



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Isabel Fragoso Simões

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Administração Intranasal de Antidepressivos e Antipsicóticos: Realidade Pré-Clínica e Clínica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Ricardo Andrade, da Dra. Élia Sansana e da Professora Doutora Ana Fortuna apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Isabel Fragoso Simões

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Administração Intranasal de Antidepressivos e Antipsicóticos: Realidade Pré-Clínica e Clínica" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, do Dr. Ricardo Andrade, da Dra. Élia Sansana e da Professora Doutora Ana Fortuna apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Eu, Isabel Fragoso Simões, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013150283, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Administração Intranasal de Antidepressivos e Antipsicóticos: Realidade Pré-clínica e Clínica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 06 de setembro de 2018.

A aluna

A handwritten signature in blue ink that reads "Isabel Fragoso Simões". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

(Isabel Fragoso Simões)

## **Agradecimentos**

*No caminho que traçamos nunca nos encontramos sozinhos, o sucesso depende não só do nosso esforço e dedicação, como também do apoio e compreensão daqueles que nos rodeiam. Assim, quero agradecer:*

*À minha orientadora, a Professora Doutora Ana Fortuna, por todo o apoio incansável e disponibilidade na realização deste desafio.*

*À equipa da Owlpharma, que me ajudou a construir uma visão da indústria farmacêutica e que me ensinou muito sobre esta área do setor farmacêutico.*

*Ao Grupo Farmajaneiro, em particular, à equipa da Farmácia Glória do Ribatejo, pelo companheirismo e pelos ensinamentos que contribuíram para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica.*

*Aos meus pais e à minha irmã, o meu porto-seguro nestes 5 anos de trabalho longe de casa.*

*Aos meus amigos, aos que embarcaram comigo nesta aventura e aos que me viram partir para a cidade dos estudantes, sempre presentes nos momentos bons e menos bons.*

## Parte I – Monografia

### Administração Intranasal de Antidepressivos e Antipsicóticos: Realidade Pré-clínica e Clínica

#### Índice

<b>Resumo</b> .....	7
<b>Abstract</b> .....	8
<b>Abreviaturas</b> .....	9
<b>I. Introdução</b> .....	10
<b>II. Administração intranasal de fármacos</b> .....	11
II.1. Anatomia e histologia da cavidade nasal.....	11
II.2. Mecanismos de transporte intranasal de compostos da cavidade nasal para o cérebro .....	13
II.3. Via intranasal: limitações e estratégias de administração de fármacos de ação central .....	14
<b>III. Depressão e Esquizofrenia</b> .....	16
III.1. Tratamento farmacológico e desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos.....	17
III.2. Administração intranasal como nova estratégia terapêutica.....	20
<b>IV. Administração intranasal de antidepressivos</b> .....	21
<b>V. Administração intranasal de antipsicóticos</b> .....	26
<b>VI. Considerações Finais</b> .....	31
<b>VII. Bibliografia</b> .....	33
<b>VIII. Anexos</b> .....	39

## Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Owlpharma – Consulting, Lda.

### Índice

<b>Abreviaturas</b> .....	44
<b>I. Introdução</b> .....	45
<b>II. Owlpharma – Consulting, Lda</b> .....	46
<b>III. Análise SWOT</b> .....	46
<b>III.1 Strengths</b> .....	46
1. Equipa da Owlpharma.....	46
2. Contacto com diferentes áreas profissionais e variedade de tarefas realizadas.....	47
3. Desenvolvimento de <i>Hard Skills</i> .....	48
<b>III.2 Weaknesses</b> .....	48
1. Formações introdutórias.....	48
2. Necessidade de uso e transporte do computador portátil pessoal.....	49
3. Contacto com a área de Farmacovigilância.....	49
<b>III.3 Opportunities</b> .....	49
1. Bases adquiridas na unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento.....	49
2. Visão da Indústria Farmacêutica.....	50
<b>III.4 Threats</b> .....	50
1. Área Regulamentar de Produtos Cosméticos.....	50
<b>IV. Considerações Finais</b> .....	51
<b>V. Bibliografia</b> .....	51

## Parte III – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### Farmácia Glória do Ribatejo

#### Índice

<b>Abreviaturas</b> .....	53
<b>I. Introdução</b> .....	54
<b>II. Farmácia Glória do Ribatejo</b> .....	55
<b>III. Análise SWOT</b> .....	56
<b>III.1. Strengths</b> .....	56
1. Organização do espaço.....	56
2. Equipa técnica.....	58
3. Gestão de sortido e de stock.....	58
4. Produtos ortopédicos.....	58
<b>III.2. Weaknesses</b> .....	59
1. Preparação de medicamentos manipulados.....	59
<b>III.3 Opportunities</b> .....	59
1. Formações.....	59
2. Dia Aberto à Comunidade do CBES de Glória do Ribatejo.....	59
3. Farmácia Higiene.....	60
<b>III.4. Threats</b> .....	60
1. Falta de medicamentos.....	60
2. Conhecimentos na área de puericultura.....	61
3. Baixa literacia em saúde.....	61
<b>IV. Casos Práticos</b> .....	62
<b>V. Considerações Finais</b> .....	63
<b>VI. Bibliografia</b> .....	64

## **Parte I – Monografia**

Administração Intranasal de Antidepressivos e Antipsicóticos:

Realidade Pré-clínica e Clínica



## **Resumo**

A via intranasal é alvo de vários estudos científicos que visam compreender os mecanismos de transporte de fármacos desde a cavidade nasal até à circulação sistémica e/ou até ao Sistema Nervoso Central (SNC). A sua aplicação na administração de fármacos de ação central tem sido vastamente investigada, incluindo antidepressivos e antipsicóticos, com a finalidade de melhorar a eficácia destes fármacos e diminuir a incidência dos seus efeitos adversos que podem derivar da sua absorção sistémica.

Para além das vantagens suprarreferidas, a via intranasal apresenta-se como uma alternativa promissora para o tratamento da fármaco-resistência em doenças do foro psiquiátrico. A fármaco-resistência caracteriza-se como sendo a falta de efetividade após o segundo tratamento consecutivo, e assola grande parte dos doentes psiquiátricos.

Esta monografia tem como objetivos abordar os mecanismos da via intranasal e as vantagens desta via na administração de fármacos de ação central; enunciar os principais mecanismos responsáveis pela fármaco-resistência associada à depressão e à esquizofrenia; reunir estudos pré-clínicos e clínicos sobre a administração intranasal de fármacos antidepressivos e antipsicóticos, discutindo os seus principais resultados.

**Palavras-chave:** Administração intranasal; depressão; esquizofrenia; antidepressivos; antipsicóticos; fármaco-resistência.

## **Abstract**

The intranasal route is the target of several scientific studies that aim to understand drugs transport mechanisms, since the nasal cavity until the systemic circulation and/or to the Central Nervous System. Its application has been exploited in an attempt of directly delivering central-acting active substances into the brain, including antidepressants and antipsychotic drugs. This is expected to improve the efficacy of those drugs and reduce their systemic and lateral adverse effects.

Besides the aforementioned advantages, the intranasal route is itself as a promising alternative for the drug-resistance treatment in psychiatric disorders. The drug-resistance is characterized by a lack of effectiveness after the second successive treatment has been administered and covers a substantial part of the psychiatric patients.

This monography aims at addressing the intranasal route mechanisms and their advantages regarding central-acting drugs. Moreover the main mechanisms responsible for depression and schizophrenia drug-resistance will be enunciated as well as non-clinical and clinical studies focusing the intranasal administration of antidepressants and antipsychotics will be discussed.

**Keywords:** Intranasal administration; depression; schizophrenia; antidepressants; antipsychotics; drug-resistance.

## **Abreviaturas**

BHE – Barreira Hematoencefálica

BPRS – Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (do inglês, *Brief Psychiatric Rating Scale*)

CVLT – *California Verbal Learning Test*

C<sub>máx</sub> – Concentração máxima

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FST – Teste da natação forçada (do inglês, *Forced Swim Test*)

GABA – Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

IRNS – Inibidores da recaptação da noradrenalina e da serotonina

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

IM – Intramuscular

IN – Intranasal

IP – Intraperitoneal

IV – Intravenosa

LNS – *Letter Number Sequence*

MADRS – Escala de avaliação da depressão de Montgomery-Åsberg

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAMAM – Poliamidoamina

PANSS – Escala da Síndrome Positiva e Negativa (do inglês *Positive and Negative Syndrome Scale*)

PCL – Poliéster policaprolactona

PEG – Polietilenoglicol

PLGA – Poli (ácido lático-co-ácido glicólico)

RNA – Ácido ribonucleico

RNAi – RNA de interferência

RRT – *Reserpine reversal test*

siRNAs – Pequeno RNA de interferência (do inglês, *short interfering RNAs*)

SLN – Nanopartículas Sólido-Lípido

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Polimorfismos num único nucleótido

STC – Treino Cognitivo e Social (do inglês, *Social Cognitive Training*)

STL – Lecitina *Solanum tuberosum*

UI – Unidades Internacionais

## I. Introdução

A administração intranasal (IN) é utilizada para veicular, maioritariamente, fármacos de ação local, como anti-histamínicos e vasoconstritores, todavia são já comercializadas formulações intranasais que visam uma ação sistémica. As vantagens que a administração IN apresenta são inúmeras, sendo o mecanismo de transporte direto de fármacos da cavidade nasal até ao cérebro considerado, atualmente, o *ex-líbris* desta via. Este acesso direto ao Sistema Nervoso Central (SNC) é favorável na administração de fármacos de ação central, como antidepressivos e antipsicóticos, ao evitar o efeito de primeira passagem hepático e ao circunscrever a barreira hematoencefálica, dois fatores que comprometem a biodisponibilidade destes fármacos no seu alvo terapêutico.

A depressão e a esquizofrenia são duas doenças psiquiátricas com um grande impacto socioeconómico, devido à sua natureza debilitante que afeta cerca de 4,4% e 1% da população mundial, respetivamente. O tratamento farmacológico destas patologias restringe-se à administração de formulações orais e/ou injetáveis de fármacos antidepressivos e antipsicóticos, o que implica a sua passagem pela barreira hematoencefálica, e, no caso das formulações orais, a sua metabolização hepática. A efetividade do tratamento da depressão e da esquizofrenia, com fármacos antidepressivos e antipsicóticos, respetivamente, é influenciada por diversos fatores, entre eles as variações de expressão dos genes que codificam proteínas que envolvidas na farmacocinética destes fármacos. Quando a falta de resposta terapêutica é verificada após o segundo tratamento consecutivo, ambas as doenças são denominadas de fármaco-resistentes.

Deste modo, a administração IN de antidepressivos e antipsicóticos apresenta-se como sendo uma potencial solução para o tratamento da depressão e da esquizofrenia fármaco-resistentes, devido ao transporte direto de fármacos desde a cavidade nasal até ao cérebro. São vários os estudos pré-clínicos e clínicos realizados até à data com estas duas classes farmacoterapêuticas, realizados em diversos modelos, com várias formulações, sempre com o objetivo claro de circunscrever a barreira-hematoencefálica.

## **II. Administração intranasal de fármacos**

A administração IN de fármacos é já uma prática recorrente no uso de fármacos que visam um efeito local, como anti-histamínicos e vasoconstritores, para o tratamento de patologias, como a rinite. Porém, têm sido desenvolvidas formulações intranasais para tratamentos sistémicos, como por exemplo, para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia, do cancro da próstata e da enxaqueca<sup>1</sup>.

Em Portugal, já são comercializadas formulações intranasais para efeitos sistémicos, como por exemplo, o Zomig Nasal<sup>®</sup>, uma solução para pulverização nasal de zolmitriptano indicado no alívio agudo das crises de enxaqueca<sup>2</sup>; o Ddvp Desmopressin<sup>®</sup>, uma solução para pulverização nasal de acetato de desmopressina para o tratamento da diabetes insípida de origem central, causada por deficiência ou falta da hormona antidiurética hipofisária<sup>2</sup>; soluções de pulverização nasal de fentanilo, o Instanyl<sup>®</sup> e o Pecfent<sup>®</sup>, administradas no alívio da dor em doentes oncológicos que fazem tratamento crónico com fármacos opióides<sup>3,4</sup>; e o Syntocinon<sup>®</sup>, uma solução de pulverização nasal de oxitocina em que uma das indicações terapêuticas é a estimulação da produção de leite em mulheres com hipogalactia<sup>2</sup>.

Esta via de administração alternativa visa melhorar o uso de fármacos, em particular os que se decompõem no trato gastrointestinal e/ ou que sofrem uma elevada metabolização hepática e/ ou que não podem ser administrados por via injetável devido às suas propriedades físico-químicas ou por apresentarem uma baixa solubilidade aquosa. Do ponto de vista clínico, esta via não invasiva é também vantajosa para situações em que o doente é incapaz de engolir, por exemplo idosos e crianças, ou possui algum distúrbio gastrointestinal<sup>5</sup>.

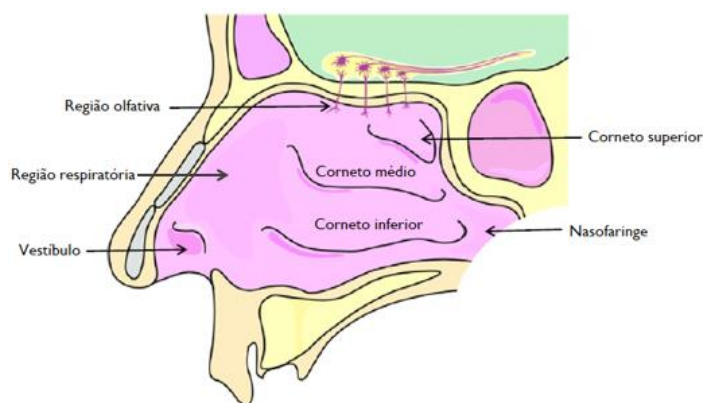
Para além de evitar as limitações associadas a outras vias de administração conforme descrito anteriormente, a via IN evita a passagem dos fármacos através da barreira hematoencefálica (BHE), face ao único contacto do cérebro com o meio exterior ser feito através do epitélio olfativo localizado na cavidade nasal. Esta característica histológica é única e tem incentivado o desenvolvimento de fármacos de ação central para administração IN<sup>6</sup>.

### **II.1. Anatomia e histologia da cavidade nasal**

O nariz é um órgão que está envolvido na respiração e que é responsável pelo olfato. No humano, é constituído por duas cavidades, simetricamente divididas pelo septo nasal, cada uma constituída por três regiões: o vestíbulo, a região respiratória e a região olfativa (Figura 1). O vestíbulo é a região com menor área de superfície, encontrando-se imediatamente após a narina, sendo revestido por um epitélio pavimentoso com pelos nasais à sua superfície, responsáveis pela filtração de partículas inspiradas. A região respiratória, localizada nas

paredes laterais da cavidade nasal, é constituída por três cornetos nasais (superior, médio e inferior), sendo a região com maior área de superfície (aproximadamente 130 cm<sup>2</sup>) e a mais vascularizada. Por último, a região mais superior, a região olfativa, está localizada na superfície inferior da lâmina crivada do osso etmoide; a sua área de superfície depende da espécie animal, sendo relativamente pequena no Homem, com uma área de 10 cm<sup>2</sup>)<sup>7</sup>.

Histologicamente, as cavidades nasais são revestidas maioritariamente por dois tipos de epitélios: o epitélio respiratório e o epitélio olfativo. O primeiro, localizado na região respiratória, é um epitélio pseudo-estratificado colunar constituído por células colunares ciliadas e não ciliadas, que expressam microvilosidades; as células caliciformes distribuídas de forma aleatória e que são responsáveis pela produção de muco nasal; e as células basais que se diferenciam nas anteriores, sendo as responsáveis pela renovação deste epitélio<sup>7,8</sup>. A presença das microvilosidades aumenta significativamente a área de superfície e a vascularização do epitélio respiratório, promovendo a absorção dos fármacos para a corrente sistémica. No entanto o epitélio respiratório é inervado pelo ramo maxilar do nervo trigémeo que tem origem na ponte do tronco cerebral e que parece poder mediar o transporte direto de fármacos até ao tecido cerebral<sup>7</sup>. O epitélio olfativo, localizado na região olfativa e de pequena dimensão (cerca de 5-10% da área total da cavidade nasal do Homem), é constituído por três tipos principais de células que formam o epitélio pseudo-estratificado colunar: neurónios olfativos, células de suporte e células basais. Os neurónios olfativos são as células mediadoras do odor, por serem responsáveis pelo transporte da informação do ambiente periférico para o SNC e são os principais responsáveis pelo transporte de fármacos diretamente até ao cérebro, pela via IN<sup>7</sup>. Integrados no seio de células de suporte, os neurónios olfativos são bipolares e ciliados, projetando dendrites para o neuroepitélio olfativo e axónios não mielinizados que formam sinapses com as células mitrais do bolbo olfativo. Os axónios são englobados numa camada contínua de células olfativas interconectadas que abrangem toda o percurso epitélio olfatório ao bolbo olfativo (células Schwamnn). Esta camada é revestida por fibroblastos perineuronais que contactam com as meninges, sugerindo que esta via promove a passagem direta do fármaco para o cérebro. As células de suporte protegem e sustentam as células sensoriais enquanto as células basais regeneram o epitélio olfativo de forma contínua<sup>8-10</sup>. Inferiormente a toda a mucosa olfativa, encontra-se a *lamina própria*, composta por vasos sanguíneos e linfáticos, fibras nervosas (do sistema nervoso autónomo e do nervo Trigémeo) e glândulas de Bowman. Na *lamina própria* os axónios dos neurónios olfativos são sustentados por células da glia, na sua transição para o bolbo olfativo<sup>7,9</sup>.

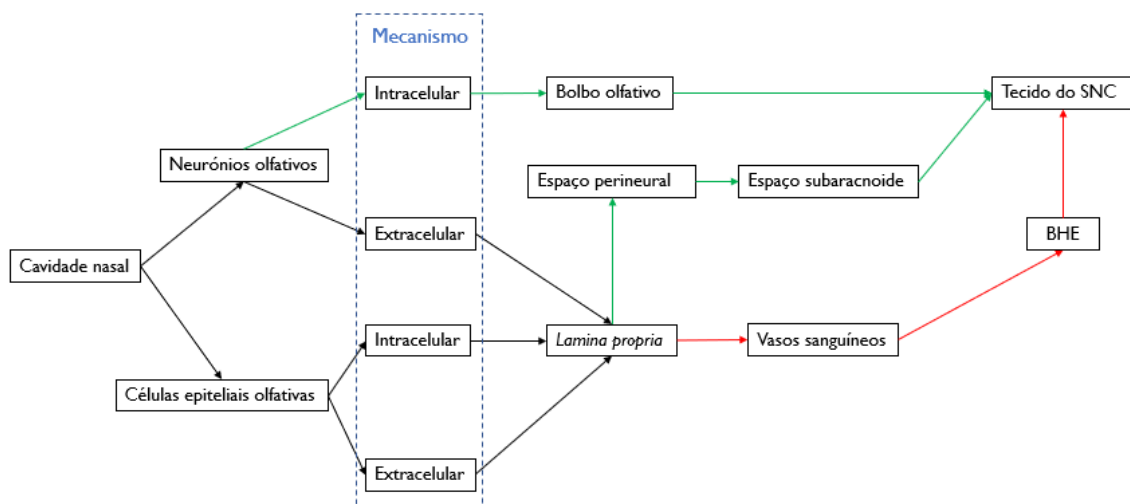


**Figura 1.** Representação das diferentes regiões da cavidade nasal humana: vestibulo, região respiratória e região olfativa<sup>1</sup>.

## II.2. Mecanismos de transporte intranasal de compostos da cavidade nasal para o cérebro

Um fármaco pode ser transportado desde a cavidade nasal até ao cérebro por duas vias diferentes: a via direta, onde não existe absorção sistémica do fármaco, e a via indireta, onde o fármaco é absorvido para a corrente sistémica, atingindo o cérebro depois de atravessar a BHE, uma membrana altamente seletiva que protege a zona cerebral de agentes nocivos e que exclui cerca de 98% das moléculas direcionadas para o SNC<sup>5</sup>.

Assim, uma vez no epitélio respiratório, o fármaco pode ser endocitado pelas dendrites dos neurónios olfativos, ou pelas células epiteliais olfativas através de um de dois mecanismos de transporte: o intracelular e o extracelular. No mecanismo intracelular, o fármaco sofre endocitose pelas dendrites dos neurónios, é transportado pelos axónios e libertado diretamente no bolbo olfativo. Esta translocação neuronal é um dos percursos da via direta, sendo que, para além de ocorrer de forma lenta, é o principal mecanismo de transporte direto de moléculas até ao cérebro. Pelo mesmo mecanismo (intracelular), o fármaco pode ser também captado pelas células epiteliais, que o conduzem até à *lamina propria*. Todavia, através do mecanismo extracelular, o fármaco pode atravessar o epitélio pelas junções impermeáveis, *tight junctions*, que se encontram entre os neurónios olfativos e as células de suporte, atingindo depois a *lamina propria*. Daqui, o fármaco pode difundir-se pelo espaço perineural e pelo espaço subaracnoide, atingindo de forma direta os tecidos do SNC, ou pode ser absorvido pelos vasos sanguíneos que se encontram na *lamina propria*, passando para a corrente sanguínea, atingindo o cérebro só depois de atravessar a BHE (via indireta) (Figura 2)<sup>7</sup>.



**Figura 2.** Possíveis percursos de moléculas transportadas desde a cavidade nasal até ao tecido do Sistema Nervoso Central (SNC): através de neurónios olfativos e de células epiteliais olfativas; através de mecanismos intracelulares e extracelulares; por via direta (setas verdes) e indireta (setas vermelhas)<sup>5,7</sup>. BHE, barreira hematoencefálica.

### II.3. Via intranasal: limitações e estratégias de administração de fármacos de ação central

A absorção IN de um princípio ativo é influenciada pela própria fisiologia nasal, pelas propriedades físico-químicas do fármaco e pelas características da respetiva formulação<sup>10</sup>. No que diz respeito à fisiologia nasal, a *clearance* mucociliar, um dos mecanismos de defesa do nariz, apresenta-se como fator limitante na administração IN de fármacos, visto que as partículas inaladas e depositadas na mucosa nasal são eliminadas num período de tempo de 15 a 30 minutos<sup>1</sup>. Esta limpeza da mucosa é originada pelo movimento coordenado dos cílios das células colunares ciliadas, que conduz o muco até à garganta. Além disso, a *clearance* mucociliar, e consequentemente a absorção de fármacos administrada por via IN, é frequentemente afetada por diversos fatores, como por exemplo alterações hormonais, situações patológicas como congestão nasal ou rinorreia, condições ambientais e por interações com fármacos vasoconstritores<sup>5,10</sup>.

Outro fator que limita o tempo de contacto do fármaco com a mucosa nasal é o “efeito de primeira passagem nasal”, desencadeado por enzimas que se encontram no epitélio nasal, tais como endopeptidases e as carboxipeptidases, que degradam xenobioticos e neuropéptidos, e por enzimas metabólicas da família citocromo P450 (CYP) apesar de ser menos extenso que o efeito de primeira passagem a nível hepático. Para além de enzimas, também proteínas de efluxo, como por exemplo a glicoproteína-P, são expressas no epitélio, promovendo o efluxo das moléculas do meio intracelular para o muco. O mecanismo destas



proteínas metabólicas e de efluxo ainda não está totalmente compreendido, no entanto sabe-se que as mesmas comprometem a biodisponibilidade de fármacos administrados pela via IN<sup>1</sup>.

Face às características anatómicas e histológicas descritas anteriormente, os fármacos administrados por via IN devem, idealmente, ser potentes, devido ao volume limitado de medicamento que pode ser administrado (0,1 ml/narina), lipofílicos, com uma massa molecular inferior a 1000 g/mol e com um pKa entre 4 e 9, de forma a se encontrarem maioritariamente na forma não ionizada ao pH da cavidade nasal (6,5-7,5)<sup>5,11</sup>.

O potencial terapêutico da administração IN de um fármaco depende muito da formulação desenvolvida e do dispositivo intranasal utilizado. Outros fatores a ter em consideração são a potencial irritação da mucosa, desencadeada após a administração da formulação, e o odor desagradável, uma vez que pode comprometer a adesão à terapêutica<sup>5,11</sup>.

Estas limitações mencionadas têm sido atenuadas recorrendo a dispositivos de administração IN e a sistemas inovadores de transporte de fármacos. Para além dos já utilizados nebulizadores, atomizadores e dispositivos pressurizados, existem sistemas inovadores em alguns mercados, por exemplo, o sistema *Breath Powered*<sup>TM</sup>, comercializado nos Estados Unidos da América (EUA) para a administração IN de sumatriptano (*Onzetra*<sup>TM</sup>), bastante eficiente por induzir o fecho do palato mole durante a inalação, evitando a passagem de formulação para a cavidade oral<sup>12,13</sup>. Em particular, quando se pretende administrar fármacos de ação central, como antidepressivos e antipsicóticos, os dispositivos IN devem ser desenvolvidos por forma a permitir uma deposição da formulação no epitélio olfativo, onde se encontram as ramificações nervosas, facilitando o transporte direto do fármaco até ao cérebro.

No que diz respeito às formulações de administração IN, várias têm sido propostas e utilizadas com eficácia e segurança, sendo os nanosistemas que incluem os fármacos e moduladores da sua absorção consideradas as de eleição para um transporte vetorizado para o cérebro; não só protegem o princípio ativo do ambiente da cavidade nasal como aumentam a passagem direta do mesmo para o cérebro diminuindo a sua absorção sistémica e consequentemente, aumentam a eficácia terapêutica do fármaco a nível central e diminuem a incidência de efeitos secundários sistémicos. A gama de nanosistemas existentes é muito ampla e diversificada, incluindo nanopartículas poliméricas constituídas por polímeros biodegradáveis; nanopartículas à base lípidos, como as nanopartículas lípido-sólido, nanoemulsões, nanogéis; e lipossomas, um sistema descoberto há mais de 30 anos que tanto transporta moléculas hidrofílicas como hidrofóbicas, entre outros<sup>5,13</sup>.

### III. Depressão e Esquizofrenia

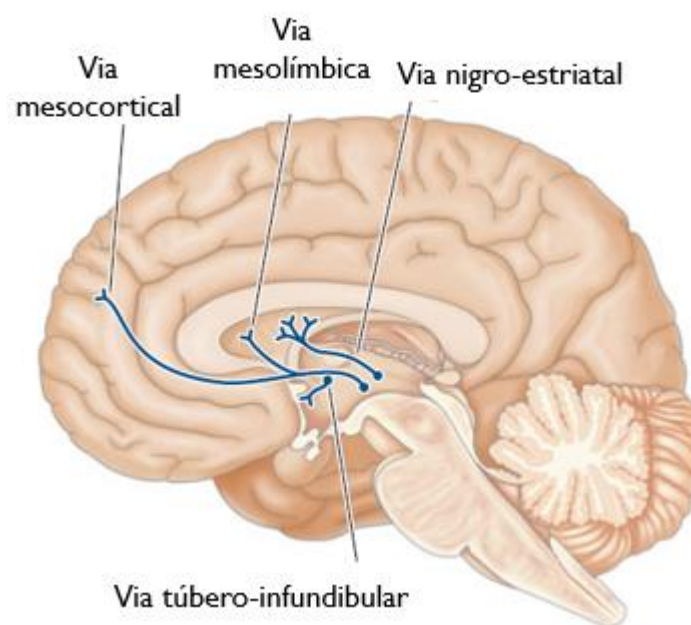
A utilização de substâncias psicoativas, quer para uso recreativo, quer no tratamento de diversas patologias e alívio de sintomas, é relatada há milénios. Esta prática precede as tentativas de compreensão das doenças do foro psíquico, que surgiram apenas no final do século XIX, com especial foco na depressão e esquizofrenia. O tratamento sintomático efetivo destas condições surge após a Segunda Guerra Mundial, com a criação de uma secção específica sobre doenças mentais pela *International Statistical Classification of Diseases* em 1949<sup>14,15</sup>.

Atualmente, as doenças psiquiátricas possuem uma enorme carga emocional, financeira e social para os doentes, para aqueles que os rodeiam e para a sociedade no geral, apresentando uma prevalência mundial situada entre os 12,2% e os 48,6%<sup>6,16</sup>. Em 2013, no estudo mundial da Carga Global da Doença (*Global Burden of Disease*), destacaram-se a depressão e a esquizofrenia entre as vinte principais causas de incapacidade prolongada<sup>17</sup>. É de salientar que apesar da magnitude demonstrada nestes estudos, os doentes psiquiátricos continuam a ser negligenciados e as suas doenças subestimadas, dado que a maioria das doenças mentais é classificada e diagnosticada apenas com base nos sintomas observados e o tratamento prescrito é muitas das vezes subótimo<sup>14-17</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão assombra cerca de 322 milhões de pessoas, o que equivale a 4,4% da população mundial<sup>18,19</sup>. A ansiedade constitui uma resposta adaptativa ao stress, originalmente essencial à sobrevivência do ser humano em situações de ameaça. O sistema complexo do *stress* é caracterizado pela presença de múltiplos mecanismos biológicos de *feedback* positivo redundantes que, quando desregulados, resultam nesta doença<sup>20</sup>. A depressão é caracterizada por vários sintomas, entre eles a perda de interesse, a presença de sentimentos de culpa e de tristeza, falta de energia e falta de concentração<sup>18</sup>. Hoje sabe-se que os níveis de neurotransmissores, como a dopamina, a serotonina e a noradrenalina, o glutamato e o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), encontram-se alterados em indivíduos com depressão. No mesencéfalo, as monoaminas apresentam hipoatividade e o glutamato e o GABA hiperatividade, porém os mecanismos moleculares envolvidos ainda não são perfeitamente compreendidos<sup>21,22</sup>. Para além de fatores biológicos, a depressão resulta igualmente de um conjunto de fatores sociais e psicológicos<sup>21</sup>.

Apesar de muito menos prevalente que a depressão, pois afeta aproximadamente 1% da população mundial (cerca de 26 milhões de pessoas), a esquizofrenia possui um grande impacto socioeconómico, dado que apenas 10-15% dos doentes consegue ter um trabalho a tempo inteiro<sup>16,23</sup>. A patologia, ainda de etiologia desconhecida, consiste num conjunto

sintomas positivos (ilusões paranoicas, alucinações auditivas, discurso incoerente), negativos (anedonia, fraca inteligência emocional) e cognitivos (dificuldades de concentração e na tomada de decisões), que surgem no final da adolescência ou no início da vida adulta, e que comprometem, se não for tratada, a autonomia e vida social dos doentes<sup>24</sup>. A nível fisiopatológico, doentes com esquizofrenia apresentam concentrações atípicas de dopamina nas diferentes zonas do cérebro. No cérebro existem quatro vias principais da dopamina (Figura 3), podendo estas estar afetadas na esquizofrenia: a via mesolímbica, relacionada com o sistema de recompensa; a via mesocortical, associada à recompensa, motivação, emoção e controlo de impulsos; a via nigro-estriatal, fundamental para o controlo dos movimentos; e a via túbero-infundibular, que regula a secreção de prolactina<sup>25</sup>. Doentes com esquizofrenia apresentam uma elevada concentração de dopamina na via mesolímbica, originando os sintomas positivos, e baixos níveis de dopamina na via mesocortical, induzindo os sintomas negativos e cognitivos<sup>26</sup>.



**Figura 3.** Vias dopaminérgicas do cérebro<sup>25</sup>.

### **III.1. Tratamento farmacológico e desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos**

Os dois grupos farmacoterapêuticos maioritariamente utilizados na terapêutica da depressão são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptção da noradrenalina e da serotonina (IRNS). Apesar de serem efetivos em muitos doentes, cerca de 30% dos casos de depressão não responde a estes agentes farmacológicos<sup>27</sup>. A depressão fármaco-resistente é atualmente considerada um dos maiores desafios clínicos

psiquiátricos da atualidade, não só pela sua elevada prevalência, como pelo seu carácter debilitante que compromete a qualidade de vida do doente, diminui a produtividade e aumenta o número de hospitalizações e os gastos em saúde<sup>28</sup>. Novas moléculas têm sido alvo de investigação de forma a contornar este problema de saúde pública, salientando-se por exemplo os antidepressivos multimodais, a vortioxetina (Trintellix<sup>®</sup>) e o vilazodone (Viibryd<sup>®</sup>). Parecem vantajosos porque atuam em diversos alvos farmacológicos, inibindo a recaptção de neurotransmissores e a sua ligação a alguns recetores<sup>16,27</sup>.

Relativamente à esquizofrenia, são utilizados na terapêutica fármacos antipsicóticos típicos e atípicos. Os antipsicóticos típicos, os primeiros a surgir no mercado, como é por exemplo o haloperidol, são potentes antagonistas dos recetores D<sub>2</sub> da dopamina; a sua ação sobre os recetores da dopamina na via mesolímbica elimina os sintomas positivos, justificando o seu sucesso no controlo da esquizofrenia. Todavia, como o efeito inibitório é também exercido sobre os recetores dopaminérgicos das outras vias, o decréscimo dos níveis de dopamina nas mesmas mantém os sintomas negativos e cognitivos do doente esquizofrénico e são responsáveis pelo desenvolvimento de efeitos extrapiramidais como tremor e sialorreia, aumento da secreção de prolactina e consequentes distúrbios endócrinos como galactorreia e amenorreia, efeitos anticolinérgicos e cardiovasculares<sup>5,29,30</sup>. No caso específico do haloperidol, a produção de um metabolito neurotóxico após administração oral é muito elevada e está associada a efeitos extrapiramidais<sup>5</sup>. Relativamente aos antipsicóticos atípicos, para além do modesto antagonismo que exercem nos recetores D<sub>2</sub> da dopamina, estes fármacos inibem fortemente os recetores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub><sup>29</sup>. Assim, a descoberta deste segundo grupo farmacoterapêutico melhorou a eficácia do tratamento no que diz respeito aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, pois verifica-se o aumento dos níveis de dopamina na via mesocortical e diminuição da incidência dos efeitos adversos mencionados anteriormente. No entanto, a escolha do tratamento não fica pela classe, dado que os antipsicóticos diferem muito entre si no que diz respeito à sua afinidade para os diferentes recetores: é necessário escolher o fármaco com a melhor relação benefício-risco para determinado doente, sendo o risco os efeitos adversos associados a estes fármacos<sup>29,31</sup>. Contudo, à semelhança da depressão, vários doentes com esquizofrenia não respondem ao tratamento com estes agentes antipsicóticos, desenvolvendo a esquizofrenia fármaco-resistente. A maioria das *guidelines* recomenda a clozapina no tratamento da esquizofrenia fármaco-resistente, no entanto um terço dos doentes não responde à terapêutica. Quando a monoterapia com clozapina falha, recorre-se à polimedicação, onde os doentes são tratados com dois ou mais antipsicóticos<sup>32,31</sup>.

Esta ausência de resposta a pelo menos dois tratamentos antidepressivos ou antipsicóticos sucessivos, caracteriza, respectivamente a depressão e a esquizofrenia como fármaco-resistente. Vários mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos parecem estar subjacentes ao desenvolvimento desta resistência a múltiplos fármacos, sendo que entre 20 a 95% da variabilidade existente nos tratamentos com fármacos de ação central deve-se a variantes genéticas. A variabilidade dos genes que codificam as enzimas metabólicas da família citocromo P450 (CYP) influencia a farmacocinética de vários fármacos antidepressivos e antipsicóticos, devido à existência de vários tipos de metabolizadores (metabolizadores pobres, metabolizadores intermédios, metabolizadores extensivos e metabolizadores ultra-rápidos). As isoenzimas que estão particularmente envolvidas, no metabolismo de antidepressivos, são a CYP2D6 e a CYP2C19 e, no metabolismo de antipsicóticos, são a CYP2D6 e a CYP1A2. Assim, os polimorfismos característicos destas enzimas influenciam a concentração plasmática dos fármacos suprarreferidos, e conseqüentemente, a sua eficácia terapêutica<sup>33-35</sup>. Outra hipótese para o desenvolvimento de fármaco-resistência é a existência de variações genéticas no gene ABCB1, também conhecido como o gene de resistência a múltiplos fármacos (MDR1), que codifica a glicoproteína-P, uma proteína de efluxo presente na membrana celular de algumas células, como é o caso da membrana celular das células endoteliais que constituem a BHE<sup>33,36</sup>. Vários fármacos antidepressivos e antipsicóticos são substratos da glicoproteína-P, entre eles a sertralina, a paroxetina e a venlafaxina, no caso dos antidepressivos, a olanzapina, o aripiprazol e a risperidona, no caso dos antipsicóticos<sup>37,38</sup>. A heterogeneidade genética do gene ABCB1, caracterizada pela existência de mais de 50 polimorfismos num único nucleótido (SNP) identificados no Homem, pode influenciar a atividade da glicoproteína-P e apresentar diferenças farmacocinéticas nos substratos desta proteína de efluxo<sup>33</sup>. Assim, a sobre-expressão da glicoproteína-P na BHE pode ser responsável pelas concentrações cerebrais ineficazes dos seus substratos<sup>34</sup>. A nível farmacodinâmico, podem existir variações genéticas nos alvos terapêuticos destes fármacos que afetam a sua eficácia. No que diz respeito aos antidepressivos, têm influência as seguintes variações genéticas: SNP no gene da família de transportadores *Solute Carrier*, *SLC6A4*, que codifica o transportador de serotonina SERT, polimorfismos no gene da família dos recetores da serotonina, *HTR2A*, que codifica o recetor da serotonina 5-HT<sub>2A</sub> e alterações nos genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo das monoaminas como a triptofano hidroxilase e a monoamina oxidase. Em relação aos antipsicóticos, alterações nos genes que codificam os recetores da dopamina, nomeadamente os recetores D<sub>2</sub>, como é o caso do gene da família dos recetores da dopamina, *DRD2*, podem influenciar a sua expressão e atividade.

Alterações no gene HTR2A que codifica o recetor 5-HT<sub>2A</sub>, envolvido no mecanismo dos antipsicóticos atípicos, pode igualmente afetar a ação terapêutica dos mesmos<sup>35</sup>.

Face aos mecanismos descritos, em particular à sobre-expressão de transportadores de efluxo pelas células endoteliais da BHE, a via IN de antidepressivos e antipsicóticos surge como uma nova esperança para os doentes com depressão ou esquizofrenia fármaco-resistentes, pois permite a passagem direta dos fármacos para o cérebro circunscrevendo a BHE como será discutido nas secções seguintes.

### **III.2. Administração intranasal como nova estratégia terapêutica**

Atualmente os fármacos antidepressivos e antipsicóticos estão disponíveis maioritariamente como formulações orais. Assim, vários estudos têm sido conduzidos no sentido de melhorar a eficiência dos antidepressivos e antipsicóticos já utilizados na clínica, com o objetivo de obter um efeito terapêutico igualmente eficaz, mas com um início de ação mais rápido, menos efeitos sistémicos e de prolongar a remissão das doenças.

Atualmente, devido à natureza crónica dos tratamentos, a principal via de administração dos antidepressivos é a via oral, porém o seu transporte até ao SNC encontra-se limitado pela BHE, onde se encontra a glicoproteína-P, uma proteína de efluxo altamente polimórfica, que compromete as concentrações eficazes de fármaco no cérebro quando sobre-expressa, como já foi referido anteriormente. Deste modo, têm sido desenvolvidas formulações intranasais, como nanoemulsões, nanopartículas formadas por polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, conjugados com pequenos RNAs de interferência (siRNAs) e nanopartículas sólido-lípido, sendo efetuados estudos farmacocinéticos, bioquímicos e farmacodinâmicos em modelos animais (Anexo I), com o intuito de transportar diretamente o fármaco antidepressivo até ao cérebro de uma forma não invasiva. Ao circunscrever a BHE, e consequentemente o efluxo dos fármacos antidepressivos pela glicoproteína-P, esta via permite um aumento da concentração do fármaco no cérebro, com uma menor dose administrada, diminuindo consequentemente a ocorrência de efeitos adversos em relação aos observados com as formulações orais<sup>19</sup>.

No que diz respeito aos fármacos antipsicóticos, apenas estão disponíveis sob formulações orais e injetáveis, não existindo nenhuma formulação IN aprovada para o tratamento sintomático da esquizofrenia. Um dos desafios presentes na génese deste tipo de formulações consiste em aumentar a solubilidade aquosa destas moléculas, por forma a obter a dose desejada do agente antipsicótico em pequenos volumes de formulação, compatíveis com a administração IN. Neste sentido, têm surgido ao longo dos últimos anos estudos pré-

clínicos (Anexo 2) e clínicos (Anexo 3), de modo a solucionar o desafio suprarreferido, a circunscrever a BHE, evitando o sistema de efluxo anteriormente referido, e a comprovar as vantagens desta via de administração face às demais<sup>5</sup>.

Uma das vantagens da administração IN de antipsicóticos, referidas na literatura, é a diminuição da iatrogenia associada a esta classe de fármacos. A absorção sistémica de antipsicóticos é marcada por efeitos adversos anticolinérgicos, cardiovasculares, renais e metabólicos, desencadeados pela ligação destas moléculas a recetores dopaminérgicos periféricos. Espera-se que o transporte direto destas moléculas até ao cérebro através da via IN reduza este problema, pois ao evitar a absorção e metabolização sistémica, a exposição periférica será menor e, conseqüentemente, também a toxicidade observada a nível não central. Outra vantagem consiste na obtenção de uma resposta farmacológica mais rápida, em situações de emergência, em doentes não cooperativos com os métodos invasivos disponíveis no ambulatório<sup>5,39</sup>.

Assim nas secções seguintes serão apresentadas as evidências pré-clínicas e clínicas do potencial da via de administração IN para veicular e direcionar o fármaco para o cérebro.

#### **IV. Administração intranasal de antidepressivos**

Vários investigadores têm desenvolvido formulações intranasais de ISRS e de IRNS, as quais se encontram ainda em investigação pré-clínica, bem como de outras moléculas, como a agomelatina (Anexo I).

Em 2016, foi publicado um estudo sobre a administração IN em ratos *Wistar* de uma nanoemulsão de paroxetina, um ISRS utilizado no tratamento da depressão e da ansiedade<sup>35</sup>. Este fármaco apresenta uma absorção oral favorável, no entanto possui uma extensa metabolização hepática, o que reduz a sua biodisponibilidade para uma percentagem inferior a 50%, a qual também contribui para uma elevada variabilidade inter-individual que pode comprometer a eficácia e segurança do tratamento. A escolha da nanoemulsão como formulação deveu-se ao carácter lipofílico da molécula, à ausência de toxicidade do sistema de transporte que é eficientemente absorvido quer pela via direta, quer pela via indireta, desde o epitélio nasal até ao cérebro. A avaliação farmacodinâmica foi feita recorrendo ao teste da natação forçada (do inglês *Forced Swim Test*, FST) e ao teste de atividade locomotora, *Photoactometer Test*, onde foi comparado o comportamento de quatro grupos de animais: o grupo A ou grupo *naive*; grupo B ou controlo, tratado com uma solução salina e com haloperidol intraperitoneal (IP), para induzir o estado depressivo; grupo C, tratado com uma suspensão oral de paroxetina; grupo D, tratado com a nanoemulsão intranasal de paroxetina, 30 minutos após a administração IP de haloperidol. No primeiro teste foi avaliado o tempo

que o animal esteve a nadar, o tempo de escalada (tempo que o animal demorou a tentar escalar as paredes do recipiente cilíndrico de vidro do teste) e o tempo de imobilidade. Os primeiros dois tempos foram superiores nos grupos A e D e o tempo de imobilidade foi menor no grupo D. No segundo teste o grupo D demonstrou uma maior atividade locomotora que o grupo C, e o grupo C uma maior atividade locomotora que o grupo B. Estes resultados revelaram a efetividade da administração IN de paroxetina, dado que o grupo D foi o que demonstrou o maior tempo a nadar, menor tempo de imobilidade e maior tempo de escalada. Adicionalmente, foi realizado um estudo histológico cerebral, onde os ratos tratados com a nanoemulsão de paroxetina demonstraram uma diminuição da degeneração celular, comparativamente com o grupo *naive*. Assim, este estudo demonstrou que a via IN pode vir a ser uma excelente alternativa para a administração desta molécula, por transportá-la de forma eficiente e rápida até ao cérebro, ao circunscrever a BHE<sup>40</sup>.

A desvenlafaxina, um IRNS de segunda geração, foi utilizado num estudo de administração IN de nanopartículas poliméricas de poli(ácido lático-co-ácido glicólico) e quitosano (PLGA-CN) em ratos *Wistar*<sup>19</sup>. A desvenlafaxina, o metabolito ativo da venlafaxina, possui uma biodisponibilidade oral de 80% e tem um tempo de semivida plasmática de 11 horas, condições extremamente favoráveis para uma boa ação terapêutica. No entanto, como a terapêutica oral está associada a uma elevada incidência de efeitos adversos, entre eles o aumento da pressão arterial e obstipação, surgiu a necessidade de desenvolver um método de administração que diminuísse os efeitos laterais da via oral. Deste modo, Tong *et al.* desenvolveram um ensaio pré-clínico que teve como objetivos otimizar o transporte de desvenlafaxina pela via IN, utilizando um sistema de PLGA-CN, avaliar o seu efeito antidepressivo dessa formulação através da realização de estudos farmacodinâmicos e bioquímicos, e avaliar a farmacocinética do fármaco no cérebro e no plasma. No estudo farmacodinâmico foram utilizados dois modelos, o teste da natação forçada (FST) e o *Reserpine reversal test* (RRT), para avaliar quatro grupos de animais: grupo 1 e grupo 2, administrados, respetivamente, com uma formulação IN de nanopartículas de desvenlafaxina de PLGA-CN e uma solução IN de desvenlafaxina; o grupo 3 ao qual foi administrado uma solução oral de desvenlafaxina e o grupo 4, definido como grupo controlo, que foi administrado com uma solução salina IN, durante 16 dias. No FST, verificou-se que o efeito antidepressivo foi inferior no grupo 3 comparativamente com os grupos 1 e 2, devido à degradação da desvenlafaxina no trato gastrointestinal, ao efeito de primeira passagem hepático e à reduzida penetração da BHE. No segundo teste, o RRT, as três formulações conseguiram reduzir a imobilidade induzida pela reserpina, mas apenas as intranasais a reduziram significativamente. Após o estudo farmacodinâmico, os ratos foram sacrificados e foi feito um estudo bioquímico para



estimar os níveis de noradrenalina, serotonina e dopamina no cérebro. Estas análises revelaram que a administração intranasal de NP de desvenlafaxina de PLGA-CN aumentou os níveis cerebrais de serotonina e de noradrenalina. Por fim, no estudo farmacocinético, foram comparadas três formulações: uma solução IN de desvenlafaxina, uma formulação IN e uma intravenosa (IV) de NP de desvenlafaxina de PLGA-CN. Comparando as duas últimas, a concentração de desvenlafaxina no cérebro foi superior após administração IN, sugerindo que as nanopartículas transportam efetivamente a desvenlafaxina desde a cavidade nasal até ao cérebro. Comparando as duas formulações de administração IN, a formulação com nanopartículas de desvenlafaxina de PLGA-CN obteve uma maior biodisponibilidade sistémica do que a solução de desvenlafaxina (56,35% e 23,70%, respetivamente)<sup>19</sup>. O PLGA é um copolímero biodegradável, biocompatível e não tóxico, que promove a mucoadesão do sistema e aumenta a estabilidade do fármaco<sup>41</sup>. O quitosano, para além de estabilizar as NP, apresenta um papel fundamental na formulação IN ao conferir uma maior adesão à mucosa nasal, um maior tempo de retenção da desvenlafaxina na cavidade nasal e ao melhorar o transporte da formulação pelo mecanismo extracelular, através das *tight junctions*. Neste estudo, a formulação intranasal de NP de desvenlafaxina de PLGA-CN melhorou o perfil farmacocinético da desvenlafaxina no cérebro, que por sua vez restaurou os níveis dos neurotransmissores cerebrais, melhorando consecutivamente a resposta farmacodinâmica a este fármaco. Os autores salientam que neste tipo de formulações são necessários mais estudos pré-clínicos e um desenvolvimento dos dispositivos de administração IN adequados, de modo a depositar o fármaco exclusivamente na região olfativa<sup>19</sup>.

Outra estratégia terapêutica desenvolvida de modo a obter uma melhor resposta antidepressiva do que a do tratamento convencional corresponde à estratégia de ácido ribonucleico de interferência (RNAi), descoberta em 1998, que dá a possibilidade de silenciar genes após a sua transcrição<sup>42</sup>. Particularmente no que diz respeito à depressão, o transportador de serotonina SERT controla a fração disponível de serotonina na fenda sináptica, sendo por este motivo um dos alvos terapêuticos dos antidepressivos maioritariamente prescritos, os ISRS e os IRNS. Assim, pequenos RNAs de interferência exógenos (siRNAs, do inglês *short interfering RNAs*, têm sido desenvolvidos com o objetivo de silenciar os genes envolvidos na expressão do SERT nos neurónios serotoninérgicos. Com esta técnica consegue-se uma resposta antidepressiva, no entanto existe, literalmente, uma barreira que limita o transporte efetivo destes oligonucleótidos até aos neurónios específicos do SNC: a BHE. De modo a contornar este obstáculo, Ferrés-Coy *et al.* desenvolveram uma formulação IN de sertralina conjugada com siRNAs (C-SERT-siRNA) a qual foi administrada a murganhos C57BL/6J, com comportamentos do tipo depressivo, induzidos pela administração

oral de uma dose baixa de corticosterona durante 28 ou 49 dias. O estudo consistiu em direcionar o conjugado para os neurónios que expressam o SERT, ao qual a sertralina se liga seletivamente, silenciando a expressão do mesmo e revertendo conseqüentemente as alterações comportamentais. O comportamento do tipo depressivo foi observado em três testes *in vivo*: no teste de preferência de sacarose, onde se verificou uma diminuição da preferência pela sacarose; no teste de supressão alimentar pela novidade, onde se observou um aumento do tempo de latência; no teste de suspensão pela cauda, onde se obteve um elevado tempo de imobilidade sem tentativa de reação. Estes comportamentos foram revertidos, de forma semelhante, pelo tratamento de 7 dias com C-SERT-siRNA intranasal e pelo tratamento de 28 dias com fluoxetina IP. Em oposição, o tratamento de 7 dias com fluoxetina IP não demonstrou um efeito antidepressivo. A formulação IN ao ter revertido com sucesso o comportamento depressivo dos ratos tratados com corticosterona, abriu uma porta para o tratamento da depressão aliado a estratégias de RNA de interferência<sup>43</sup>.

A administração IN de antidepressivos tem revelado ser tão vantajosa em tantos estudos que até novos fármacos antidepressivos foram já sujeitos a avaliação após administração IN, como por exemplo a aglomelatina. A agomelatina (Valdoxan<sup>®</sup>) é um análogo estrutural da melatonina, sintetizado pela primeira vez na década de 90. Este fármaco, um agonista seletivo dos recetores 1 e 2 da melatonina (MT1 e MT2), é capaz de regular o ritmo circadiano e de modular o sono. Como a expressão do recetor MT1 é maior durante a noite, este fármaco é considerado como sendo um ótimo indutor do sono. Adicionalmente, a agomelatina é um antagonista do recetor 5-HT<sub>2C</sub> da serotonina, apresentando propriedades antidepressivas ao elevar os níveis de serotonina na fenda sináptica, que se encontram relativamente baixos nos doentes com depressão. Em termos farmacocinéticos, esta molécula é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, no entanto possui uma extensa metabolização hepática que compromete a sua biodisponibilidade (< 5%)<sup>44</sup>. De facto, apesar do seu mecanismo de ação inovador ter proporcionado a sua aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento da depressão major em 2009<sup>45</sup>, a *Food and Drug Administration* (FDA) não autorizou a sua introdução no mercado, por não apresentar vantagem clínica e pelas limitações farmacocinéticas comparativamente com os antidepressivos convencionais (ex. baixa biodisponibilidade oral e a sua contra-indicação em doentes com insuficiência hepática)<sup>46,47</sup>. Assim, na tentativa de contornar o efeito de primeira passagem hepática e aumentar o transporte desta molécula até ao cérebro, Fatouh *et al.* desenvolveram uma formulação IN de nanopartículas sólido-lípido (SLN) de agomelatina<sup>48</sup>. As SLN são partículas coloidais constituídas por lípidos sólidos à temperatura ambiente que facilmente atravessam a BHE devido ao seu teor lipídico. Os surfactantes associados a esta formulação

também contribuem para a passagem das nanopartículas através da BHE, aumentando a sua absorção, diminuindo a sua *clearance* pelo sistema mononuclear fagocitário e inibindo sistemas de efluxo como é o caso da glicoproteína-P. Assim, os investigadores compararam os perfis farmacocinéticos obtidos após a administração IN de SLN de agomelatina (SLN-14), administração IV de agomelatina e administração oral da suspensão oral de Valdoxan®. A concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de agomelatina no plasma, após administração IN foi de 759,00 ng/mL, valor superior ao observado após administração IV e oral (423,00 ng/mL e 20,73 ng/mL, respetivamente). No tecido cerebral, a administração IN de SLN-14 apresentou novamente a maior  $C_{m\acute{a}x}$  (227,00 ng/mL versus 165,62 ng/mL e 61,20 ng/mL, após administração IV e oral, respetivamente). Assim, a via IN não só diminuiu a metabolização hepática como aumentou a biodisponibilidade absoluta e o transporte do antidepressivo para ao cérebro<sup>48</sup>.

Em paralelo com os estudos pré-clínicos mencionados anteriormente, encontram-se atualmente na literatura diversos ensaios clínicos foram realizados com moléculas promissoras administradas por via IN, porém não existe informação sobre a utilização de antidepressivos propriamente ditos em estudos clínicos<sup>11</sup>.

A molécula que neste momento mais ecoa entre a comunidade científica é a cetamina, um anestésico desenvolvido na década de 60, antagonista dos recetores glutamérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato) com propriedades antidepressivas. Como o enantiómero S-cetamina (escetamina) possui uma afinidade para o recetor NMDA quatro vezes superior ao enantiómero R, a escetamina é utilizada em detrimento do racemato em vários ensaios clínicos, por apresentar uma maior potência. Atualmente a cetamina e a escetamina não se encontram aprovadas para o tratamento da depressão, no entanto o seu uso e interesse clínico tem aumentado nos últimos tempos. O primeiro ensaio clínico para demonstrar o efeito antidepressivo da cetamina ocorreu há 18 anos, em 2000, através da sua administração IV. Desde então vários trabalhos têm sido publicados sobre o uso de cetamina em doentes com depressão major, revelando resultados promissores. Para além do efeito antidepressivo, foi verificado um efeito “anti-suicida” em indivíduos com depressão com tendências suicidas. Para além das evidências clínicas existentes, o mecanismo farmacodinâmico destas moléculas ainda permanece desconhecido<sup>50</sup>.

Mais recentemente, Daly *et al.* publicaram os resultados de um ensaio clínico duplo-cego de fase 2, que decorreu entre 2014 e 2015, com a finalidade de avaliar, pela primeira vez, a eficácia e segurança da administração IN de escetamina, em doentes com depressão fármaco-resistente<sup>51</sup>. Os participantes continuaram com a sua terapêutica antidepressiva e foram sujeitos, numa primeira fase, a um método de distribuição aleatória em 4 grupos: placebo, escetamina 28 mg, 56 mg e 84 mg respetivamente. Nesta primeira fase, a qual teve a duração

de 15 dias, o tratamento IN de escetamina foi administrado duas vezes por semana. Seguiu-se uma fase de tratamento *open-label* opcional (60 dias), onde a posologia foi reduzida, primeiro para uma vez por semana e depois para uma vez por quinzena. Após o tratamento seguiu-se uma fase de *follow-up*, com a duração de 8 semanas. A eficácia do tratamento foi determinada com base na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), tendo-se observado uma redução dos valores obtidos ao longo do tratamento com escetamina IN em doentes com depressão fármaco-resistente durante a primeira fase de tratamento, comparativamente com o placebo, e a sua manutenção na fase de *open-label* e de *follow-up*, demonstrando-se assim a eficácia antidepressiva da escetamina<sup>51</sup>.

Gálvez *et al.* publicaram, em 2018, um ensaio clínico piloto aleatorizado com uma abordagem diferente, através da administração IN repetida de cetamina durante quatro semanas (três vezes por semana na primeira quinzena e semanalmente nas últimas duas semanas) em doentes com depressão fármaco-resistente<sup>47</sup>. O método consistiu na autoadministração de 10 nebulizações durante um período estipulado inicialmente de 40 minutos. No entanto esta técnica não foi bem-sucedida visto que nenhum participante conseguiu autoadministrar as 10 nebulizações e principalmente devido aos efeitos adversos observados após as primeiras nebulizações, como o aumento de pressão arterial e sintomas de falta de coordenação após a segunda nebulização<sup>52</sup>.

Atualmente existem algumas preocupações com a administração de cetamina em doses sub-anestésicas no tratamento da depressão, tais como a segurança da administração IN de cetamina a longo prazo, a sua neurotoxicidade e potencial dependência<sup>50</sup>. Outros fatores devem ser tidos em conta na administração IN de cetamina, que comprometem a sua eficácia e tolerância: a variabilidade inter-individual da anatomia e vascularização nasal, o dispositivo de nebulização IN, a técnica de administração e a própria formulação<sup>52</sup>.

## **V. Administração intranasal de fármacos antipsicóticos**

O único estudo publicado até à data sobre sua administração IN de antipsicóticos em humanos é um estudo farmacocinético de Miller *et al.*, onde foi administrada uma dose única de haloperidol em quatro indivíduos saudáveis<sup>5</sup>. Os autores escolheram o haloperidol, o primeiro fármaco injetável a surgir para o tratamento da psicose na esquizofrenia, por se tratar de um antipsicótico típico largamente utilizado em emergências psiquiátricas e por apresentar propriedades físico-químicas adequadas para administração IN, nomeadamente a baixa massa molecular, elevada potência e suficiente solubilidade aquosa e lipofilia. O estudo demonstrou que a absorção sistémica do haloperidol foi rápida e que os seus níveis plasmáticos se

encontravam dentro da margem terapêutica estipulada para o tratamento da esquizofrenia (5-15 ng/mL de haloperidol)<sup>39</sup>. Contudo estes resultados não são suficientes para comparar a eficácia deste método com administração IM, usada em situações de agitação aguda<sup>53</sup>.

Na investigação pré-clínica com antipsicóticos (Anexo 2), existem três estudos relevantes sobre o desenvolvimento de formulações IN de haloperidol, com a respetiva avaliação farmacocinética e farmacodinâmica em modelos animais. De salientar que o principal objetivo da administração IN de haloperidol é evitar a sua metabolização hepática, de modo a diminuir os efeitos extrapiramidais causados pelo seu metabolito neurotóxico<sup>5</sup>. Piazza *et al.* desenvolveram nanopartículas poliméricas de PLGA e polietileno glicol (PEG) de haloperidol. O PEG evita a agregação das nanopartículas quando estas entram em contacto com a mucosa nasal. O reduzido tamanho das nanopartículas (< 150 nm) aumenta o seu tempo em circulação ao evitar o sistema fagocitário mononuclear. Aos polímeros foi adicionada nucleofilicamente lecitina *Solanum tuberosum* (STL), que se liga seletivamente aos resíduos N-acetilglucosamina, altamente expressos nas células do epitélio nasal. O estudo farmacodinâmico realizado em ratos Sprague–Dawley, consistiu no teste da catalepsia, com o objetivo de verificar a rigidez muscular nos ratos em que foi administrado haloperidol, um efeito adverso característico deste fármaco. A resposta cataléptica foi igualmente eficaz em todos os ensaios com haloperidol (solução de haloperidol IP, nanopartículas de haloperidol IP e IN, nanopartículas de STL de haloperidol IN), sendo no entanto significativamente superior à observada após a administração IN de nanopartículas sem fármaco. Deste modo, quer a formulação, quer a via de administração, não tiveram qualquer influência na resposta cataléptica. No estudo farmacocinético, determinou-se a concentração de haloperidol no tecido cerebral para cada um dos ensaios, tendo a maior concentração sido atingida após administração IN de nanopartículas, sugerindo que as lecitinas promovem uma captura eficiente de nanopartículas pelas células da mucosa nasal e promovem o transporte de haloperidol para o cérebro<sup>54</sup>.

No mesmo ano, Yasir e Sara fizeram um estudo farmacocinético onde foi comparada a administração IN de SLN de haloperidol com a administração IN e IV de uma solução de haloperidol, em ratos *Wistar* albinos. A concentração cerebral de haloperidol após a administração IN de SLN foi significativamente superior comparativamente com a administração IV e IN da solução de haloperidol<sup>55</sup>.

Mais recentemente, em 2016, El-Setouhy *et al.* desenvolveram miniemulsões de haloperidol, com o objetivo de direcionar esta molécula até ao cérebro e diminuir os seus efeitos sistémicos. Foi realizado o teste de campo aberto com murganhos albinos suíços, onde os ratinhos tratados com as miniemulsões de haloperidol IN demonstraram uma redução significativa da sua atividade locomotora, comparativamente com o controlo (tratado com uma

solução salina IN). Posteriormente, foi selecionada e marcada, com o radioisótopo de tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ , a miniemulsão F4. Este complexo foi administrado pela via IV e pela via IN nos animais em estudo, tendo sido determinada a sua  $C_{\text{máx}}$  no plasma, fígado e cérebro. Nos dois primeiros, a  $C_{\text{máx}}$  de haloperidol obtida pela via IN foi inferior à  $C_{\text{máx}}$  obtida pela via IV, o que é vantajoso para a diminuição dos efeitos adversos sistêmicos. No cérebro, as  $C_{\text{máx}}$  de haloperidol foram semelhantes para as duas vias, sendo que o tempo da concentração máxima ( $t_{\text{máx}}$ ) foi inferior para a administração IN, significando um transporte mais eficiente até ao cérebro por esta via<sup>56</sup>.

A administração IN tem sido igualmente explorada em antipsicóticos atípicos de forma a contornar as desvantagens observadas na sua administração entérica. A olanzapina é um exemplo sendo que a sua administração IN pode ser vantajosa na esperança de diminuir os efeitos laterais do tratamento oral crónico, nomeadamente as alterações metabólicas tais como obesidade, diabetes e dislipidemia.<sup>5</sup> Este antipsicótico de segunda geração, que liga de forma seletiva aos recetores  $D_2$  da dopamina e  $5\text{-HT}_{2C}$  da serotonina, possui uma extensa metabolização hepática e uma baixa permeabilidade na BHE, devido ao efluxo exercido pela glicoproteína-P<sup>41,57</sup>.

Seju *et al.* produziram nanopartículas de olanzapina com um co-polímero muito utilizado neste tipo de estudos: o PLGA. No estudo *in vivo* determinou-se a  $C_{\text{máx}}$  de olanzapina no cérebro de ratos albinos para três formulações: nanopartículas IN, solução de olanzapina IV e solução de olanzapina IN. A maior  $C_{\text{máx}}$  foi atingida pela primeira, demonstrando assim a eficiência do transporte direto do fármaco, por este sistema, do nariz até ao cérebro. Para além disso, o maior tempo de permanência no cérebro foi conseguido por este sistema de transporte, comparativamente com a solução de olanzapina que sofre uma clearance cerebral mais rápida<sup>5,41</sup>.

Em 2016 foi desenvolvido um sistema de nanocápsulas com o mesmo poliéster, o PCL, desta vez carregado com aripiprazol, um antipsicótico atípico largamente utilizado na prática clínica com um mecanismo distinto dos demais: é um agonista parcial dos recetores  $D_2$  da dopamina e  $5\text{-HT}_{1A}$  da serotonina, e um antagonista dos recetores  $5\text{-HT}_{2A}$  da serotonina. Assim, na presença de elevados níveis de dopamina, o aripiprazol atua como antagonista, enquanto, em regiões com défice de dopamina, atua como agonista. Esta característica permite maior eficácia do tratamento antipsicótico, com uma menor ocorrência de efeitos adversos. Contudo, este fármaco sofre uma extensa metabolização hepática e um elevado efluxo mediado pela glicoproteína-P, dando origem a efeitos adversos relacionados com a dose tais como hipotensão, hiperglicemia, tremor e sonolência. Deste modo, a investigação de Sawant *et al.* teve como objetivo evitar a via sistémica através da administração IN destas nanocápsulas.

Nos estudos *ex-vivo*, foram comparadas duas formulações, uma solução de aripiprazol e nanocápsulas de aripiprazol. O fármaco contido nas nanocápsulas sofreu uma difusão mais lenta através da mucosa nasal, comparativamente à solução de aripiprazol, devido às propriedades físicas da mucosa nasal que limita a difusão do fármaco. Os estudos de citotoxicidade a nível nasal demonstraram que as nanocápsulas não tiveram qualquer impacto negativo nos cílios da mucosa, ao contrário da solução. Relativamente aos ensaio farmacocinético executado em ratos Sprague–Dawley, a administração IN das nanocápsulas proporcionou uma maior  $C_{máx}$  e  $AUC_{0-8}$  de aripiprazol no tecido cerebral, comparativamente com a administração IV das mesmas, sugerindo, assim, que são uma excelente estratégia para reduzir a dose de aripiprazol administrada que está diretamente relacionada com a incidência de efeitos adversos.<sup>26,29</sup>

A risperidona é outro antipsicótico atípico, comercializado sob a forma de solução oral, comprimidos e injeção intramuscular, que apresenta vários estudos não clínicos que reportam a sua administração IN. Narayan *et al.* realizaram, em 2016, estudos em ratos albinos Wistar, após a administração de três formulações de lipossomas carregados com risperidona: LP-9, LP-13 e LP-16. Os resultados foram comparados com os obtidos após administração em *bolus* IV do fármaco puro, nas mesmas condições do ensaio anterior, tendo-se obtido, em todos os tempos do estudo, maiores concentrações cerebrais de risperidona nos ratos tratados com lipossomas intranasais<sup>58</sup>.

Atualmente, os antipsicóticos disponíveis exercem um efeito terapêutico satisfatório sobre os sintomas positivos e, infelizmente, um efeito mínimo sobre os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia<sup>59</sup>. Esta falha terapêutica despoletou o interesse por terapêuticas adjuvantes com peptídeos, como a desmopressina e a oxitocina, para o tratamento destes sintomas<sup>60</sup>. A desmopressina é um análogo sintético da vasopressina, utilizado no tratamento da diabetes *insipidus* e da enurese noturna primária, enquanto a oxitocina é um peptídeo neuro-hipofisário que regula algumas funções do sistema reprodutivo, como as contrações uterinas no parto e a lactação<sup>59,60</sup>. Como estas moléculas são facilmente degradadas no trato gastrointestinal, possuem uma baixa biodisponibilidade oral, e o seu transporte sistémico para o cérebro é limitado pela BHE. Assim, a sua administração IN pode ser vantajosa apesar das várias peptidases expressas na cavidade nasal. São vários os estudos clínicos que foram realizados nos últimos anos, para avaliar a eficácia e a segurança da administração intranasal de oxitocina e desmopressina, como terapêutica adjuvante do tratamento da esquizofrenia, sendo o primeiro peptídeo o mais investigado (Anexo 3)<sup>5</sup>.

Hosseini *et al.* desenvolveram um ensaio clínico, duplo cego, aleatorizado e controlado, com 40 participantes, durante 8 semanas, para avaliar o impacto da desmopressina intranasal

enquanto terapêutica adjuvante do tratamento da esquizofrenia com risperidona<sup>60</sup>. A avaliação dos sintomas, ao longo do ensaio, foi feita recorrendo à *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), uma escala categorizada em três subescalas que permitem identificar os resultados dos sintomas positivos, negativos e gerais da esquizofrenia, em separado<sup>59</sup>. Neste estudo, a desmopressina melhorou significativamente os resultados da subescala negativa da PANSS, tendo-se observado uma melhoria nos sintomas negativos dos doentes esquizofrênicos tratados com desmopressina intranasal, comparativamente com o grupo placebo<sup>60</sup>.

Relativamente à administração intranasal de oxitocina, existem quatro ensaios clínicos de pequena dimensão que investigaram o potencial desta terapêutica adjuvante, quando administrada duas vezes por dia, nos sintomas psicóticos dos doentes esquizofrênicos<sup>59,61</sup>. O primeiro ensaio foi duplo-cego, controlado e cruzado, realizado por Feifel *et al.*, demonstrou que a administração de oxitocina intranasal, durante três semanas, melhorou significativamente os resultados da subescala positiva e da negativa da PANSS e a aprendizagem, avaliada pelo *California Verbal Learning Test* (CVLT), no entanto não se observaram melhorias ao nível da memória, de acordo com os resultados obtidos com o teste *Letter Number Sequence* (LNS)<sup>59,62,63</sup>. No ensaio clínico de Pedersen *et al.*, a oxitocina melhorou os resultados das subescalas positiva e negativa da PANSS e os sintomas cognitivos, nomeadamente a identificação de segundas intenções<sup>59,64</sup>. No ensaio clínico que contou com 37 participantes e durou 8 semanas, os doentes demonstraram melhorias de acordo com as três subescalas da PANSS, a partir das 4 semanas de tratamento<sup>65</sup>. O quarto ensaio, de Lee *et al.*, revelou resultados distintos dos anteriores, provavelmente devido à utilização de um instrumento de avaliação diferente, a *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), que possui um menor número de itens de avaliação em relação a PANSS, a escala de eleição nos estudos sobre a esquizofrenia. No entanto, neste ensaio de 3 semanas observou-se uma melhoria nos sintomas negativos de um pequeno grupo de doentes.

Estudos mais recentes investigaram, em primeiro lugar, os efeitos da oxitocina intranasal, enquanto terapêutica adjuvante da esquizofrenia, na cognição social, avaliando as melhorias nos sintomas positivos e negativos em segundo plano. Gibson *et al.* conduziram um ensaio clínico, randomizado e controlado, com 14 participantes, 8 tratados com oxitocina intranasal e 6 com placebo, durante 6 semanas. Neste estudo, a oxitocina melhorou os sintomas cognitivos, como a tomada de perspetiva (um dos componentes da empatia) e o reconhecimento do medo. Para além disso, verificou-se uma melhoria dos resultados das subescalas, positiva e negativa, da PANSS<sup>59,66</sup>. Noutro ensaio duplo-cego, randomizado e controlado, com 52 participantes (27 a fazerem oxitocina intranasal e 25 no grupo placebo), os resultados não foram similares aos do estudo anterior, tendo-se verificado melhorias nos



sintomas positivos e cognitivos similares nos dois grupos (intranasal e placebo) de acordo com o *Social Cognitive Training* (SCT), ao qual os participantes foram sujeitos durante as 6 semanas do estudo<sup>59</sup>. Em 2017, foi publicado um pequeno ensaio clínico não-randomizado, *open-label*, com 16 doentes esquizofrênicos. Durante 12 semanas, os doentes autoadministram 12 UI de oxitocina intranasal, duas vezes ao dia, continuando com a sua terapêutica antipsicótica. Tanto a subescala positiva como a subescala negativa da PANSS obtiveram uma melhoria nos resultados, porém não foram observadas melhorias significativas nos défices cognitivos dos doentes<sup>59,61</sup>.

A variedade de resultados obtida nos vários estudos com peptídeos, nomeadamente com a oxitocina, realça a necessidade de investigar qual a dose e o tempo de duração ideais do tratamento, em estudos vindouros<sup>59</sup>.

## **VI. Considerações Finais**

O tratamento farmacológico de doenças psiquiátricas, como a depressão e a esquizofrenia, tem evoluído ao longo das últimas décadas, através da introdução de novos fármacos e de novas abordagens terapêuticas, na prática clínica. Relativamente à depressão, surgiram fármacos antidepressivos multimodais como a vortioxetina; no caso da esquizofrenia, foram desenvolvidos fármacos antipsicóticos atípicos, mais efetivos e com menos efeitos extrapiramidais, comparativamente com os seus antecessores, os antipsicóticos típicos. No entanto, esta evolução não tem sido suficiente para combater a fármaco-resistência desenvolvida por vários doentes tratados com antidepressivos ou com antipsicóticos, com depressão ou com esquizofrenia, respetivamente.

Neste sentido, a administração IN de fármacos antidepressivos e antipsicóticos apresenta-se com uma excelente hipótese no tratamento da depressão e da esquizofrenia fármaco-resistentes. Esta é uma via que permite evitar a metabolização hepática, que ocorre após a absorção sistémica de fármacos administrados pela via oral, e circunscrever a barreira-hematoencefálica, aumentando assim o acesso destes fármacos ao cérebro. Aliada à evolução que tem ocorrido na administração IN, está o desenvolvimento de nanosistemas, como nanoemulsões e nanopartículas com polímeros biodegradáveis, que melhoram o transporte dos fármacos desde a cavidade nasal até ao SNC.

São vários os estudos pré-clínicos realizados até hoje que comparam a administração intranasal de antidepressivos e ou antipsicóticos com a via oral e/ou com a via IV. Contudo, a heterogeneidade de estudos, no que diz respeito ao uso de vários métodos, de diferentes concentrações, nas mais diversas formulações, dificulta a sua interpretação e a demonstração

da relevância da via IN comparativamente com as demais. Deste modo, a uniformização dos métodos de trabalho seria uma mais valia para investigação científica nesta área, que avançaria mais rapidamente para uma fase clínica.

No que diz respeito à investigação clínica, têm sido realizados ensaios clínicos com o objetivo de desenvolver terapêuticas adjuvantes ao tratamento destas patologias. Relativamente à depressão, a molécula mais investigada a nível clínico tem sido a cetamina, um anestésico com propriedades antidepressivas; no caso da esquizofrenia, vários ensaios clínicos têm sido desenvolvidos com a administração intranasal de oxitocina, de modo a diminuir os sintomas negativos e cognitivos desta patologia. Ambas as terapêuticas têm demonstrado resultados promissores no tratamento da fármaco-resistência, desenvolvida com os antidepressivos e com os antipsicóticos, podendo estas moléculas e esta via de administração ser a chave para a resolução do desafio da fármaco-resistência.

## VII. Bibliografia

- (1) GRASSIN-DELYLE, S., BUENESTADO, A., NALINE, E., FAISY, C., BLOUQUIT-LAYE, S., COUDERC, L.-J., GUEN, M. L., FISCHER, M., DEVILLIER, P. - **Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration.** *Pharmacology and Therapeutics*. 134 (2012) 366–379.
- (2) CARAMONA, M., ESTEVES, A. P., GONÇALVES, J., MACEDO, T. I.N. - **Prontuário Terapêutico - II** 1ª Edição. INFARMED, 2012. ISBN 978-989-8369-11-6.
- (3) EMEA - **PecFent : EPAR - Product Information.** Última atualização a: 13/08/2018. [Acedido a 15 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001164/WC500096493.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001164/WC500096493.pdf)
- (4) EMEA - **Instanyl: EPAR - Product Information.** Última atualização a: 12/06/2018. [Acedido a 15 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000959/WC500033141.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000959/WC500033141.pdf)
- (5) KATARE, Y. K., PIAZZA, J. E., BHANDARI, J., DAYA, R. P., AKILAN, K., SIMPSON, M. J., HOARE, T., MISHRA, R. M. - **Intranasal delivery of antipsychotic drugs.** *Schizophrenia Research*. 184 (2017) 2-13.
- (6) DJUPESLAND, P. G., MESSINA, J. C. & MAHMOUD, R. A. - **The nasal approach to delivering treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview.** *Therapeutic Delivery*. 5 (2014) 709–733.
- (7) CROWE, T. P., GREENLEE, M. H. W., KANTHASAMY, A. G. & HSU, W. H. - **Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain.** *Life Sciences*. 195 (2018) 44–52.
- (8) GIZURARSON, S. - **Anatomical and histological factors affecting intranasal drug and vaccine delivery.** *Current Drug Delivery*. 9 (2012) 566–582.
- (9) ESCADA, P. A., LIMA, C., MADEIRA DA SILVA, J. - **The human olfactory mucosa.** *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 266 (2009) 1675–1680.
- (10) ALSARRA, I. A., HAMED, A. Y., ALANAZI, F. K., EL MAGHRABY, G. M. - **Vesicular Systems for Intranasal Drug Delivery.** Humana Press, 2010, 175–203, ISBN: 978-1-60761-528-6.
- (11) KAMINSKY, B. M., BOSTWICK, J. R., GUTHRIE, S. K. - **Alternate Routes of Administration of Antidepressant and Antipsychotic Medications.** *Annals of Pharmacotherapy*. 49 (2015) 808–817.
- (12) DJUPESLAND, P. G., MESSINA, J. C., MAHMOUD, R. A. - **The nasal approach to**

- delivering treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview.** *Therapeutic Delivery.* 5 (2014) 709–733.
- (13) KHAN, A. R., LIU, M., KHAN, M. W., ZHAI, G. - **Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route.** *Journal of Controlled Release* 268, (2017) 364–389.
- (14) KAS, M. J., PENNINX, B., SOMMER, B., SERRETTI, A., ARANGO, C., MARSTON, H. - **A quantitative approach to neuropsychiatry: The why and the how.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* (2017).
- (15) MAATZ, A., HOFF, P. - **The birth of schizophrenia or a very modern Bleuler: a close reading of Eugen Bleuler’s ‘Die Prognose der Dementia praecox’ and a re-consideration of his contribution to psychiatry.** *History Psychiatry.* 25 (2014) 431–440.
- (16) CESKOVA, E., SILHAN, P. - **Novel treatment options in depression and psychosis.** *Neuropsychiatry Disease and Treatment.* 14 (2018) 741–747.
- (17) VIGO, D., THORNICROFT, G., ATUN, R. - **Estimating the true global burden of mental illness.** *The Lancet Psychiatry.* 3 (2016) 171–178.
- (18) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates.** 2017. [Acedido a 15 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=DB12D19ED1BD4EB4BF0F72618CA22FDB?sequence=1>
- (19) TONG, G.F., QIN, N., SUN, L.W. - **Development and evaluation of Desvenlafaxine loaded PLGA-chitosan nanoparticles for brain delivery.** *Saudi Pharmaceutical Journal.* 25 (2017) 844–851.
- (20) GOLD, P. W. - **The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness.** *Molecular Psychiatry.* 20 (2015) 32–47.
- (21) PAN, J.-X., XIA, J.-J., DENG, F.-L., LIANG, W.-E., WI, J., YIN, B.-M., CHEN, J.-J., YE, F., WANG, H.-Y., ZHENG, P., XIE, P. - **Diagnosis of major depressive disorder based on changes in multiple plasma neurotransmitters: a targeted metabolomics study.** *Translational Psychiatry.* 8 (2018) 130.
- (22) WERNER, F.M., COVEÑAS, R. - **Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Major Depression: a Review.** *International Journal of Neuroscience.* 120 (2010) 455–470.
- (23) ETTINGER, U., HURLEMANN, R., CHAN, R. C. K. - **Oxytocin and Schizophrenia Spectrum Disorders.** *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* 35 (2017) 515-527.
- (24) PERRY, L. A., RAMSON, D., STRICKLIN, S. - **Mirtazapine adjunct for people with**

- schizophrenia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 5 (2018).
- (25) BRUNTON, L. L. - **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics.** 12ª Edição. McGraw-Hill, 2011) ISBN: 978-0-07-176939-6.
- (26) SAWANT, K., PANDEY, A., PATEL, S. - **Aripiprazole loaded poly(caprolactone) nanoparticles: Optimization and in vivo pharmacokinetics.** *Materials Science and Engineering: C.* 66 (2016) 230–243.
- (27) CARACI, F., LEGGIO, G. M., SALOMONE, S., DRAGO, F. - **New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets.** *Fl000Research.* 6 (2017) 397.
- (28) BERGFELD, I. O., MANTIONE, M., FIGEE, M., SCHUURMAN, P. R., DENYS, D. - **Treatment-resistant depression and suicidality.** *Journal of Affective Disorders.* 235 (2018) 362–367.
- (29) GRÜNDER, G., KUNDEL, M., EBRECHT, M., GÖRÖCS, T., MODELL, S. - **Aripiprazole: Pharmacodynamics of a Dopamine Partial Agonist for the Treatment of Schizophrenia.** *Pharmacopsychiatry.* 39 (2006) 21–25.
- (30) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Haldol®.** Aprovado a: 06/06/2017 [Acedido a 15 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4114&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4114&tipo_doc=rcm)
- (31) ARINGHERI, S., CARLI, M., KOLACHALAM, S., VERDESCA, V., CINI, E., ROSSI, M., MCCORMICK, P. J., CORSINI, G. U., MAGGIO, R., SCARSELLI, M. - **Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences.** *Pharmacology and Therapeutics* (2018).
- (32) JEON, S. W. & KIM, Y.K. - **Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome.** *International Journal of Molecular Science* (2017).
- (33) O'LEARY, O. F., O'BRIEN, F. E., O'CONNOR, R. M. & CRYAN, J. F. - **Drugs, genes and the blues: pharmacogenetics of the antidepressant response from mouse to man.** *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 123 (2014) 55–76.
- (34) BRÜCKL, T. M., UHR, M. - **ABCBI genotyping in the treatment of depression.** *Pharmacogenomics.* 17 (2016) 2039–2069.
- (35) CORPONI, F., FABBRI, C., SERRETTI, A. - **Pharmacogenetics in Psychiatry.** *Advances in pharmacology.* 83 (2018) 297–331.
- (36) BREITENSTEIN, B., BRÜCKL, T. M., ISING, M., MÜLLER-MYHSOK, B., HOLSBOER, F., CZAMARA, D. - **ABCBI gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis.** *American Journal of Medical Genetics.* 168B (2015) 274–283.
- (37) WANG, R., SUN, X., DENG, Y., QIU, X. - **ABCBI 1199G>A Polymorphism**

- Impacts Transport Ability of P-gp-Mediated Antipsychotics.** *DNA and Cell Biol.* 37 (2018) 325–329.
- (38) RAY, A., TENNAKOON, L., KELLER, J., SARGINSON, J. E., RYAN, H. S., MURPHY, G. M., LAZZERONI, L. C., TRIVEDI, M. H., KOCSIS, J. H., DEBATTISTA, C., SCHATZBERG, A. F. - **ABCBI (MDRI) predicts remission on P-gp substrates in chronic depression.** *Pharmacogenomics Journal.* 15 (2015) 332–339.
- (39) MILLER, J. L., ASHFORD J. W., ARCHER, S. M., RUDY, A. C. & WERMELING, D. P. - **Comparison of Intranasal Administration of Haloperidol with Intravenous and Intramuscular Administration: A Pilot Pharmacokinetic Study.** *Pharmacotherapy.* 28 (2008) 875–882.
- (40) PANDEY, Y. R., KUMAR, S., GUPTA, B. K., ALI, J. & BABOOTA, S. - **Intranasal delivery of paroxetine nanoemulsion via the olfactory region for the management of depression: formulation, behavioural and biochemical estimation.** *Nanotechnology.* 27 (2016).
- (41) SEJU, U., KUMAR, A., SAWANT, K. K. - **Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: in vitro and in vivo studies.** *Acta Biomaterialia.* 7 (2011) 4169–4176.
- (42) SAH, D. W. Y. - **Therapeutic potential of RNA interference for neurological disorders.** *Life Sciences.* 79 (2006) 1773–1780.
- (43) FERRÉS-COY, A., GALOFRÉ, M., PILAR-CUÉLLAR, F., VIDAL, R., PAZ, V., RUIZ-BRONCHAL, E., CAMPA, L., PAZOS, A., CASO, J. R., LEZA, J. C., ALVARADO, G., MOTEFELTRO, A., ARTIGAS, F., BORTOLOZZI, A. - **Therapeutic antidepressant potential of a conjugated siRNA silencing the serotonin transporter after intranasal administration.** *Molecular Psychiatry.* 21 (2016) 328–338.
- (44) BUOLI, M., GRASSI, S., SERATI, M., ALTAMURA, A. C. - **Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 18 (2017) 1373–1379.
- (45) EMEA - **Valdoxan: EPAR - Product Information.** Última atualização a: 19/01/2017. [Acedido a 12 de junho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000915/human\\_med\\_001123.jsp&mid=WCo0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000915/human_med_001123.jsp&mid=WCo0b01ac058001d124)
- (46) HOWLAND, R. H. - **A Benefit-Risk Assessment of Agomelatine in the Treatment of Major Depression.** *Drug Saf.* 34 (2011) 709–731.
- (47) ATKIN, T., COMAI, S., GOBBI, G. - **Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery.** *Pharmacological Reviews.* 70

- (2018) 197–245.
- (48) FATOUH, A. M., ELSHAFFEY, A. H., ABDELBARY, A. - **Intranasal agomelatine solid lipid nanoparticles to enhance brain delivery: formulation, optimization and in vivo pharmacokinetics.** *Drug Design, Development and Therapy*. 11 (2017) 1815–1825.
- (50) MOLERO, P., RAMOS-QUIROGA, J. A., MARTIN-SANTOS, R., CALVO-SÁNCHEZ, E., GUTIÉRREZ-ROJAS, L., MEANA, J. J. - **Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review.** *CNS Drugs*. 32 (2018) 411–420.
- (51) DALY, E. J., SINGH, J. B., FEDGCHIN, M., COOPER, K., LIM, P., SHELTON, R. C., THASE, M. E., WINOKUR, A., VAN NUETEN, L., MANJI, H., DREVETS W. C. MD - **Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression.** *JAMA Psychiatry* (2017).
- (52) GÁLVEZ, V., LI, A., HUGGINS, C., GLUE, P., MARTIN, D., SOMOGYI, A. A., ALONZO, A., RODGERS, A., MITCHELL, P. B., LOO, C. K. - **Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression - the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial.** *Journal of Psychopharmacology*. 32 (2018) 397–407.
- (53) BAILEY, A. M., BAUM, R. A., HORN, K., LEWIS, T., MORIZIO, K., SCHULTZ, A., WEANT, K., JUSTICE, S. N. - **Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department.** *The Journal of Emergency Medicine*. 53 (2017) 38–48.
- (54) PIAZZA, J., HOARE, T., MOLINARO, L., TERPSTRA, K., BHANDARI, J., SELVAGANAPATHY, P. R., GUPTA, B., MISHRA, R. K. - **Haloperidol-loaded intranasally administered lectin functionalized poly(ethylene glycol)-block-poly(D,L)-lactic-co-glycolic acid (PEG-PLGA) nanoparticles for the treatment of schizophrenia.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 87 (2014).
- (55) YASIR, M., SARA, U. V. S. - **Solid lipid nanoparticles for nose to brain delivery of haloperidol: in vitro drug release and pharmacokinetics evaluation.** *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4 (2014) 454–463.
- (56) EL-SETOUHY, D. A., IBRAHIM, A. B., AMIN, M. M., KHOWESSAH, O. M., ELZANFALY, E. S. - **Intranasal haloperidol-loaded miniemulsions for brain targeting: Evaluation of locomotor suppression and in-vivo biodistribution.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 92 (2016) 244–254.
- (57) ABDELBARY, G. A., TADROS, M. I. - **Brain targeting of olanzapine via intranasal delivery of core-shell difunctional block copolymer mixed nanomicellar carriers: in vitro characterization, ex vivo estimation of nasal toxicity and in vivo biodistribution studies.** *International Journal of Pharmaceutics*. 452 (2013) 300–310.

- (58) NARAYAN, R. SINGH, M., OMPRAKASH, R., NAYAK, Y., GARF, S., SHAVI, G. V., NAYAK, U. Y. - **Development of risperidone liposomes for brain targeting through intranasal route.** *Life Sciences.* 163 (2016) 38–45.
- (59) SHILLING, P. D., FEIFEL, D. - **Potential of Oxytocin in the Treatment of Schizophrenia.** *CNS Drugs.* 30 (2016) 193–208.
- (60) HOSSEINI, S. M. R., FAROKHNIYA, M., REZAEI, F., GOUGOL, M., YEKEHTAZ, H., IRANPOUR, N., SALEHI, B., TABRIZI, M., TAJDINI, M., GAHLEIHA, A., AKHONDZADEH, S., - **Intranasal desmopressin as an adjunct to risperidone for negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial.** *European Neuropsychopharmacology.* 24 (2014) 846–855.
- (61) OTA, M., YOSHIDA, S., NAKATA, M., YADA, T., KUNUGI, H. - **The effects of adjunctive intranasal oxytocin in patients with schizophrenia.** *Postgraduate Medicine.* 130 (2018) 122–128.
- (62) FEIFEL, D. MACDONALD, K., NGUYEN, A., COBB, P., WARLAN, H., GALANGUE, B., MINASSIAN, B., BECKER, O., COOPER, J., PERRY, W., LEFEBVRE, M., GONZALES, J., HADLEY, AL. - **Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients.** *Biol. Psychiatry.* 68 (2010) 678–680.
- (63) FEIFEL, D. MACDONALD, K., COBB, P., MINASSIAN, B. - **Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia.** *Schizophrenia Research.* 139 (2012) 207–310.
- (64) PEDERSEN, C. A., GIBSON, M., RAU, S. W., SALIMI, K., SMEDLEY, K. L., CASEY, R. L., LESERMAN, J., JARSKOG, L. F., PENN., D. L. - **Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia.** *Schizophrenia Research.* 132 (2011) 50–53.
- (65) MODABBERNIA, A., REZAEI, F., SALEHI, B., JAFARINIA, M., ASHRAFI, M., TABRIZI, M., HOSSEINI, S. M. R., TAJDINI, A., GHALEIHA, A., AKHONDZADEH, S., A. - **Intranasal oxytocin as an adjunct to risperidone in patients with schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *CNS Drugs.* 27 (2013) 57–65.
- (66) GIBSON, C. M., PENN., D. L., SMEDLEY, K. L., LESERMAN, J., ELLIOTT, E., PEDERSEN, C. A., - **A pilot six-week randomized controlled trial of oxytocin on social cognition and social skills in schizophrenia.** *Schizophrenia Research.* 156 (2014) 261–265.



## VIII. Anexos

### Anexo I: Estudos pré-clínicos com moléculas com propriedades antidepressivas.

Fármaco	Sistema de transporte intranasal	Estudo			Resultados	Referência
		Tipo	Espécie	Teste		
Paroxetina	Nanoemulsão	FD	Ratos Wistar	Teste da natação forçada	↑ tempo de nado e de escalada ↓ tempo de imobilidade	Pandey et al., 2015
		FD	Ratos Wistar	Teste de atividade locomotora	Atividade locomotora superior	
Desvenlafaxina	Nanopartículas (NP) de PLGA-CN	FD	Ratos Wistar	Teste da natação forçada	↑ tempo de nado e de escalada ↓ tempo de imobilidade	Tong et al., 2017
		BQ		Reserpine Reversal Test	↓ imobilidade induzida pela reserpina ↑ NA e 5-HT no cérebro	
		FC		n.a.	Concentração (cérebro): NP IN > NP IV Biodisponibilidade sistêmica: NP IN > solução IN	
Sertralina	C-SERT-siRNA	FD	Ratos C57BL/6j	Teste de preferência por sacarose	↑ preferência por sacarose	Ferrés-Coy et al., 2016
				Teste de supressão alimentar pela novidade	↓ tempo de latência	
				Teste de suspensão pela cauda	↓ tempo de imobilidade	
Agomelatina	SLN	FC	Ratos	n.a.	Cmáx (plasma): SLN IN > Suspensão IV > Suspensão oral Cmáx (cérebro): SLN IN > Suspensão IV > Suspensão oral	Fatouh et al., 2017

**Legenda:** BQ – Bioquímico; FC – Farmacocinético; FD – Farmacodinâmico; 5-HT – serotonina; NA – noradrenalina; n.a. – não aplicável.

**Anexo 2:** Estudos pré-clínicos com moléculas com propriedades antipsicóticas.

Fármaco	STI	Estudo			Resultados	Referência
		Tipo	Espécie	Teste		
Haloperidol	Nanopartículas (NP) de PLGA-PEG funcionalizadas com STL	FD	Rato Sprague-Dawley	Teste da catalepsia	Resposta cataleptica semelhante em todos os ensaios com haloperidol (solução e NP por via IN e IP)	Piazza et al., 2014
		FC	n.a.	n.a.	Concentração no tecido cerebral: STL-NP IN > NP IN > NP IP > Sol IN	
	FC	Rato Wistar albino	n.a.	Concentração no tecido cerebral: SLN IN > Sol. IN > Sol. IV	Yasir e Sara, 2014	
	FD		Teste do campo aberto	↓ atividade locomotora	El-Setouhy et al., 2016	
FC	Ratinho albino suíço	Medição da radioatividade após marcação do fármaco com <sup>99m</sup> Tc	C <sub>máx</sub> e AUC <sub>0-8</sub> plasma e fígado: ME IN < ME IV C <sub>máx</sub> e AUC <sub>0-8</sub> cérebro: ME IN ≈ ME IV T <sub>máx</sub> cérebro: ME IN < ME IV			
	Nanopartículas (NP) de PLGA	FC	Rato albino	n.a.	C <sub>máx</sub> no cérebro: NP IN > Sol IV > Sol IN	Seju et al., 2011
Aripiprazol	Nanocápsulas (NC) revestidas por PCL	FC	Rato Sprague-Dawley	n.a.	C <sub>máx</sub> e AUC <sub>0-8</sub> cérebro: NC IN > NC IV C <sub>máx</sub> sangue: NC IN < NC IV AUC <sub>0-8</sub> sangue: NC IN > NC IV	Sawant et al., 2016
Risperidona	Lipossomas (LP)	FC	Rato Wistar	n.a.	C <sub>máx</sub> no cérebro: LP-16 IN > LP-9 IN > LP-13 IN > Sol IV	Narayan et al., 2016

**Legenda:** BQ – Bioquímico; FC – Farmacocinético; FD – Farmacodinâmico; n.a. – não aplicável.

**Anexo 3:** Estudos clínicos com peptídeos com propriedades antipsicóticas.

Peptídeo/ Dose	Descrição	N	Resultados			Referência
			Sintomas positivos	Sintomas negativos	Sintomas cognitivos	
Desmopressina 20 µg/mL/dia (8 semanas)	Duplo-cego, aleatorizado e controlado	40 20 D 20 P	n.a.	D melhorou os sintomas negativos e os resultados da subescala negativa da PANSS	n.a.	Hosseini et al., 2014
Oxitocina 20 UI 2x dia (1 semana) 40 UI 2x dia (2 semanas)	Duplo-cego, controlado cruzado (Duração total: 7 semanas)	15	OT melhorou os resultados da subescala positiva da PANSS e da escala CGI-I	OT melhorou os resultados da subescala negativa da PANSS	n.a.	Feifel et al., 2010
			n.a.	n.a.	OT melhorou a aprendizagem verbal (CVLT) mas não teve efeito no teste da LNS	Feifel et al., 2012
Oxitocina 24 UI 2x dia 14 dias	Aleatorizado e controlado	20 11 OT 9 P	OT melhorou os resultados da subescala positiva da PANSS	A OT tende a melhorar os resultados da subescala negativa da PANSS	A OT melhorou a identificação de segundas intenções e tende a melhorar na identificação de faces confiáveis e não confiáveis	Pedersen et al., 2011

Oxitocina 20 UI 2x dia (1 semana) 40 UI 2x dia (7 semanas)	Duplo-cego, Aleatorizado e controlado	37 19 OT 18 P	OT melhorou os resultados da subescala positiva da PANSS	OT melhorou os resultados da subescala negativa da PANSS	n.a.	Modabbernia et al., 2013
Oxitocina 20 UI 2x dia 3 semanas	Duplo-cego, aleatorizado e controlado	28 13 OT 15 P	OT não melhorou os sintomas positivos (BPRS)	OT melhorou os sintomas negativos num pequeno grupo de doentes (SANS)	n.a.	Lee et al., 2013
Oxitocina 24 UI 2x dia 6 semanas	Aleatorizado e controlado	14 8 OT 6 P	OT e P melhoraram significativamente os resultados da subescala positiva da PANSS	OT melhorou a subescala negativa da PANSS	OT melhorou sintomas cognitivos como a tomada de perspetiva e o reconhecimento do medo	Gibson et al., 2014
Oxitocina 40 UI 2x dia 6 semanas	Duplo-cego, aleatorizado e controlado	52 27 OT 25 P	OT não melhorou os sintomas positivos (SAPS). As melhorias verificadas foram idênticas no grupo placebo e devem-se ao SCT	O nº total de tratamentos com OT IN está relacionado com a melhoria dos resultados do SAPS	As melhorias verificadas foram idênticas no grupo placebo e devem-se ao SCT	Cacciotti-Sajja et al., 2014
Oxitocina 12 UI 2x dia 12 semanas	Não-randomizado <i>open-label</i>	16 16 OT	OT melhorou os resultados da subescala positiva da PANSS	OT melhorou os resultados da subescala negativa da PANSS	Não foram observadas melhorias significativas (BACS-J e Teste de Ler a mente nos olhos)	Ota et al., 2017

**Legenda:** BACS-J – Assessment of Cognition in Schizophrenia-Japanese; BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-I – Clinical Global Impression of Improvement; CVLT – California Verbal Learning Test; LNS – Letter Number Sequence; n.a. – não aplicável; OT – Oxitocina; SANS – Scale for Assessment of Negative Symptoms; SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SCT – Social Cognitive Training.

## **Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Owlpharma – Consulting, Lda.

## **Abreviaturas**

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

eCTD – *Electronic Common Technical Document*

EMA – *European Medicines Agency*

ERA – *Environment Risk Assessment*

FI – Folheto Informativo

MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PDE – *Permitted Daily Exposure*

QRD – *Quality Review of Documents*

R&D – *Research and Development*

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SMUH-ALTER – Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM

SUSAR – *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*

XEVMPD – eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary

## **I. Introdução**

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso versátil que forma profissionais capazes de integrar qualquer área do ciclo de vida do medicamento, desde o seu desenvolvimento, na área de *R&D* na indústria farmacêutica, até ao seu aconselhamento, na farmácia de oficina. Durante os quatro anos de formação teórica, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, adquiri uma visão global deste ciclo, chegando ao final com plena consciência da pluralidade de áreas do setor farmacêutico que posso ingressar no futuro.

Durante o curso desenvolvi um grande interesse pela área da tecnologia farmacêutica e, conseqüentemente, pela indústria farmacêutica. Este fascínio fortaleceu-se com a unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento, onde compreendi a relevância e a aplicabilidade da tecnologia farmacêutica nesta área profissional, essencial para a introdução de um medicamento no mercado e base de todo o seu percurso, a seguir à sua descoberta e ao seu desenvolvimento. Outra componente que considerei relevante durante o meu percurso académico foi a unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade, pois compreendi que a Garantia da Qualidade é o pilar fundamental para o pleno funcionamento de uma indústria farmacêutica. Por fim, realço igualmente a unidade curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia, que me despertou curiosidade durante o primeiro semestre do 5º ano de estudos, por se apresentar como um ramo profissional essencial e importante no âmbito da avaliação da segurança dos medicamentos durante todo o seu ciclo de vida.

Com o objetivo de abranger várias áreas do ciclo de vida do medicamento durante a minha componente prática do mestrado integrado, optei por realizar um estágio curricular na consultora farmacêutica Owlpharma – Consulting, Lda., uma empresa especializada em Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia da Qualidade, três áreas com as quais ambicionava contactar e conhecer a sua realidade profissional.

O presente relatório de estágio visa enunciar sucintamente as atividades realizadas e as competências desenvolvidas durante este estágio curricular, sob a orientação do Dr. Ricardo Andrade, que decorreu entre os dias 8 de janeiro de 2018 e 29 de março de 2018.

## **II. Owlpharma – Consulting, Lda.**

A Owlpharma – Consulting, Lda. (Owlpharma) é uma empresa de consultoria farmacêutica especializada nas áreas de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia de Qualidade. Está sediada em Coimbra na IPN-Incubadora - Associação para o Desenvolvimento de Atividades de Incubação de Ideias e Empresas, do Instituto Pedro Nunes, uma instituição que presta apoio durante a fase nascente de novos projetos empresariais inovadores e/ou de base tecnológica e de serviços avançados.

A Owlpharma teve a sua génese no ano de 2013, e é uma empresa que presta uma larga variedade de serviços especializados, em articulação com autoridades competentes a nível nacional e internacional, em conformidade com a legislação aplicável, relacionados com cosméticos, dispositivos médicos, medicamentos de uso humano e suplementos alimentares.

## **III. Análise SWOT**

O relatório de estágio é apresentado, de uma forma sintética, através de uma análise SWOT, acrónimo para *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), tal como é exigido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Esta abordagem permite avaliar de forma sucinta e geral uma atividade, destacando os pontos fortes e fracos internos, bem como as oportunidades e as ameaças externas. Deste modo, irei descrever a minha experiência enquanto estagiária na Owlpharma de forma breve, clara e objetiva.

### **III.1 Strengths**

#### I. Equipa da Owlpharma

Considero que a equipa de uma empresa conta muito para sucesso de um estágio, sendo este, na minha ótica, o principal ponto forte da Owlpharma. A equipa da Owlpharma é uma equipa jovem e dinâmica, na qual os seus colaboradores apresentam uma excelente relação de cumplicidade. Tanto eu como a minha colega de estágio, a Carla Marlene Ferreira, recebemos uma boa integração por parte de todos os elementos da equipa, que se mostraram disponíveis para nos esclarecer qualquer dúvida que nos fosse surgindo durante as tarefas que nos foram sendo atribuídas ao longo do estágio. Esta relação de proximidade com a equipa contribuiu para a minha evolução durante os três meses do estágio, essencial para me sentir confortável para esclarecer todas as minhas dúvidas.



## 2. Contacto com diferentes áreas profissionais e variedade de tarefas realizadas

A principal vantagem de estagiar numa consultora farmacêutica é ter a possibilidade de contactar com diferentes áreas do setor farmacêutico e, conseqüentemente, realizar uma grande diversidade de tarefas em cada uma delas. Como a Owlpharma é uma empresa especializada em Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia da Qualidade, tive a oportunidade de realizar tarefas em cada uma destas áreas, sendo a primeira a área com a qual contactei mais.

Relativamente à área de Assuntos Regulamentares, destaco as seguintes tarefas:

- Elaboração de um portfólio de produtos e respetivos fabricantes, através da consulta de cadeias de fabrico na plataforma *online* do INFARMED (SMUH-ALTER);
- Tradução (de inglês para português e de português para inglês) e/ou elaboração de Resumos das Características do Medicamento (RCMs), Folhetos Informativos (FIs) e Rotulagens, segundo o formato do *Quality Review of Documents* (QRD);
- Preparação de alterações de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), através da plataforma *online* do INFARMED (SMUH-ALTER);
- Preparação de pedidos de submissão de AIM, através da plataforma *online* do INFARMED (SMUH-ALTER);
- Pesquisa legislativa e respetiva síntese;
- Colaboração na elaboração de uma prova de efeitos alegados para um produto cosmético;
- Revisão de artes gráficas de FIs e Rotulagens;
- Colaboração na preparação e atualização de *Electronic Common Technical Documents* (eCTDs);
- Colaboração na preparação de um *Environment Risk Assessment* (ERA);
- Colaboração na realização de múltiplos de *Bridging Reports*;
- Colaboração na realização de Testes de Legibilidade de um FI.

Relativamente à área de Farmacovigilância, destaco:

- Tradução de relatórios de *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions* (SUSARs) de ensaios clínicos.

Por fim, relativamente à área de Garantia da Qualidade, realço:

- Pesquisa bibliográfica de parâmetros e dados de toxicidade de impurezas, com cálculo da *Permitted Daily Exposure (PDE)* respetiva, para elaboração de *PDE Monographs*.

### 3. Desenvolvimento de *Hard Skills*

Este estágio contribuiu não só para a consolidação dos meus conhecimentos teóricos adquiridos nas unidades curriculares do plano de estudos do MICEF, como Tecnologia Farmacêutica e Assuntos Regulamentares do Medicamento, como também para o desenvolvimento de outras *skills* essenciais para o dia-a-dia numa consultora farmacêutica. Destas destaco o domínio da língua inglesa e de ferramentas informáticas e de pesquisa bibliográfica.

A língua inglesa é a base de qualquer empresa que depende do mercado internacional, tal como acontece na indústria farmacêutica. Esta característica sente-se na área regulamentar, onde devido à globalização que existe nos tempos que decorrem, todos os documentos estão redigidos em inglês. A língua inglesa não constituiu de todo uma barreira à minha aprendizagem, mas sim uma ponte de melhoria contínua. Neste estágio tive a oportunidade de desenvolver diariamente a minha componente escrita, não só em termos gramaticais e lexicais, como a nível de vocabulário técnico e científico. Compreendi quais as minhas dificuldades neste campo e ganhei determinação para superá-las num futuro próximo, apostando na minha formação linguística.

Durante o estágio também desenvolvi a minha capacidade de pesquisa bibliográfica em diversas fontes. Das bases de dados que utilizei saliento a PubMed, a Toxnet, a Toxline, a ChemIDplus e a CosIng. Em termos informáticos, melhorei as minhas competências ao utilizar diariamente ferramentas do Microsoft Office®, como o Microsoft Outlook®, o Microsoft Word® e o Microsoft Excel®. Também tive a oportunidade de contactar com a plataforma SMUH-ALTER do INFARMED, e com a base de dados Infomed.

## **III.2. Weaknesses**

### I. Formações introdutórias

Durante o primeiro mês, tanto eu como a minha colega de estágio, colaboramos numa tarefa que ocupou a totalidade do nosso tempo, não havendo espaço para formações internas que poderiam ter favorecido o crescimento dos nossos conhecimentos teóricos adquiridos na faculdade, sobre as áreas de atuação da Owlpharma, e a nossa familiaridade com a área regulamentar. No entanto, é de salientar que recebemos uma formação dirigida pela Dra. Sara França, que nos fez uma introdução ao eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPPD), e uma formação com a Doutora Lígia Ferreira sobre Testes de Legibilidade, ambas

uma mais-valia para o enriquecimento dos nossos conhecimentos em Farmacovigilância e em Assuntos Regulamentares, respetivamente.

## 2. Necessidade de uso e transporte do computador portátil pessoal

Como a Owlpharma não possuía computadores disponíveis para os estagiários, durante os meses de estágio, tive de trazer diariamente o meu computador portátil, de forma a poder realizar as tarefas que me foram sendo atribuídas. O ponto fraco assenta no facto de ter que o transportar, correndo o risco de o danificar de qualquer forma, durante o meu trajeto para o estágio. Contudo, ao utilizar o meu computador pessoal, descobri novas funcionalidade e ferramentas e, nos momentos em que estava mais livre, pude adiantar assuntos que tinha pendentes.

## 3. Contacto com a área de Farmacovigilância

Devido à densidade de trabalho existente na área dos Assuntos Regulamentares, tanto eu como a minha colega de estágio tivemos pouco contacto com a área de Farmacovigilância. Gostaria de ter tido uma maior proximidade com esta área, pela qual tenho grande interesse, não subvalorizando a experiência intensiva na área regulamentar e a tarefa de Garantia da Qualidade, que me ocupou ainda parte do estágio e desenvolveu bastante o meu espírito crítico.

### **III.3 Opportunities**

#### I. Bases adquiridas na unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento

A unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, ao contrário do que acontece em outras faculdades do país, é do tipo obrigatória. Esta característica do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas de Coimbra é imprescindível para que o aproveitamento de um estágio na área dos Assuntos Regulamentares seja profícuo. Sem os conhecimentos adquiridos nesta componente teórica do curso, nomeadamente os procedimentos e tipos de registo de AIM, a organização da documentação de registo de medicamentos, a classificação das alterações à AIM de medicamentos, entre outros, o meu processo de aprendizagem na Owlpharma seria menos célere e, possivelmente, sentiria sérias dificuldades ao lidar com terminologia e com procedimentos que seriam meros desconhecidos para mim. Ressalvo a importância desta unidade curricular na minha formação, que se revelou uma mais-valia quer para a minha aprendizagem, quer para a minha autonomia durante este estágio.

## 2. Visão da Indústria Farmacêutica

Estagiar numa consultora farmacêutica permite adquirir um *know-how* do mercado farmacêutico que não se adquire durante os estudos. Na Faculdade adquiri uma visão um pouco linear desta realidade, que na verdade se apresenta como sendo multidimensional, com imensos fatores envolvidos em simultâneo, que influenciam cada passo e decisão de uma indústria farmacêutica. Fui aprendendo diariamente como funciona este mercado, não só através das tarefas que fui realizando, como também através de diálogos entre os elementos da equipa da Owlpharma. Para além deste mercado ser altamente regulamentado e restrito, a indústria farmacêutica tem necessidades específicas, as quais podem ser respondidas por uma consultora farmacêutica, dado que o nível burocrático envolvido em torno da mesma é de uma enorme complexidade.

Deste modo, com este estágio não só adquiri uma visão perimétrica da indústria farmacêutica, bem como ganhei uma visão global do mercado farmacêutico, a partir de um escritório, o que certamente me ajudará a tomar decisões no que diz respeito ao meu futuro enquanto profissional.

### **III.4 Threats**

#### I. Área Regulamentar de Produtos Cosméticos

Como já referi anteriormente, o curso oferece uma boa base no que diz respeito à área de Assuntos Regulamentares, porém aborda muito pouco a área regulamentar dos cosméticos.

Relativamente à área dos cosméticos, a unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética aborda temas essenciais e úteis a aplicar em farmácia comunitária, assim como apresenta exercícios práticos sobre a composição e o acondicionamento de formulações dermofarmacêuticas e cosméticas na componente teórico-prática da disciplina. A nível legislativo foi abordado o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, não tendo sido dados exemplos práticos de como é que uma empresa pode lançar um cosmético no mercado e quais as barreiras e desafios subjacentes a este processo, que na minha ótica seria bastante enriquecedor.

#### **IV. Considerações Finais**

O estágio curricular é uma janela para o mercado de trabalho, que nos permite não só formar uma opinião sobre determinada área, como também projetar um futuro percurso profissional.

Com este estágio desenvolvi um enorme interesse pela indústria farmacêutica e pela área regulamentar, algo que não tinha tão presente antes do mesmo. Para além de todos os conhecimentos adquiridos e consolidados, aprendi quais as minhas falhas e quais aspetos que tenho a melhorar futuramente.

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e à Owlpharma esta oportunidade enriquecedora, que contribuiu para o meu crescimento pessoal enquanto futura profissional de saúde.

#### **V. Bibliografia**

- (1) Owlpharma Consulting [Acedido a 3 de julho de 2018] Disponível em: <http://owlpharma.pt/?lang=pt-pt>
- (2) Instituto Pedro Nunes [Acedido a 3 de julho de 2018] Disponível em: <https://www.ipn.pt/>

## **Parte III – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Farmácia Glória do Ribatejo

## **Abreviaturas**

CBES – Centro de Bem-Estar Social

FEFO – *First Expire First Out*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

## I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso versátil que forma profissionais de saúde capazes de ingressar qualquer área do ciclo de vida do medicamento. Os nove semestres de formação teórica, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, forneceram-me ferramentas vitais para a última etapa do meu percurso académico: o estágio curricular em farmácia de oficina. Esta etapa permitiu a consolidação dos conhecimentos teóricos que apreendi durante os estudos, criando assim uma ponte para a minha futura prática profissional.

O farmacêutico comunitário, como agente de saúde pública e especialista do medicamento, é responsável pela cedência e aconselhamento do medicamento, pela promoção da adesão à terapêutica e do uso racional dos medicamentos, pela gestão farmacêutica, pelos serviços farmacêuticos e pela educação para a saúde, regendo-se pela ética e deontologia profissional, com a maior diligência e competência. O farmacêutico apresenta-se como sendo o último profissional de saúde com o qual o utente contacta antes de iniciar a sua terapêutica, sendo imperativo um bom atendimento e o devido acompanhamento para o sucesso da mesma. Por vezes, a farmácia não é o último, mas sim, o primeiro local a que os utentes se dirigem, devido à relação de proximidade que a farmácia tem com a população, quando surge uma enfermidade ou alguma dúvida relacionada com o seu tratamento, tendo o farmacêutico o dever de aconselhar o utente e de direcioná-lo da melhor forma possível, de modo solucionar o seu problema. Assim, a farmácia comunitária torna-se uma área desafiante, que exige uma constante atualização dos conhecimentos técnico-científicos por parte do farmacêutico, o contacto direto com a população e um papel ativo na promoção e educação para a sua saúde.

O presente relatório de estágio visa enunciar sucintamente as atividades realizadas e as competências desenvolvidas, durante este estágio curricular em farmácia comunitária, através de uma análise SWOT, onde diferencio os pontos fortes e fracos que pude experienciar, as oportunidades que surgiram e as ameaças que se fazem sentir no setor da farmácia comunitária e que influenciaram de certo modo o meu estágio. Este estágio curricular, que decorreu entre os dias 2 de abril de 2018 e 1 de agosto de 2018, teve lugar na Farmácia Glória do Ribatejo, localizada na vila Glória do Ribatejo, sob a orientação da diretora-técnica, a Dra. Élia Marina Sansana.

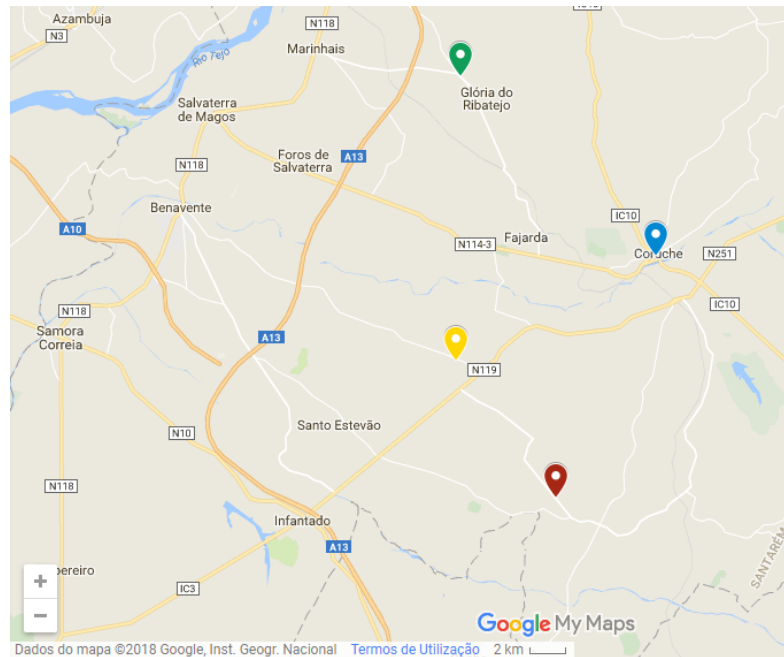


## II. Farmácia Glória do Ribatejo

A Farmácia Glória do Ribatejo, fundada na década de 80, encontra-se localizada no centro da vila ribatejana Glória do Ribatejo, pertencente à união de freguesias de Glória do Ribatejo e Granho, ao concelho de Salvaterra de Magos, no distrito de Santarém. Esta vila, com cerca de sete séculos de existência, é caracterizada por uma cultura e costumes ímpares, diferentes de outras vilas do mesmo concelho, devido ao isolamento da povoação, nos seus primeiros séculos de existência, causado pela sua localização remota. A Farmácia Glória do Ribatejo é a única farmácia da união de freguesias em que se insere, estando situada perto da Unidade de Saúde de Glória do Ribatejo e do Centro de Bem-Estar Social (CBES) de Glória do Ribatejo. O seu horário ininterrupto é das 9h às 19h, de segunda a sexta-feira, e aos sábados, das 9h às 13h.

Desde 2009 que a Farmácia Glória do Ribatejo pertence ao grupo Farmajaneiro, Unipessoal Lda., propriedade da Dra. Célia Janeiro. Este grupo é constituído por outros três espaços, localizados no concelho de Coruche, no distrito de Santarém: a Farmácia Higiene, localizada na união de freguesias de Coruche, Fajarda e Erra; a Farmácia da Aldeia, situada na freguesia da Branca; e o Espaço Saúde Biscainho, localizado na freguesia de Biscainho (Figura 1).

A Farmácia Glória do Ribatejo ocupa um edifício de primeiro-andar, com uma fachada envidraçada que permite a entrada de luz natural no estabelecimento e a exposição de material publicitário de campanhas promocionais e de produtos sazonais. O rés-do-chão é constituído pelo *front office*, pelo gabinete de atendimento personalizado ao público e pelo *back office*. O *front office* conta com uma área ampla e acolhedora destinada ao público, constituída por três balcões de atendimento, por uma zona de exposição de equipamentos ortopédicos, e por lineares devidamente caracterizados: medicação familiar, dermocosmética, puericultura, higiene oral e capilar, e nutrição. O gabinete de atendimento personalizado ao público é o local onde se realiza a medição dos parâmetros bioquímicos e consultas de podologia, nutrição, osteopatia e medicina tradicional chinesa. No *back office* podemos encontrar o armário e frigorífico de acondicionamento de medicamentos, a zona de receção de encomendas. No 1º piso está localizada a zona de armazem, o laboratório e uma sala de reuniões.



**Figura I:** Mapa com as localizações dos quatro espaços do grupo Farmajaneiro, Unipessoal Lda.: Farmácia Higiene (a azul), Farmácia Glória do Ribatejo (a verde), Farmácia da Aldeia (a vermelho) e Espaço Saúde Biscainho (a amarelo) (criado em Google MyMaps).

### III. Análise SWOT

O relatório de estágio é apresentado, de uma forma sintética, através de uma análise SWOT, acrónimo para *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), tal como é exigido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Esta abordagem permite avaliar de forma sucinta e geral uma atividade, destacando os pontos fortes e fracos internos, bem como as oportunidades e as ameaças externas. Deste modo, irei descrever a minha experiência enquanto estagiária na Farmácia Glória do Ribatejo de forma breve, clara e objetiva.

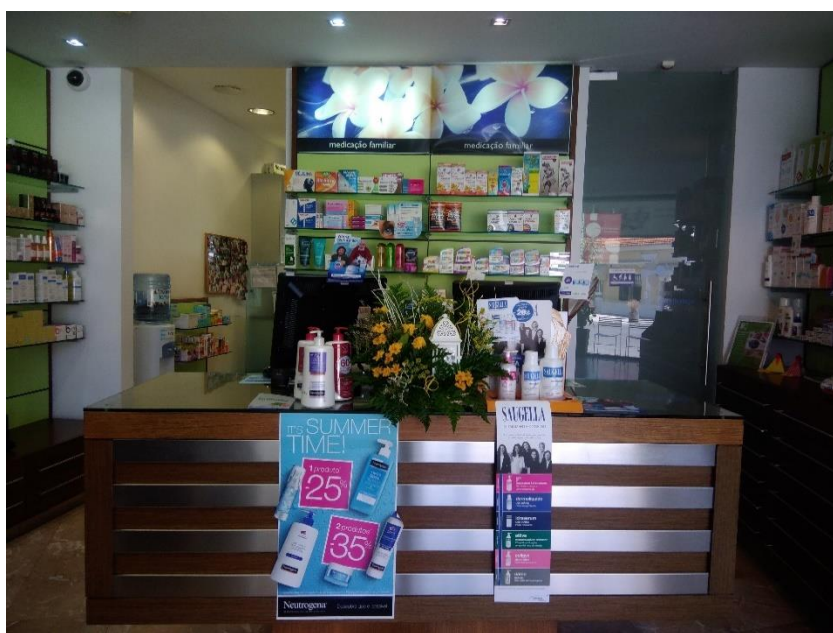
#### III.1. Strengths

##### I. Organização do espaço

A farmácia é dotada de instalações modernas, com boa apresentação e apelativas para o utente. Como em todos os estabelecimentos de retalho, é necessária uma imagem que transmita confiança e conforto ao cliente, assim como um ambiente convidativo e agradável.

O *front office* (Figura 2) encontra-se sempre decorado com elementos florais e os lineares apresentam um design *clean* e organizado, o que permite uma boa visualização dos MNSRM (medicamentos não sujeitos a receita médica) expostos, fora do alcance dos utentes, e de outros produtos de saúde. No *front office*, por detrás do balcão de atendimento, são expostos produtos sazonais e MNSRM, organizados por grupo terapêutico, com o objetivo de levar à

compra por impulso. São ainda aproveitadas zonas quentes para a exposição de produtos promocionais, como o balcão de atendimento, dado que a maioria das decisões de compra são tomadas no ponto de venda. Numa das zonas frias da farmácia, o canto mais distante dos balcões de atendimento, encontra-se uma balança e uma zona de descanso com cadeiras, uma tática que permite atrair os utentes para esta zona, onde se encontram expostos produtos de cosmética e perfumaria. Assim, graças ao método de organização da farmácia, pude aplicar e desenvolver várias estratégias de *marketing* e técnicas de *merchandising*, tendo sempre em consideração o perfil dos utentes da farmácia. Ainda no *front office*, são encontradas gavetas de arrumação com MNSRM, devidamente organizadas por grupo terapêutico e/ou patologia, perto dos balcões de atendimento, de fácil acesso ao colaborador.



**Figura 2:** Fotografia do *front office* da Farmácia Glória do Ribatejo.

O *back office* é constituído por uma zona de armários com gavetas deslizantes, onde se encontram todos os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), devidamente organizados e arrumados por forma farmacêutica e por ordem alfabética; por uma zona provida de frigorífico, com temperaturas monitorizadas, onde se encontram alfabeticamente armazenados os medicamentos de frio; por uma zona de receção e conferência de encomendas, com um balcão e armários de arrumação de dispositivos médicos por cima do mesmo.

A arrumação de todos os produtos da farmácia segue o método FEFO (*First Expire First Out*), ou seja, os produtos com o prazo de validade mais curto são os primeiros a serem vendidos. A farmácia está meticolosamente organizada de modo a proporcionar um rápido e

fácil acesso aos medicamentos durante o atendimento, garantindo mais tempo para o aconselhamento e esclarecimento das dúvidas que o utente possa ter.

## 2. Equipa técnica

Uma farmácia é constituída por um conjunto de profissionais de saúde que têm como missão prestar um atendimento de grande qualidade aos seus utentes. A equipa técnica da Farmácia Glória do Ribatejo é formada por quatro colaboradores com um elevado espírito de companheirismo e de união, que trabalham diariamente para o sucesso do funcionamento desta farmácia.

Ao longo do período de estágio desenvolvi uma excelente relação de proximidade com todos os elementos da equipa, que se demonstraram sempre disponíveis para esclarecer qualquer dúvida que eu tivesse. Este ambiente de companheirismo contribuiu para o desenvolvimento da minha autonomia e confiança, especialmente no atendimento ao público.

## 3. Gestão de stock e sortido

A gestão interna de uma farmácia, e neste caso, de um grupo de farmácias, é essencial para sua sustentabilidade financeira. Esta gestão vai além da negociação com laboratórios e distribuidoras, de modo a obter melhores condições comerciais, começa com a boa gestão da variedade e da quantidade de produtos que a farmácia tem disponível: sortido e stock.

O grupo Farmajaneiro, Unipessoal Lda. monitoriza com alguma frequência os produtos de baixa rotação existentes nas três farmácias, utilizando ferramentas, com as quais tive a oportunidade de contactar, do software Sifarma 2000<sup>®</sup>. Este método de trabalho permite perceber se determinado produto tem saída ou não, e qual a sua periodicidade de venda em cada farmácia do grupo, otimizando assim o sortido e stock de cada uma. Após esta análise, os produtos de baixa rotação são colocados numa prateleira situada no *back office*, de forma a serem bem visualizados pelos colaboradores, lembrando que, caso surja oportunidade, a sua venda é prioritária.

## 4. Produtos ortopédicos

As farmácias do grupo Farmajaneiro, Unipessoal Lda. diferenciam-se de outras farmácias da região pelo seu conhecimento na área dos produtos ortopédicos e pelo sortido que possuem, desde faixas abdominais, cintas, fundas, imobilizadores, vários tipos de pulso elástico, meias de compressão, entre outros produtos. Tive a oportunidade de assistir a muitos atendimentos com utentes que procuravam este tipo de produtos, sendo essencial tirar corretamente as medições, em produtos que apresentam vários tamanhos, como é o caso das meias de compressão, em que as medidas devem ser feitas de manhã, após uma noite de

repouso. Deste modo, adquiri uma visão geral sobre esta área pouco explorada em muitas farmácias, a qual pretendo vir a aprofundar no futuro próximo.

### **III.2. Weaknesses**

#### I. Preparação de medicamentos manipulados

Durante os meus quatro meses de estágio, infelizmente, não tive a oportunidade de preparar medicamentos manipulados, uma prática que, atualmente, se encontra um pouco em desuso no nosso país, em farmácia comunitária. No grupo Farmajaneiro, Unipessoal Lda., a grande maioria de medicamentos manipulados é preparada na Farmácia da Aldeia, na Branca, assim como o serviço farmacêutico de preparação individualizada da medicação. Como há um contacto e um transporte diário entre as três farmácias, a Farmácia da Aldeia, sob a direção técnica da Dra. Sofia Sousa, está responsável por estes dois serviços, que são pouco solicitados nas outras duas farmácias do grupo.

### **III.3. Opportunities**

#### I. Formações

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a formações dirigidas por representantes de vários laboratórios. Este contacto da indústria farmacêutica com a farmácia comunitária permite uma atualização e aprendizagem contínua por parte da equipa técnica de uma farmácia, essencial para a proporcionar aos seus utentes um atendimento de qualidade e responder a todas as suas necessidades.

Das formações que tive oportunidade de assistir, saliento uma formação dinamizada pela Zambon – Produtos Farmacêutico, Lda., sobre as abordagens terapêuticas na tosse produtiva, associada à apresentação do MNSRM Flumucil®; uma formação dirigida pela empresa farmacêutica Boiron, onde foi apresentado o seu portfólio de medicamentos homeopáticos, uma formação crucial para complementar os meus conhecimentos na área da homeopatia, muito pouco abordada no MICEF; e uma formação do laboratório Fresenius Kabi, onde foi apresentada a sua gama de formulações de nutrição entérica.

#### 2. Dia Aberto à Comunidade do CBES de Glória do Ribatejo

No dia 26 de maio de 2018 tive a oportunidade de participar no V Dia Aberto à Comunidade do CBES de Glória do Ribatejo, com o tema “A Inclusão Social”. Neste dia a Farmácia Glória do Ribatejo foi convidada a realizar rastreios cardiovasculares, em conjunto com alunos do curso de Enfermagem da Escola Superior de Saúde de Santarém, na manhã

desse mesmo dia. Com esta experiência pude realizar várias medições de parâmetros bioquímicos (glicemia e colesterol), medições de pressão arterial e determinação de parâmetros antropométricos, como a altura e o peso, para o cálculo do índice de massa corporal, apreciando sempre os resultados no final e aconselhando cada utente de acordo com os seus resultados. Esta atividade permitiu-me aproximar da comunidade fora da farmácia e trocar impressões com futuras colegas da área da saúde.

### 3. Farmácia Higiene

No final do primeiro mês de estágio, após compreender o procedimento de receção de encomendas e de ter realizado outras tarefas de *back office*, recebi a proposta de estagiar alguns dias na Farmácia Higiene, de modo a conhecer outra realidade e a aperfeiçoar o meu atendimento ao público, no qual ainda apresentava alguma insegurança.

A Farmácia Higiene é uma farmácia maior, comparativamente com a Farmácia Glória do Ribatejo, com seis balcões de atendimento e com um sortido e um volume de vendas superior, por se encontrar localizada na sede de um dos maiores municípios de Portugal. Assim, tive a oportunidade de contactar com um ambiente de trabalho diferente, com 10 profissionais de saúde que contribuíram para a minha aprendizagem, auxiliando-me em qualquer dúvida que tivesse.

Com esta experiência percebi que o perfil de utente varia muito de farmácia para farmácia, e que o atendimento realizado deve ser adaptado caso a caso. O ritmo de trabalho aumentou a minha confiança no atendimento ao público, e a grande procura de produtos de dermocosmética por parte dos utentes desta farmácia contribuiu para o desenvolvimento dos meus conhecimentos nesta área.

## **III.4. Threats**

### I. Falta de medicamentos

Infelizmente a falta de medicamentos é um dos principais desafios diários de uma farmácia. Desde o início do estágio que me deparei com esta realidade, ao verificar a lista de medicamentos encomendados em estado “esgotado”, durante a conferência de encomendas. O impacto que a falta de medicamentos tem num atendimento é muito grande, sendo que nos meus primeiros atendimentos, quando algum dos medicamentos prescritos se encontrava esgotado, senti alguma dificuldade em explicar a situação ao utente e em arranjar uma solução.

Deste modo, todos os dias surge situações em que a farmácia não consegue responder às necessidades dos utentes. Um dos principais fatores que contribui para este problema é o

aumento da exportação de medicamentos, que diminui e dificulta o abastecimento do mercado nacional. Esta barreira ao acesso dos medicamentos constitui um risco para a saúde dos utentes, principalmente quando não há um medicamento equivalente no mercado. Para além disso, muitos dos utentes veem a falta de medicamentos como má gestão do *stock* da farmácia, colocando em causa a credibilidade da mesma.

## 2. Conhecimentos na área de puericultura

A principal dificuldade que senti durante este estágio foi o aconselhamento na área de puericultura. Na minha ótica, não existe nenhuma unidade curricular do MICF que aborde e aprofunde esta área. Esta é uma área que deve ser muito bem explorada por parte de uma farmácia, de modo a fidelizar pré-mamãs e mães. Ao longo do estágio fui aprendendo alguns conceitos, como por exemplo, quais os produtos que são de venda exclusiva em farmácia (por exemplo, fraldas para bebés prematuros), os tipos de tetinas que existem e quais as suas diferenças, as várias formulações direcionadas para o tratamento de algumas patologias infantis e a variedade de formulações de alimentação pediátrica que existem. Com o estágio, esta lacuna não foi totalmente colmatada, mas sinto que me foram fornecidas as bases para a minha autoaprendizagem enquanto futura profissional.

## 3. Baixa literacia em saúde

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde definiu a literacia em saúde como o conjunto de “competências cognitivas e sociais e a capacidade dos indivíduos para acederem à compreensão e ao uso da informação, de forma a promover e manter uma boa saúde”, sendo a sua promoção uma das bandeiras desta organização. Em Portugal, a literacia em saúde tem sido vista nos últimos anos como sendo o caminho para a melhoria dos cuidados de saúde e diminuição da despesa neste setor. Assim, cabe aos profissionais de saúde contribuir diariamente na sua promoção e desenvolvimento<sup>1</sup>.

Grande parte da população da união de freguesias de Glória do Ribatejo e Granho é idosa, tal como acontece em muitas vilas da região centro, existindo muitas pessoas analfabetas ou com apenas a quarta classe de escolaridade. Como a literacia em saúde está diretamente relacionada com o nível de escolaridade, notei uma certa dificuldade por parte de muitos utentes em compreender as informações necessárias, relacionadas com a sua terapêutica e com a sua saúde. Este foi um dos grandes desafios com que me deparei, especialmente no que diz respeito à automedicação, onde muitos utentes desvalorizavam os riscos que existem com esta prática.

Outra situação que revela a baixa literacia em saúde da população é o seu conhecimento sobre medicamentos genéricos. Muitos utentes ainda não estão familiarizados com este conceito, manifestando uma certa dificuldade em compreender que os medicamentos genéricos são igualmente eficazes ao de marca e entre si. Muitos dos utentes, principalmente os mais idosos, são fiéis a um determinado laboratório, para determinado medicamento, sendo muitas vezes difícil, numa situação em que o medicamento está esgotado, por exemplo, dar um laboratório diferente desse medicamento. É muito complicado explicar que o medicamento é o mesmo, principalmente, quando quem está a explicar é um estagiário, que o utente desconhece e que muitas vezes descredibiliza nestas situações.

#### **IV. Casos Práticos**

Um homem, com idade entre os 20 e 30 anos, queixa-se de comichão e ardor entre os dedos dos pés e pede “uma pomada que acalme a comichão”. Refere ainda que acha que “foi alguma coisa que apanhou no ginásio”.

Explico que se trata de uma micose muito frequente, vulgarmente conhecida por pé de atleta, provocada por fungos dermatófitos que se instalam nos espaços entre os dedos dos pés, e que a probabilidade de contrair este tipo de micoses é superior no verão, devido ao calor e ao aumento da sudação, dois fatores que favorecem a proliferação fúngica. Perante esta situação aconselhei ao utente Canespor<sup>®</sup>, que se encontra disponível em suspensão de pulverização cutânea e em creme, optando o utente pelo creme. Este MNSRM possui na sua constituição o antifúngico bifonazol, devendo ser aplicado 1 vez por dia, de preferência à noite antes de deitar, na área afetada e na pele saudável circundante, durante 3 semanas<sup>2</sup>. Adverti para o facto de ser uma micose contagiosa, e que provavelmente o utente a contraiu no balneário do ginásio que frequenta, devendo por isso tomar as devidas precauções, como não andar descalço nesse espaço. Também recomendei ao utente manter a pele limpa e seca e evitar calçado fechado.

Uma mulher, de aproximadamente 30 anos, traz uma prescrição com o anticoncepcional Cerazette<sup>®</sup>. Refere que é mãe pela primeira vez e que precisa também “de alguma coisa” para o seu filho que não defeca há um dia.

Questiono sobre a idade do filho (5 semanas). Deste modo, recomendo Bebegel<sup>®</sup>, um MNSRM constituído por glicerina, um laxante osmótico que não é absorvido, indicado para lactentes com idade superior a 1 mês. Recomendo aplicar uma vez por dia, no máximo durante 3 dias consecutivos, e que na ausência de melhorias deveria consultar o pediatra<sup>3</sup>. Explico que



se deve apertar o tubo antes de aplicar, de modo a retirar todo o ar, e recomendo a mãe massajar o reto do bebé com a cânula antes da aplicação no mesmo local, de modo a estimular o intestino.

Um homem com cerca de 60 anos de idade queixa-se de tosse com expetoração e solicita um xarope.

Perguntei há quantos dias tinha tosse (quatro dias) e se tinha outros sintomas, como por exemplo febre, ao qual respondeu que não. Perguntei ainda se era diabético, ao qual me respondeu que sim. Deste modo optei por aconselhar a utilização de Bisolvon Linctus Adulto. Este é um xarope adjuvante mucolítico, constituído por cloridrato de bromexina e isento de açúcar, utilizado na redução da viscosidade das secreções brônquicas. Recomendei o utente a tomar 5 ml de xarope, 3 vezes ao dia, não excedendo os 7 dias de tratamento, alertando que durante o tratamento era normal que sentisse mais tosse, uma vez que, o mecanismo de ação consistia na fluidificação das secreções, que facilita a sua remoção através da tosse<sup>4</sup>. Como medida não farmacológica, aconselhei o aumento da ingestão de líquidos.

## **V. Considerações Finais**

O estágio curricular em farmácia comunitária é uma oportunidade de adaptação ao mercado de trabalho, essencial antes da prática profissional, que permite a consolidação dos conhecimentos adquiridos na componente teórica do curso.

O facto de ter um prévio contacto com esta área farmacêutica, através de estágios extracurriculares, permitiu a minha célere evolução durante este estágio, por já me encontrar familiarizada com vários procedimentos, como a receção de encomendas, podendo assim focar-me mais no aconselhamento farmacêutico.

A Farmácia Glória do Ribatejo proporcionou todas as condições favoráveis à minha aprendizagem, onde tive a oportunidade de fortalecer as minhas *hard skills* adquiridas durante a componente teórica do MICEF, e de desenvolver as minhas *soft skills*, essenciais para um bom trabalho em equipa e para o contacto com o público. Diariamente surgiram inúmeros desafios que me permitiram adquirir novos conhecimentos e desenvolver novas competências, melhorando significativamente o ato de atendimento e aconselhamento ao utente.

O apoio de toda a equipa do grupo Farmajaneiro, Unipessoal Lda., e em especial, da equipa da Farmácia Glória do Ribatejo, foi fulcral para o sucesso do meu estágio curricular, contribuindo para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica.

## VI. Bibliografia

- (1) PEDRO, A. R., AMARAL, O., ESCOVAL, A. - **Literacia em saúde, dos dados à ação: tradução, validação e aplicação do European Health Literacy Survey em Portugal.** *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 34 (2016) 259–275.
- (2) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Canespor.** Aprovado 11-04-2016. [Acedido a 15 de agosto de 2018]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5843&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5843&tipo_doc=rcm)
- (3) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Bebegel.** Aprovado 15-04-2014. [Acedido a 15 de agosto de 2018]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=822&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=822&tipo_doc=rcm)
- (4) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Bisolvon Linctus Adulto.** Aprovado 11-08-2017. [Acedido a 15 de agosto de 2018]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=36696&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36696&tipo_doc=rcm)