário, vazias ou com parte do medicamento remanescente. Esta sociedade sem fins lucrativos é composta pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), Associação Nacional de Farmácias (ANF) e pela Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos (GROQUIFAR) <sup>(36)</sup>.

O contentor da VALORMED é o local apropriado para os medicamentos cujo prazo de validade tenha expirado ou que estejam fora de uso. Quando o contentor se encontra cheio, é selado, pesado e através do Sifarma é obtido um talão de cada contentor, sendo que é necessário uma assinatura do farmacêutico e uma assinatura da empresa responsável pela recolha dos contentores, no caso da Farmácia Picoense era a E.Caetano de Sousa, Lda.

Durante o meu estágio foi possível observar que vários utentes levavam os seus medicamentos fora de uso ou fora do prazo à farmácia e não colocavam os medicamentos no lixo comum. No entanto, é necessário continuar a sensibilizá-los para este tópico, para que este tipo de resíduos possa ser tratado de forma diferenciada e correta.

## **12. Contabilidade e gestão**

### **12.1. Conferência do receituário**

Todos os meses as receitas materializadas são separadas por organismo e por lotes, sendo que é importante verificar sempre se está presente a assinatura do médico, o prazo de validade, se o medicamento que foi dispensado corresponde ao que foi prescrito e na quantidade correta, entre outros campos necessários para a validação e que já foram referidos. No verso, onde temos a impressão, é necessário verificar se o organismo corresponde ao da receita, por exemplo se na frente da receita é referido SRS no verso deve vir E1 como código do organismo. No verso vem ainda o número da receita, o lote e a série, como também já foi referido anteriormente. Ou seja, os elementos da receita que são conferidos durante o atendimento

voltam a ser conferidos por outra pessoa de forma a evitar erros. É ainda necessário a assinatura do farmacêutico, data e carimbo da farmácia nas receitas que já foram conferidas.

As receitas materializadas são organizadas em lotes de 30 e separadas por organismo. Dentro de cada organismo existem diferentes lotes, sendo que é mais fácil organizar as receitas dentro do mesmo lote por ordem crescente para a posterior conferência ser facilitada e mais rápida.

No decorrer do estágio deparei-me com situações em que alguns laboratórios compartilham alguns medicamentos de forma a apoiar os utentes, como é o caso do programa Betmiga.

No final de cada mês, mais propriamente no final do último dia do mês, após a conferência das receitas e depois de estarem devidamente separadas por organismo e lotes, pode proceder-se à impressão de um verbete de identificação do lote, através do Sifarma, ao selecionar “faturação” e “gestão de lotes por faturar”, que irá acompanhar cada lote de receitas. É necessário conferir se o número de receitas presentes no verbete corresponde ao número de receitas que vão ser enviadas e de seguida realiza-se o fecho do lote, passo este muito importante, pois após se realizar o fecho já não é possível retroceder e tentar modificar algo que não esteja correto.

O verbete de identificação do lote tem presente o nome e código da farmácia, o organismo, o número do lote, a quantidade de receitas, o mês e o ano, e ainda o que cada utente pagou e o valor que é compartilhado, sendo que estes valores correspondem ao PVP.

A relação resumo de lotes tem o nome e código da farmácia, mês e ano, os tipos e números de lotes, número de receitas em cada lote, o PVP, o valor pago pelo utente, e o valor da participação, alguns dos elementos já presentes no verbete.

A fatura mensal inclui o PVP, valor pago pelo utente, valor da participação, quantidade de lotes e receitas e nome da farmácia e da entidade adquirente.

De seguida seleciona-se “faturar” e imprime-se a relação do resumo de lote e a fatura mensal em quadruplicado, sendo que os quadruplicados ficam na farmácia para efeitos de contabilidade e as restantes 2 cópias e o original são enviadas juntamente com as receitas e os verbetes. Devo referir que as receitas de organismos como o Serviço de Assistência Médico-Social (SAMS) ou a Divisão de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana (SAD-GNR) são enviadas à ANF até ao dia 8 do mês seguinte de forma a receber o dinheiro das participações. As receitas dos organismos maiores como a SRS são recolhidas pelos Correios de Portugal, S.A. (CTT) até ao dia 3 do mês seguinte, e estes encarregam-se de as enviar para o Saudaçor SA, que é a Sociedade Gestora de Recursos e Equipamentos da Saúde dos Açores e é responsável por gerir o sistema regional de saúde.

## 13. Conclusão

Este estágio foi muito útil pois foi o primeiro contacto que tive com a realidade da prática farmacêutica ao nível da Farmácia Comunitária e permitiu-me consolidar os conhecimentos obtidos ao longo dos últimos 5 anos. No início foi um bocado complicado pois o primeiro contacto com os nomes comerciais dos medicamentos é algo com o qual não se está familiarizado, contudo, ao fim de algumas semanas, depois de armazenar medicamentos e verificar prazos de validade, tarefas estas que me obrigaram a verificar a localização dos medicamentos e a contactar mais com os mesmos, tornou-se mais fácil a associação entre princípio ativo e nome de marca.

Não posso deixar de mencionar a equipa da Farmácia Picoense, uma equipa dinâmica e muito competente que, apesar de todas as tarefas e funções que tinham de desempenhar, conseguiram tirar um bocado do seu tempo para esclarecer qualquer dúvida que eu tivesse em relação às minhas tarefas na farmácia, como no atendimento ou na receção de encomendas.

Também consegui ver que a maior parte da população que se dirige à farmácia é a população idosa e que muitas das vezes tive de ajustar o meu discurso à população que tinha há minha frente, que, no caso da população idosa, o discurso deve ser simplificado.

A Farmácia Comunitária é o primeiro local a que os utentes se dirigem quando têm algum problema de saúde, e foi possível verificar a proximidade existente entre o utente e o farmacêutico na medida em que o utente se sentia à vontade para exprimir qualquer dúvida ou pensamento que tivesse relativamente ao tratamento que lhe era prescrito pelo médico. Nestes casos é necessário reforçar a informação dada pelo médico para que o utente realize o tratamento de forma correta.

O farmacêutico detém um papel muito importante na comunidade na medida em que se encontra próximo do utente e deve fazer o possível para promover estilos de vida saudáveis, o uso racional do medicamento e a farmacovigilância. Em suma, ele deve fazer uso dos seus conhecimentos técnico-científicos para promover o bem-estar da população.

É uma profissão exigente visto que o farmacêutico tem de fazer de tudo um pouco, desde o atendimento de utentes à gestão e receção de encomendas, receituário, campanhas, entre outras funções, contudo é uma área que me suscitou muito interesse.

## 14. Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos. [Internet]. [Consultado a 1-05-2019]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Conselho Nacional da Qualidade. Boas Práticas para a Farmácia Comunitária. 3ª ed. 2009
3. INFARMED. Deliberação nº 1500/2004, 7 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004
4. Ministério da Saúde. Portaria nº 277/2012. Diário da República nº 177/2013, Série I de 2012-09-12
5. INFARMED. Decreto-Lei nº 307/2007, 31 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007
6. INFARMED. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2006
7. INFARMED. Portaria nº 224/2015, de 27 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2015
8. Saúde. Portaria n.º 284-A/2016. Diário da República n.º 212/2016, 1º Suplemento, Série I de 2016-11-04.
9. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde
10. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 115/2017. Diário da República n.º 173/2017, Série I de 2017-09-07
11. Ministério da Saúde. Portaria nº 195-D/2015. Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30
12. SAUDAÇOR SA. Guia de Apoio à Prescrição. Versão 1.2. 2017
13. Região Autónoma dos Açores - Assembleia Legislativa. Decreto Legislativo Regional n.º 4/2008/A Diário da República nº 40, Série I de 2008-02-26

14. Região Autónoma dos Açores - Assembleia Legislativa. Decreto Legislativo Regional n.º 1/2019/A Diário da República n.º 4, Série I de 2019-01-07
15. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 134/2005. Diário da República n.º 156/2005, Série I-A de 2005-08-16
16. INFARMED. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007
17. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02
18. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22
19. Ministério da Saúde. Despacho n.º 18694/2010. Diário da República n.º 242/2010, Série II de 2010-12-16
20. INFARMED. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada
21. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 314/2009. Diário da República n.º 209/2009, Série I de 2009-10-28
22. Laboratórios Boiron. [Internet]. [Consultado a 25-05-2019]. Disponível em: <http://boiron.pt/faqs/>
23. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1427/2007. Diário da República n.º 211/2007, Série I de 2007-11-02
24. Saúde. Portaria n.º 97/2018. Diário da República n.º 69/2018, Série I de 2018-04-09
25. Fundação Portuguesa de Cardiologia. [Internet]. [Consultado a 20-05-2019]. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>
26. Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal. [Internet]. [Consultado a 20-05-2019]. Disponível em: <https://apdp.pt/diabetes/abc-da-diabetes/>
27. Fundação Portuguesa de Cardiologia. [Internet]. [Consultado a 20-05-2019]. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>

28. Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia. Regulamento (CE) nº1223/2009, de 30 de Novembro de 2009
29. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 118/2015. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A de 2003-06-28
30. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei nº 74/2010. Diário da República n.º 118/2010, Série I de 2010-06-21
31. Organização Mundial de Saúde. Dez factos sobre o aleitamento materno. [Internet]. [Consultado a 25-05-2019]. Disponível em: [http://www.aleitamentomaterno.pt/images/artigos/OMS\\_dez\\_factos.pdf](http://www.aleitamentomaterno.pt/images/artigos/OMS_dez_factos.pdf)
32. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº145/2009. Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17
33. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [Consultado a 28-05-2019]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
34. INFARMED. Perguntas Frequentes. [Internet]. [Consultado a 29-05-2019]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/muh\\_farmacovigilancia](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia)
35. INFARMED. Portal RAM. [Internet]. [Consultado a 29-05-2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/informacao-de-seguranca/farmacovigilancia>
36. VALORMED. Quem Somos. [Internet]. [Consultado a 29-05-2019]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>