



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Determinação de opiáceos em sangue total com
recurso a sistemas de microextração e
cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de
massa triplo quadrupolo**

**Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Farmácia Hospitalar e Investigação**

Margarida de Jesus Prata

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

Orientador: Professora Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba
Co-orientador: Mestre Tiago Alexandre Pires Rosado

Covilhã, outubro de 2018

Dedicatória

“Para hacer las cosas bien es necesario: primero, el amor, segundo, la técnica.”

Antoni Gaudí

Aos meus pais e irmão.

Agradecimentos

Obrigada à Professora Doutora Eugénia Gallardo, ao Mestre Tiago Rosado e a toda a equipa do grupo de toxicologia pela confiança e rigor que depositaram no meu trabalho, por toda a ajuda incondicional, pela amizade e por toda a boa disposição. É sem dúvida muito importante um bom ambiente de trabalho para que tudo corra bem.

Obrigada a toda a equipa da Farmácia Costa que sempre se mostraram disponíveis para me ensinarem e esclarecerem as minhas dúvidas, que tanto proporcionaram a minha evolução enquanto futura farmacêutica.

Obrigada a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins pela simpatia, disponibilidade, confiança e ajuda que me forneceram durante nas 8 ricas semanas de estágio.

Obrigada às minhas amigas, Joana Ferreira, Vânia Ferreira, Rita Oliveira, Beatriz Teles, Raquel Bastos e Zaida Gomes por toda a paciência, amizade e carinho.

Obrigada à minha amiga, à minha companheira de laboratório, Andreia Ribeiro, por toda a ajuda, por toda a paciência, por todas as palavras amigas, por toda a companhia durante este percurso. Obrigada, obrigada por tudo.

Obrigada à minha colega de estágio e amiga, Filipa Martins, pela ajuda, companheirismo, amizade, obrigada por seres a minha ouvinte durante todo o estágio de hospitalar.

Obrigada à minha amiga, Andreia Moreno, por ter sido um grande apoio durante todo o meu percurso académico, obrigada por todos os conselhos por todas as palavras que me fizeram caminhar em frente e superar os momentos turbulentos. Obrigada por toda a tua amizade para comigo. Obrigada pela pessoa que és e por estares sempre presente.

Obrigada à minha família por confiarem em mim e por estarem sempre comigo.

Obrigada aos meus pais e irmão, que durante estes cinco anos foram incansáveis. É graças a eles que hoje chego ao fim de mais uma importante etapa. Foi a vossa paciência, o vosso apoio, a vossa confiança e incentivo que me permitiram ultrapassar todos os obstáculos. A vocês estarei eternamente grata.

Obrigada.

Resumo

O presente relatório de estágio encontra-se dividido em três capítulos que descrevem a experiência profissionalizante nas áreas de Investigação, Farmácia comunitária e Farmácia Hospitalar, respetivamente.

O Capítulo 1 aborda o desenvolvimento de um método para determinação de morfina (MOR), codeína (COD) e 6-monoacetilmorfina (6-MAM) em sangue total, utilizando a microextração em seringa empacotada (MEPS) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa triplo quadrupolo (GC-MS/MS). Este trabalho foi desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

O procedimento de extração da amostra foi previamente otimizado recorrendo ao planeamento fatorial fracionado ($2k-1$), ferramenta estatística aplicada ao processo decisório que avalia de forma multivariada os fatores envolvidos na extração (derrames, quantidade de soluções de lavagem e eluição, número de lavagens do adsorvente e número de ciclos de eluição). As condições finais otimizadas foram: número de aspirações (20), quantidade de ácido fórmico utilizado na solução de lavagem (3,36%), número de lavagens do adsorvente (1), quantidade de hidróxido de amónio utilizado na solução de eluição (2,36%) e número de ciclos de eluição (11).

Utilizando um volume de amostra de 250 μ L, o método foi validado segundo as normas internacionalmente aceites, da *Food and Drug Administration* (FDA) e do *Scientific Working Group of Forensic Toxicology* (SGWTOX), para a validação de métodos bioanalíticos. Os parâmetros estudados incluíram a seletividade, modelo de calibração e linearidade, limite de deteção (LOD), limite de quantificação (LLOQ), precisão, exatidão, integridade de diluição e recuperação.

O método mostrou-se linear no intervalo de concentrações de 5 a 1000ng/mL, com coeficientes de determinação (R^2) superiores a 0,99 para todos os analitos de interesse. As precisões e exatidões intra e interdia situaram-se em conformidade com os critérios supramencionados, ou seja, apresentando coeficientes de variação (CV) inferiores a 15% e *BIAS* dentro do intervalo $\pm 15\%$ da concentração teórica. Em relação às recuperações absolutas obtidas, os valores variam entre 6% e 23%.

O método validado mostrou ser aplicável à análise de amostras reais, sendo uma ferramenta vantajosa para a triagem destes compostos na área da toxicologia.

Salienta-se que este é o primeiro estudo que combina a GC-MS/MS com a MEPS para a determinação destes compostos em amostras de sangue.

O Capítulo 2 é dedicado ao estágio na vertente de Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Costa.

Por fim, o Capítulo 3 descreve o estágio na vertente de Farmácia Hospitalar realizado no Hospital de Sousa Martins.

Em ambos os capítulos, são abordadas as atividades desempenhadas durante o período de estágio, os conhecimentos adquiridos, bem como o enquadramento legislativo destas duas áreas da profissão farmacêutica.

Palavras-chave

Opiáceos; sangue; MEPS; GC-MS/MS; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar.

Abstract

This report is divided into three chapters that describe the professional experience in the areas of Research, Community Pharmacy, and Hospital Pharmacy, respectively.

The chapter 1 describes the development of a method for the determination of MOR (morphine), codeine (COD) and 6-monoacetylmorphine (6-MAM) in whole blood using microextraction by packed sorbent (MEPS) and gas chromatography tandem mass spectrometry (GC-MS/MS). This work was developed at the Health Sciences Research Center from the University of Beira Interior.

We proceeded to the optimization of the extraction technique using the fractional factorial planning (2k-1), a statistical tool applied to the decision process that assesses in a multivariate way the factors involved in the extraction (strokes, amount of washing and elution solutions, number of washes of the sorbent and number of elution cycles). The final optimized conditions were: number of strokes (20), amount of formic acid in the washing solution (3.36%), number of washes of the sorbent (1), amount of ammonium hydroxide in the elution solution (2.36%) and number of elution cycles (11). Using a sample volume of 250 μ L, the method was validated according to internationally accepted standards, the Food and Drug Administration (FDA) and the Scientific Working Group of Forensic Toxicology (SGWTOX) for the validation of bioanalytical methods. The studied parameters included selectivity, calibration model and linearity, limit of detection (LOD) and limit of quantification (LLOQ), precision, accuracy, stability, dilution integrity and recovery.

The method proved to be linear in the range of 5-1000 ng/mL with coefficients of determination (R^2) greater than 0.99 for all analytes. Intra- and interday accuracy and precision were in accordance with the above-mentioned criteria, presenting coefficients of variation (CV) of less than 15% and RE within a range of \pm 15% of the theoretical concentration. Regarding the obtained absolute recoveries, the values ranged between 6% and 23%.

The validated method was shown to be applicable to the analysis of real samples being an advantageous tool for the screening of heroin, morphine and codeine.

This is the first time that GC-MS/MS with MEPS was used for the determination of these compounds in biological fluids.

The chapter 2 is dedicated to the internship in the field of Community Pharmacy held at *Farmácia Costa*.

Finally, Chapter 3 describes the stage in Hospital Pharmacy, carried out at *Hospital de Sousa Martins*.

Both chapters deal with the activities performed during the probationary period, the knowledge acquired, as well as the legislative framework of these two areas of the pharmaceutical profession.

Keywords

Opiates; blood; MEPS; GC-MS/MS; Community pharmacy; Hospital Pharmacy.

Índice

Capítulo 1 - Determinação de opiáceos em sangue total com recurso a sistemas de microextração e cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massa triplo quadrupolo .1	
1. Introdução	1
1.1. Opiáceos	1
1.1.1. Codeína.....	2
1.1.1.1. Propriedades físico-químicas	2
1.1.1.2. Farmacocinética	3
1.1.2. Morfina	3
1.1.2.1. Propriedades físico-químicas	3
1.1.2.2. Farmacocinética	4
1.1.3. Heroína e o seu metabolito 6-monoacetilmorfina	4
1.1.3.1. Propriedades físico-químicas	5
1.1.3.2. Farmacocinética	6
1.2. Recetores de opióides	6
1.2.1. Efeitos da ativação dos recetores de opióides	6
1.3. Matrizes biológicas e técnicas de extração utilizadas para a determinação de opiáceos	7
1.3.1. Tipos de matrizes biológicas	7
1.3.2. Técnicas de extração: Microextração em Seringa Empacotada	8
1.3.3. Técnicas instrumentais: Cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massa triplo quadrupolo ou espetrometria de massa em <i>tandem</i>	9
2. Justificação do tema e objetivos	10
3. Parte Experimental.....	11
3.1. Materiais e métodos.....	11
3.1.1. Reagentes e padrões.....	11
3.1.2. Materiais	12
3.1.3. Padrões analíticos	12
3.1.4. Soluções de trabalho.....	13
3.1.5. Matriz biológica	13
3.1.6. Sistema Cromatográfico e Condições cromatográficas	14
3.1.7. Preparação da amostra.....	15

3.1.8.	Procedimento de extração - MEPS	15
3.2.	Resultados e discussão	16
3.2.1.	Otimização do procedimento de extração	16
4.	Validação do método	20
4.1.	Seletividade	20
4.2.	Curva de calibração e linearidade.....	22
4.3.	Limite de deteção e de quantificação	24
4.4.	Precisão e exatidão	26
4.5.	Eficiência da extração	28
4.6.	Fatores de diluição	28
4.7.	Estabilidade	29
4.7.1.	Estabilidade das amostras processadas.....	29
4.7.2.	Estabilidade a curto prazo	30
4.7.3.	Estabilidade a ciclos de congelação e descongelação	30
4.8.	Aplicabilidade do método.....	31
5.	Considerações finais	32
	Referências	33
	Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	39
1.	Introdução	39
2.	Grupo de Farmácias Holon	39
3.	Caracterização Geral da Farmácia	40
3.1.	Localização e exterior	40
3.2.	Divisões funcionais da farmácia e equipamento	40
3.3.	Recursos Humanos.....	41
3.4.	Recursos informáticos e Documentação Científica	43
4.	Medicamentos e outros produtos de saúde	44
4.1.	Definição de conceitos	44
4.2.	Sistemas de classificação mais usados em Farmácia Comunitária	46
4.3.	Localização dos diferentes medicamentos e produtos de saúde nas instalações da Farmácia	46
5.	Aprovisionamento e Armazenamento	47
5.1.	Critérios de seleção de um fornecedor/armazenista	47
5.2.	Critérios de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde	47
5.3.	Elaboração de encomendas.....	47
5.4.	Receção de encomendas	48
5.5.	Estabelecimento de Preços e Etiquetagem	49
5.6.	Devoluções.....	50
5.7.	Armazenamento	50
5.7.1.	Controlo de prazos de validade	51

5.7.2.	Controlo de temperatura e humidade	51
6.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	52
7.	Dispensa de medicamentos	53
7.1.	Receitas médicas	53
7.1.1.	Regimes de comparticipação	56
7.1.2.	Verificação do receituário	56
7.2.	Dispensa de psicotrópicos/estupefacientes.....	57
7.3.	Dispensa de um produto ao abrigo de um protocolo	58
7.4.	Dispensa de genéricos	58
8.	Automedicação.....	58
8.1.	Distinção entre MSRM e MNSRM	59
9.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	60
9.1.	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....	60
10.	Outros cuidados de Saúde prestados na FCO	60
10.1.	Serviços Holon.....	61
11.	Contabilidade e Gestão.....	62
12.	Formações	62
13.	Conclusão	62
	Referências	64
	Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	67
1.	Introdução	67
2.	Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	68
2.1.	Localização e caracterização dos Serviços Farmacêuticos	68
2.2.	Áreas funcionais dos Serviços Farmacêuticos.....	68
2.3.	Recursos Humanos.....	69
2.4.	Aprovisionamento	70
2.4.1.	Seleção de medicamentos	70
2.5.	Sistemas e Critérios de Aquisição.....	70
2.6.	Receção e Conferência de Produtos Adquiridos.....	72
2.7.	Armazenamento	72
3.	Distribuição	74
3.1.	Distribuição Tradicional	75
3.2.	Reposição por <i>stocks</i> nivelados	76
3.3.	Distribuição para cuidados primários	76
3.4.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	77
3.5.	Distribuição a Doentes em Ambulatório	79
3.6.	Medicamentos sujeitos a controlo especial	80
3.6.1.	Hemoderivados.....	80
3.6.2.	Estupefacientes e Psicotrópicos	81

4.	Produção e Controlo	82
4.1.	Reconstituição de Fármacos citotóxicos	82
4.2.	Preparações de Formas Farmacêuticas não Estéreis	84
4.3.	Reembalagem	85
5.	Informação e Atividades de Farmácia Clínica	86
6.	Farmacovigilância	86
7.	Nutrição assistida.....	87
8.	Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica	88
9.	Acompanhamento da visita médica	89
10.	Atividades farmacêuticas na enfermaria	89
11.	Informação e Documentação	90
12.	Comissões técnicas	90
13.	Conclusão	91
	Referências	93
	Anexos	95
	Anexo 1. Cromatograma e respetivo espectro de massa (Product Ion) da MOR.	95
	Anexo 2. Cromatograma e respetivo espectro de massa (Product Ion) da MOR-d ₃	96
	Anexo 3. Lista de situações passíveis de automedicação. (Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho)	97
	Anexo 4. Documento para aquisição de estupefacientes e psicotrópicos. (Portaria n.º 981/98, de 8 de junho).....	99
	Anexo 5. Documento de requisição de Hemoderivados.	100
	Anexo 6. Documento de requisição de Estupefacientes e Psicotrópicos.	101
	Anexo 7. Documento de Registo de Lotes.....	102
	Anexo 8. Ficha de preparação e rótulo de uma suspensão oral de Pirazinamida 50mg/mL.	103
	Anexo 9. Certificado da formação “Adverse Drug Reactions: Reporting makes medicines safer”.....	104
	Anexo 10. Posters e Publicações.....	105

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura química da COD.(5).....	3
Figura 2: Estrutura química da MOR.(5)	4
Figura 3: Estrutura química da 6-MAM.(5).....	5
Figura 4: Etapas do procedimento de extração com MEPS.(46)	9
Figura 5: Diagrama de Pareto da MOR.	18
Figura 6: Gráfico de interação entre diferentes parâmetros relativos à MOR.	18
Figura 7: Gráfico que representa os efeitos principais para a MOR.....	19
Figura 8: Gráfico que representa as condições ótimas de extração para todos os compostos em estudo (y, resposta esperada; cur, condição otimizada).	19
Figura 9: Cromatograma de uma amostra branca.....	22
Figura 10: Cromatograma de uma amostra fortificada a 5ng/mL (LLOQ).	22
Figura 11: Cromatograma relativo à amostra real OPI432 (20,91ng/mL para a COD; 35,86ng/mL para a MOR e de 58,11ng/mL para a 6-MAM).	31

Lista de Tabelas

Tabela 1: Condições cromatográficas.	15
Tabela 2: BIAS da área prevista e real para a solução compromisso ótima da extração dos três compostos em estudo.	20
Tabela 3: Intervalos máximos de tolerância permitidos para as abundâncias relativas dos iões monitorizados.	21
Tabela 4: Linearidade dos compostos em estudo.	24
Tabela 5: Diferentes técnicas de extração de opiáceos em amostras biológicas.	25
Tabela 6: Precisão e exatidão intradia (n=6).	27
Tabela 7: Precisão e exatidão interdía (n=5).	27
Tabela 8: Precisão e exatidão intermédia (n=3).	27
Tabela 9: Eficiência da extração de cada composto (n=3).	28
Tabela 10: Resultados da estabilidade das amostras processadas (n=3).	30
Tabela 11: Resultados da estabilidade a curto prazo (n=3).	30
Tabela 12: Resultados da estabilidade a ciclos de congelação e descongelação. (n=3)	31

Lista de Acrónimos

6-MAM	6-monoacetilmorfina
ACN	Acetonitrilo
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AUE	Autorização Especial de Utilização
BHE	Barreira Hematoencefálica
BIAS	Erro Médio Relativo
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CE	Comissão de Ética
CFALV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
COD	Codeína
CS	Centros de Saúde
CV	Coeficiente de Variação
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral da Saúde
DLLME	Microextração Líquido-Líquido dispersiva
DOE	Desenho experimental/ <i>Design of Experiments</i>
FC	Farmácia Comunitária
FCO	Farmácia Costa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FH	Farmácia Hospitalar
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
GC	Cromatografia Gasosa
GC-MS/MS	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa em <i>tandem</i>
GHAF	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
HEPA	<i>High-Efficiency Particulate Air</i>
HERO	Heroína
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HSM	Hospital Sousa Martins
IMC	Índice de Massa Corporal
LASA	<i>Look Alike Sound Alike</i>
LE	Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo
LLE	Extração líquido-líquido
LLOQ	Limite Inferior de Quantificação
LMDB	Linha de prescrição de produtos para autocontrolo da diabetes <i>mellitus</i>
LOD	Limite de Detecção
M3G	Morfina-3-glucurónido
M6G	Morfina-6-glucurónido
MDB	Prescrição de produtos para autocontrolo da diabetes <i>mellitus</i>
MEPS	Microextração em seringa empacotada
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MOR	Morfina
MRM	Monitorização de múltiplas reações/ <i>Multiple Reaction Monitoring</i>
MS	Espectrometria de Massa
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MSTFA	N-Metil-N-trimetilsililfluoroacetamida
NOC	Normas de Orientação Clínica
OCP	OCP Portugal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PIC	Preço Inserido na Cartonagem
PMME	Microextração em Polímero Monolítico
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e de Resistências aos Antimicrobianos
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QC	<i>Quality Controls Sample</i>
R ²	Coefficiente de determinação
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RE	Prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo
RSM	Modelo de Resposta de Superfície
SCAN	Varrimento
SD	Desvio Padrão
SBSE	Agitadores Absortivos
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGNTOX	<i>Scientific Working Group of Forensic Toxicology</i>
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
SIM	Monitorização Seletiva de Iões/ <i>Selected Ion Monitoring</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPDE	Extração Dinâmica em Fase Sólida
SPE	Extração em Fase Sólida
SPME	Microextração em Fase Sólida
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TGI	Trato Gastrointestinal
TMCS	Trimetil Clorosilano
TMS	Trimetilsilil
UCSP	Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados
UGT	Uridina Difosfato Glucuronosiltransferase
ULS	Unidade Local de Saúde
ULOQ	Limite Superior de Quantificação/ <i>Upper Limit of Quantification</i>
USF	Unidade de Saúde Familiar

Capítulo 1 - Determinação de opiáceos em sangue total com recurso a sistemas de microextração e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa triplo quadrupolo

1. Introdução

1.1. Opiáceos

Os opiáceos são um grupo de compostos considerados depressores do sistema nervoso central (SNC), sendo também designados de narcóticos e psicodélicos.(1) São substâncias naturais derivadas do ópio, como a morfina (MOR) e a codeína (COD), ou que resultam de modificações parciais dos compostos naturais, sendo neste caso considerados derivados semissintéticos, como a heroína (HERO).(2)

O ópio é uma substância obtida da papoila *Papaver somniferum*, também denominada de “papoila dormideira”, considerada uma das drogas outrora conhecidas pelo Homem, oriunda do Médio Oriente.(1-4) Caracteriza-se por ser a resina obtida através de incisões nas cápsulas da papoila, que posteriormente a seca pode apresentar uma textura leitosa/pastosa de coloração acastanhada, odor forte, sabor amargo e, onde 25% do seu peso representa alcaloides. É comercializado com diferentes qualidades, dependendo da altura em que se obteve e da papoila da qual é proveniente. Assim, a sua consistência pode ir desde pastosa a seca ou dura.(1,2) Os seus efeitos são bem conhecidos e aproveitados desde tempos que remontam à Pré-História, onde algumas civilizações utilizavam ópio bruto. Com o tempo e através da adição de outras substâncias o seu uso foi aperfeiçoado e obtiveram-se fins terapêuticos. Foi usado, principalmente, como supressor do apetite e da fadiga, bem como para esquecer as preocupações do dia-a-dia. Mais tarde a sua utilização foi ampliada devido às suas propriedades analgésicas, ansiolíticas, hipnóticas, euforizantes, antitússicas e antidiarreicas.(1,2,5,6)

Com o passar dos anos o número de plantações, o uso (recreativo e terapêutico) e a tentativa de purificar o ópio foi crescendo, sendo o seu momento culminante no século XIX, tornando-

se um motivo de conflito a nível internacional. Todos estes aspetos anteriormente mencionados levaram ao reconhecimento da utilização dos opiáceos como um problema grave, exigindo a restrição do seu uso.(2,7,8)

Os opiáceos representam uma grande preocupação a nível Europeu, sendo responsabilizados pelo crescente aumento da morbilidade e mortalidade na Europa. Além disso, estão associados a problemas sociais e de saúde pública, como conflitos, violência e transmissão de infeções, uma vez que os consumidores apresentam muitas das vezes comportamentos de risco. De acordo com as estatísticas divulgadas no relatório do ano de 2018 pelo Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, em 2016 na União Europeia o número de consumidores de opiáceos de alto risco rondava os 1,3 milhões, estando cerca de 628 000 a efetuar tratamento de substituição. Nesse mesmo ano, o consumo de opiáceos foi definido como um dos principais motivos para o tratamento especializado da toxicodependência.(9)

A nível nacional, apesar dos opiáceos não serem o grupo de drogas mais consumido, segundo o relatório do ano de 2018 do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, estima-se que no ano de 2015 existiam cerca de 33 290 consumidores de opiáceos de alto risco em Portugal. Na maioria das mortes relacionadas com o consumo de drogas, os opiáceos foram uns dos compostos mais detetados.(10)

Nas subsecções seguintes serão apresentadas de forma resumida algumas das propriedades físico-químicas, toxicocinética, aspetos toxicológicos e mecanismo de ação das substâncias objeto de estudo no presente trabalho.

1.1.1. Codeína

A COD é um alcaloide natural que pode ser isolado do ópio, representando apenas 1% da quantidade total de compostos presentes. Por outro lado, também pode ser obtida quimicamente pela metilação da MOR.(2,11) É muito utilizada a nível hospitalar como analgésico, menos potente que a MOR, e também como antitússico e auxiliar no tratamento da diarreia. A sua ação analgésica deve-se à metabolização que sofre no fígado, convertendo-se em MOR por ocorrência da desmetilação.(12,13)

1.1.1.1. Propriedades físico-químicas

A COD ou quimicamente chamada de 7,8-dides-hidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinano-6 α -ol, caracteriza-se por ser o éter metílico da MOR. A sua fórmula molecular é C₁₈H₂₁NO₃, apresenta um peso molecular de 299,35 g/mol e um pKa de 9,19.(14)

Sofre metilação na ligação fenólica 6-OH, o que provoca a diminuição da atividade analgésica comparativamente com a MOR.(5) A estrutura química, representada na Figura 1, assemelha-se muito à da MOR, com o acréscimo do grupo metil.

A COD apresenta-se como sendo um pó cristalino branco ou com uma cor muito próxima ao branco ou na forma de cristais incoloros.(14)

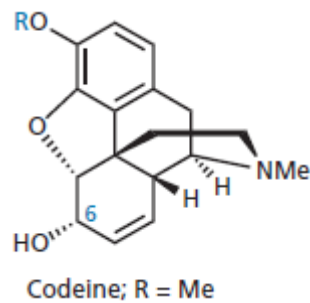


Figura 1: Estrutura química da COD.(5)

1.1.1.2. Farmacocinética

A COD é considerada um pró-fármaco da MOR, uma vez que depende da desmetilação que ocorre no fígado pelo citocromo P450 (CYP2D6), para exercer a sua atividade analgésica.(5)

A desmetilação pode desencadear-se por três vias distintas, dando origem a COD-glucuronídeo, norcodeína (10-20%) e MOR (5-15%). Em muito menor quantidade pode também formar-se a normorfina e hidrocódeína.(11)

A biodisponibilidade oral e parenteral da COD é cerca de 60% e o tempo de meia-vida plasmático situa-se entre 2 a 4h. A principal via de eliminação é a urinária, independentemente da via de administração, e a maior parte que é excretada é sob a forma conjugada.(11,12)

1.1.2. Morfina

A MOR, palavra que deriva do grego “*Morpheus*”, Deus dos sonhos, é o principal alcaloide de origem natural (15) que pode ser consumido por via oral, retal, intramuscular, intravenosa ou subcutânea. Apresenta uma estrutura similar aos opióides endógenos, daí desempenhar ações semelhantes quando presente no organismo.(16,17) Foi isolada do ópio pela primeira vez em 1803, por um farmacêutico alemão, Friedrich Sertürner. Só 30 anos mais tarde, em Edimburgo, é que foi possível isolar e purificar a MOR em escala comercial, facto desenvolvido pelos químicos Macfarlane-Smith.(16,18)

1.1.2.1. Propriedades físico-químicas

A MOR é o protótipo dos restantes opióides, sendo denominada quimicamente por (5 α ,6 α)-7,8-dideidro-4,5-epoxi-17-metilmorfina3,6-diol. A sua fórmula molecular é C₁₇H₁₉NO₃, apresenta um peso molecular de 285,4 g/mol e um valor de pKa de 9,12.(1,5) A sua estrutura química, representada na Figura 2, consta na fusão de cinco anéis rígidos (A-E) dispostos em T. De entre os grupos funcionais presentes, (grupo fenólico, grupo álcool, entre outros), destaca-se o grupo amina terciária considerado fundamental para a sua atividade.(5)

Após ser isolada do ópio a MOR apresenta-se como um pó branco cristalino ou acastanhado, com odor forte, sabor amargo e de textura variável de pastosa a seca ou dura. (1)

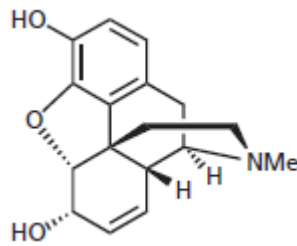


Figura 2: Estrutura química da MOR. (5)

1.1.2.2. Farmacocinética

A absorção da MOR no organismo varia consoante a via de administração usada. Deste modo, aquando de uma administração por via oral, apenas se alcança uma biodisponibilidade de 40%, consequência do metabolismo de primeira passagem que o composto sofre a nível hepático. Em contrapartida, se estamos perante uma administração por via subcutânea, a absorção apresenta-se bem mais eficiente e em cerca de 30 minutos, mais de 50% da quantidade injetada encontra-se disponível na circulação. (13,16,17) Atinge-se a concentração plasmática máxima transcorridas 1-1,5 h e devido à fraca lipossolubilidade apenas 20% da dose administrada é capaz de alcançar o SNC. (13,17,19)

No fígado a MOR sofre biotransformação através da enzima UGT2B7 (UGT - uridina difosfato glucuronosiltransferase), originando a morfina-3-glucurónido (M3G) e a morfina-6-glucurónido (M6G). A M3G é formada em maior percentagem, cerca de 55%, contudo este metabolito não apresenta atividade nos recetores opióides e, até é responsável pela minimização dos efeitos analgésicos da MOR e, conseqüente desenvolvimento de tolerância. Por outro lado, a M6G é formada em menor quantidade (15%), mas é o metabolito ativo da MOR, apresentando uma atividade analgésica superior. (12,13,20)

A excreção pode efetuar-se por diferentes vias, isto é, cerca de 10% da dose administrada é excretada pela bÍlis e os restantes 90% pela urina, sendo que 10% são na forma de MOR livre, 65-70% na forma de glucurónidos, 10% na forma de morfina-3-sulfato e 1% como normorfina.

A eliminação da MOR livre ocorre logo nas primeiras horas, ao contrário da dos derivados conjugados que permanecem detetáveis na urina até mais ou menos 2 dias. (12,13,20)

Por sua vez, a MOR é também um metabolito da COD e da HERO, o que permite ser detetada na urina, sob a forma livre ou conjugada aquando do consumo destes dois compostos. (21)

1.1.3. Heroína e o seu metabolito 6-monoacetilmorfina

A HERO, ou diacetilmorfina, foi sintetizada pela primeira vez em 1874 por Charles Romley Alder Wright, através de uma reação química entre a MOR e anidrido acético. Em 1898, a

diacetilmorfina foi produzida pela Bayer (companhia farmacêutica alemã), e registada com o nome comercial de HERO.(22)

Durante alguns anos foi utilizada como substituta da MOR e COD, em doentes com doenças pulmonares devido às suas propriedades antitússicas e analgésicas. A HERO apresentava propriedades efetivas nestes pacientes, contudo exibia também propriedades aditivas devastadoras. Consequentemente a estes factos, a HERO foi proibida e deixou de ser utilizada como fármaco, contudo continuou o seu uso recreativo. Atualmente é considerada uma das drogas de abuso mais perigosa e problemática no que respeita às *overdoses*, envolvimento em crimes e violência.(1,2,22,23) Pode ser administrada por diferentes vias, nomeadamente, via intravenosa, intranasal e inalatória. É muito frequente os consumidores de HERO misturam-na com outras drogas, como a cocaína, de modo a intensificarem e prolongarem os seus efeitos. A esta mistura que se formula entre a HERO e a cocaína dá-se o nome de “*speedball*”.(23)

Da metabolização da HERO, por perda de um grupo acetilo, surge a 6-monoacetilmorfina (6-MAM), um dos metabolitos.

1.1.3.1. Propriedades físico-químicas

A HERO, quimicamente designada por 3,6-diacetilmorfina, é uma droga semissintética obtida através da acetilação da MOR nos grupos hidroxilo com anidrido acético.(3) Apresenta uma lipossolubilidade superior à da MOR o que lhe permite atravessar mais facilmente a barreira hematoencefálica (BHE) e, consequentemente exercer um efeito mais rápido e intenso. Caracteriza-se por ser um pó branco cristalino, (forma se sal-cloridrato de HERO), ou um pó castanho, (forma química da base), que pode ser misturado com ácidos orgânicos, de modo a aumentar a solubilidade em água, quando se pretende uma administração intravenosa.(2,3,17)

A estrutura química tanto da HERO como da 6-MAM, representada na Figura 3, é muito semelhante à dos compostos anteriormente mencionados, consistindo na fusão de 5 anéis rígidos, com diferença nos grupos funcionais. A fórmula molecular da 6-MAM é $C_{19}H_{21}NO_4$, e apresenta um peso molecular de 327,37 g/mol e um valor de pKa de 9,08.(1,5)

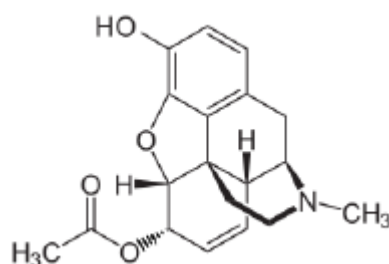


Figura 3: Estrutura química da 6-MAM.(5)

1.1.3.2. Farmacocinética

Quando entra no organismo é convertida ao seu metabolito ativo, 6-MAM, por ação de esterases que se encontram no fígado e no sangue, atingindo o máximo da concentração plasmática em cerca de 5 minutos. O tempo de meia-vida é de 4 a 6 minutos para a HERO e de 15 a 30 minutos para a 6-MAM. Posteriormente, a 6-MAM sofre hidrólise convertendo-se em MOR que apresenta um tempo de meia-vida de 1,5-3h.(24) Subsequentemente, como referido anteriormente a MOR é metabolizada a M6G e M3G.(24-27)

Como o tempo de deteção da HERO é curto, as análises relativas à despistagem do seu consumo são realizadas através da deteção dos seus metabolitos ativos, ou seja, da 6-MAM e da MOR.

À semelhança da MOR a principal via de eliminação é urinária, podendo, no entanto, ocorrer alguma eliminação por via biliar.(11,28)

1.2. Recetores de opióides

No organismo, mais precisamente no sistema nervoso, podemos encontrar vários tipos de recetores de opióides, nomeadamente, recetores μ (mu), κ (kappa), δ (delta) e σ (sigma).(2,4-6) Estes recetores podem ser ativados por substâncias endógenas, designadas de “péptidos opióides endógeos”, que podem ser encefalinas, endorfinas ou dinorfinas, e também podem ser ativados pela presença de substâncias que derivam do ópio. Os recetores μ atuam maioritariamente sobre a medula espinal, encontram-se no tronco cerebral e no tálamo medial e caracterizam-se por serem agonistas da MOR. Os recetores κ à semelhança dos μ , atuam principalmente na medula espinal, encontram-se no sistema límbico e tronco cerebral e são agonistas da cetociclazocina. Os recetores δ são encontrados em grande parte do cérebro e caracterizam-se por serem agonistas da delta-alanina-delta-leucina-encefalina.

Por último, os recetores σ são os que apresentam uma menor expressão e caracterizam-se por serem agonistas da fenciclidina e por serem os responsáveis pelos efeitos psicomiméticos e disfóricos dos opiáceos.(1,2,4-6)

Todos estes recetores estão acoplados à proteína G e ativam proteínas sinalizadoras G_i (inibitórias), o que desencadeia uma cascata de eventos, entre eles o impedimento da libertação de neurotransmissores na fenda sináptica o que, por sua vez bloqueia a sensação de dor.(5,13)

1.2.1. Efeitos da ativação dos recetores de opióides

Da ativação dos recetores opióides resultam inúmeros efeitos que são intensificados com o incremento da dose administrada. São exemplos de efeitos da ativação destes recetores, a analgesia, depressão respiratória, miose, euforia, disforia, sedação, bradicardia, redução da motilidade gastrointestinal, náuseas, vômitos e inibição da secreção de determinadas

hormonas (hormona antidiurética, hormona adrenocorticotrofina, hormonas gonadotrofinas).(6,13,16) Consequentemente ao seu uso contínuo, os opióides produzem dependência e tolerância. Em casos de sobredosagem, a morte por *overdose* é provocada maioritariamente devido à paragem respiratória em consequência da depressão respiratória induzida por este tipo de compostos.(17)

1.3. Matrizes biológicas e técnicas de extração utilizadas para a determinação de opiáceos

1.3.1. Tipos de matrizes biológicas

Na análise toxicológica e na monitorização do consumo de drogas são inúmeras as amostras biológicas que se podem utilizar com a finalidade de detetar e quantificar as substâncias presentes. De entre este vasto espetro de possibilidades a escolha da matriz deve considerar as características toxicocinéticas dos compostos de interesse e ainda a finalidade do estudo.(29)

Das matrizes mais utilizadas, destaca-se o sangue e a urina. O sangue caracteriza-se por ser uma amostra que permite correlacionar os níveis presentes de composto com os seus efeitos biológicos, dificilmente se adultera, tem fácil manuseamento, possibilita a obtenção de um grande volume de amostra e permite a deteção da droga ou dos metabolitos poucos minutos após o seu consumo.(30) Já a urina é uma amostra que se caracteriza por apresentar um menor número de interferentes, uma vez que é formada maioritariamente por água. Além disso, é possível detetar concentrações mais elevadas dos compostos ou seus metabolitos.(29)

Contudo, existem algumas desvantagens. Relativamente ao sangue para se obter exige um processo de colheita invasivo que tem de ser executado por pessoal especializado e tem de se utilizar material e cuidados específicos no momento da recolha; apresenta uma curta janela de deteção, fenómenos de redistribuição *post-mortem*, problemas de contaminação, e é uma amostra que contém um elevado conteúdo proteico e de ácidos gordos, o que implica na maioria dos casos um pré-tratamento da amostra prévio à sua análise. A urina por sua vez, é uma amostra passível de adulteração, não sendo possível correlacionar os níveis do composto presente com os seus efeitos.(29,31)

Além das amostras convencionais supramencionadas, existem muitas outras matrizes biológicas, como o cabelo, humor vítreo, unhas, conteúdo gástrico, vísceras, suor, saliva, entre outras, possíveis de ser utilizadas na área da toxicologia.(29,31)

No presente trabalho a matriz biológica utilizada foi o sangue, cujas principais vantagens e desvantagens já se encontram mencionadas anteriormente.

1.3.2. Técnicas de extração: Microextração em Seringa Empacotada

Para proceder à análise de amostras biológicas com recurso a técnicas cromatográficas é necessário um pré-tratamento da amostra a fim de isolar o analito de interesse dos constituintes da matriz. Isto é devido à complexidade da matriz biológica, presença de interferências e também devido à presença das substâncias de interesse em concentrações muito baixas. Este procedimento de pré-tratamento permite o isolamento e a concentração dos analitos em estudo e, conseqüentemente aumentar a sensibilidade e seletividade da técnica cromatográfica posteriormente utilizada.(31-33)

De entre as técnicas de preparação de amostra as mais predominantes e frequentemente usadas são a extração em fase sólida (SPE) e a extração líquido-líquido (LLE). Contudo, nos últimos anos tem-se procurado o desenvolvimento de técnicas mais ágeis de execução mais rápida, simples e com a necessidade de um menor volume de solventes orgânicos, o que permite a minimização dos custos, desperdícios e tempo gastos. Neste sentido, começaram a utilizar-se, cada vez mais, em alternativa às técnicas mencionadas várias técnicas miniaturizadas como a extração dinâmica em fase sólida (SPDE), a microextração em fase sólida (SPME), a microextração em seringa empacotada (MEPS), a microextração em polímero monolítico (PMME) e os agitadores adsorptivos (SBSE).(32-34)

A MEPS é uma técnica relativamente rápida, simples e robusta que pode ser aplicada a amostras complexas como plasma e urina, mas também a amostras com elevados conteúdos de compostos orgânicos, tais como ácidos gordos e proteínas.(33) É considerada uma miniaturização da SPE, apresentando-se sob a forma de uma seringa na qual está inserida um adsorvente (suporte sólido) pelo qual a amostra irá passar diversas vezes de forma a reter os analitos de interesse.(35)

Quando comparada com a SPE, os volumes de amostra e solventes utilizados são bastante reduzidos, o suporte sólido pode ser reutilizado várias vezes, ao contrário das colunas de SPE que são descartadas após cada utilização e ainda permite a injeção direta dos eluatos no sistema cromatográfico.(35,36)

Esta técnica caracteriza-se por fazer passar a amostra líquida, através de aspirações, por um suporte sólido que contém no seu interior um material adsorvente, ficando deste modo o analito de interesse retido na fase sólida, sendo os interferentes eliminados seguidamente através de uma fase de lavagem. Posteriormente, e após uma etapa de secagem, o analito de interesse é eluído da coluna por intermédio de um solvente orgânico ou mistura de solventes, o que permite a obtenção de um extrato no qual os analitos estão purificados e concentrados (Figura 4).(33,36-40)

O sucesso da MEPS depende de vários fatores, entre eles o pH, a diluição da amostra, as soluções de lavagem e eluição e a quantidade e tipo de material adsorvente. Assim sendo,

torna-se bastante importante a otimização destes fatores, a fim de se alcançar os melhores resultados.(35,40)

A MEPS apresenta diversas aplicações na área da toxicologia, como por exemplo, na determinação de contaminantes no âmbito das análises alimentares e ambientais e na determinação de fármacos e drogas de abuso.(33,35) Existem vários estudos já publicados neste contexto, a título de exemplo salienta-se o trabalho de Mandrioli *et al.*, sobre a quantificação de risperidona e de 9-hidroxisperidona em amostras de plasma humano, urina e saliva com recurso à cromatografia líquida com deteção ultravioleta (LC-UV) (41); o trabalho de Said *et al.*, na determinação de remifentanil em plasma com recurso à cromatografia líquida acoplada à espetrometria de massa em *tandem* (LC-MS/MS) (42); o trabalho de Somaini *et al.*, acerca da determinação de metadona, buprenorfina, norbuprenorfina e naloxona em amostras de plasma com recurso à cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com deteção colorimétrica (43); o trabalho de Moreno *et al.*, que aborda a quantificação de piperazinas selecionadas em urina com recurso à cromatografia líquida de alta eficiência com detetor *diode array* (HPLC-DAD) (44); e o trabalho de Rosado *et al.*, que permite a determinação de cocaína e metabolitos em amostras de urina.(45)

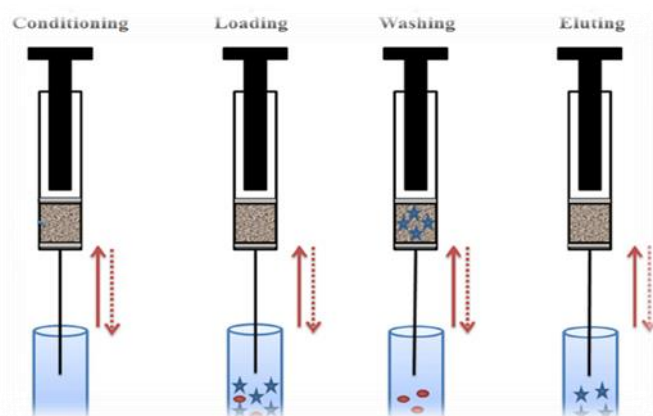


Figura 4: Etapas do procedimento de extração com MEPS.(46)

1.3.3. Técnicas instrumentais: Cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massa triplo quadrupolo ou espetrometria de massa em *tandem*

A cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massa em *tandem* (GC-MS/MS) é uma técnica de deteção que combina duas técnicas analíticas, ou seja, a cromatografia gasosa (GC) e a espetrometria de massa (MS), permitindo assim a separação e identificação dos constituintes de uma amostra. Uma vez que esta será a técnica instrumental utilizada no decorrer do presente trabalho, será realizada uma breve introdução sobre o modo de funcionamento da mesma.

A cromatografia gasosa é uma técnica na qual podem ser separadas misturas que na sua constituição apresentem constituintes voláteis. Desde o ponto de vista da instrumentação está técnica está constituída por um cromatógrafo gasoso, que por sua vez é constituído por um injetor, uma coluna cromatográfica, um forno com temperatura regulável e um detetor. A amostra após injeção, a partir de distintos modos (*split*, *splitless* ou *on-column*), é arrastada ao longo da coluna pela fase móvel que é um gás inerte (hélio, hidrogénio ou azoto). As altas temperaturas utilizadas permitem a volatilização da amostra e a conseqüente separação dos seus componentes de acordo com o seu ponto de ebulição.(32,47) Depois de percorrer a coluna cromatográfica, os compostos passam para o detetor o qual irá permitir a obtenção de dados acerca dos diferentes analitos presentes na amostra.(32)

Neste estudo, o detetor utilizado é um espectrómetro de massa que é construído por uma fonte de iões, um analisador e um detetor (48), pelo que a informação obtida é traduzida num espectro de massa característico para cada um dos compostos.

A espetrometria de massa é considerada uma das melhores técnicas para se associar à cromatografia gasosa, pois apresenta uma alta sensibilidade a pequenas concentrações. Nesta técnica ocorre a ionização dos compostos em análise e, posteriormente os iões formados são separados de acordo com a sua razão massa-carga (m/z). Na espetrometria de massa em *tandem*, em vez de um analisador de massa, os quadropolos (Q), utilizam-se dois ou mais colocados em sequência (Q1; Q2 e Q3). O Q1 e o Q3 são analisadores de massa, que vão isolar os iões precursores (também designados como iões pai) e iões produtos (também designados como iões filhos) pretendidos e, o Q2 funciona como célula de colisão onde ocorre a dissociação dos iões que saem de Q1 antes de chegarem ao Q3.(39)

Os quadropolos podem trabalhar em diferentes modos de operação, isto é, modo SCAN ou *Full Scan*, no qual se faz um varrimento da totalidade de constituintes da amostra, ou seja, analisam-se todas as massas ou as que pertencem a uma gama pré definida de m/z ; modo Monitorização Seletiva de Iões ou *Selected Ion Monitoring* (SIM), no qual apenas se analisa a massa de um ião específico e modo Monitorização de Múltiplas Reações ou *Multiple Reaction Monitoring* (MRM), no qual se analisam transições ião precursor - ião produto características de cada analito de interesse. Neste modo de operação, os dois quadropolos analisadores funcionam em modo SIM, ou seja, no Q1 são separados iões específicos que ao passarem em Q2 vão ser novamente fragmentados e o Q3 apenas deixará chegar ao detetor os iões fragmentados pretendidos. Assim o MRM, permite atingir uma maior sensibilidade, seletividade e reduzir os limites de deteção e quantificação do equipamento.(39,48)

2. Justificação do tema e objetivos

Os opiáceos são uma das drogas de abuso mais consumidas a nível mundial. O seu uso é bastante frequente nos Estados Unidos da América (USA), Europa e Ásia, sendo responsável

por grande parte dos óbitos relacionados com drogas. As estatísticas divulgadas no relatório do ano 2018 pelo Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, revelam que na Europa os opiáceos representam cerca de 81% das *overdoses* fatais.(9)

Em Portugal, no ano de 2016, foram tratados devido ao abuso de drogas 3 294 pacientes, sendo que 43,5% dos casos são relativos ao consumo de opiáceos.(10)

Tendo em conta os factos acima mencionados, os laboratórios de análises toxicológicas devem de estar cada vez mais bem equipados com novos métodos analíticos, que sejam rápidos, precisos e eficazes, de modo a agilizarem todo o processo de deteção e quantificação das substâncias consumidas.

Uma vez que as análises cromatográficas exigem um prévio tratamento da amostra, é imprescindível o desenvolvimento de métodos inovadores que diminuam os custos e tempo despendidos nesta etapa, mas que ao mesmo tempo apresentem resultados fiáveis. Uma das melhores técnicas que vai de encontro a estas premissas é a MEPS, não só pelas suas vantagens já referidas (reduzidos volumes utilizados de amostra e solventes orgânicos, rapidez da extração), mas também pela viabilidade de automatização do processo extrativo.

Assim, o objetivo principal do presente trabalho é o desenvolvimento, a otimização e a validação de um método rápido, preciso e de fácil execução para a determinação simultânea de MOR, COD e 6-MAM em amostras de sangue com recurso à MEPS e GC-MS/MS, constituindo assim uma nova ferramenta vantajosa de triagem para avaliar o consumo de HERO, MOR e COD.

3. Parte Experimental

3.1. Materiais e métodos

3.1.1. Reagentes e padrões

- Acetato de etilo ($C_4H_8O_2$) (*analytical grade*), Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Acetonitrilo (ACN) PROLABO® (*HPLC-grade*), VWR Internacional (Carnaxide, Portugal);
- Ácido acético (CH_3COOH), VWR Internacional (Carnaxide, Portugal);
- Ácido Fórmico ($CHOOH$), Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Água (H_2O) desionizada Milli-Q, Millipore, Fisher Scientific Portugal (Porto Salvo, Portugal);
- Diclorometano, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Dihidrogenofosfato de sódio (NaH_2PO_4), Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Hidrogenofosfato dissódio (Na_2HPO_4), Panreac Química (Cascais, Portugal);
- Hidróxido de amónio (NH_4OH) (pro-analysis), Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Hidróxido de sódio ($NaOH$), Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);

- Isopropanol, (*pro-analysis*), Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Metanol (MeOH) LiChrosolv® (*HPLC-grade*), VWR International (Carnaxide, Portugal);
- N-Metil-N-trimetilsililfluoroacetamida (MSTFA), Macherey-Nagel, Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal).

3.1.2. Materiais

- Balança analítica da Sartorius S.A. - modelo CP225 (Lisboa, Portugal);
- Bomba de vácuo da GAST - modelo DOA-P505-BN (Califórnia, EUA);
- Câmara de refrigeração (a 4°C) da Dagard Ibérica (Odivelas, Portugal);
- Coluna MEPS modo misto: octilsilano (C₈)/troca cationica (SCX) (M1) da SGE - Analytical Science (Austrália) adquirida à ILC (Porto, Portugal);
- Filtros de membrana de Nylon da Pall Corporation, VWR Internacional (Carnaxide, Portugal);
- Heraeus Multifuge IS-R-Thermo Electron (Osterode, Alemanha);
- Medidor de pH da Metrohm - modelo 744, Soquímica (Lisboa, Portugal);
- Micropipetas automáticas da Gilson (volumes máximos de 20, 200, 1000 e 5000µL), VWR Internacional (Carnaxide, Portugal);
- Placa de agitação magnética da J.P. Selecta - modelo ASINCRO, ILC (Porto, Portugal);
- Seringa MEPS (100-250µL) da SGE - Analytical Science (Austrália) adquirida à ILC (Porto, Portugal);
- Sistema de purificação de água Milli-Q Advantage A10® system da Milipore (Amadora, Portugal);
- Sistema de ultra-som da Elma - modelo Transonic 460/H, VWR Internacional (Carnaxide, Portugal);
- Vortéx Mixer da Labnet International - modelo 230V, VWR Internacional (Carnaxide, Portugal);

3.1.3. Padrões analíticos

Os padrões internos COD-d₃, MOR-d₃ e 6-MAM-d₃ e os respetivos padrões analíticos, (COD, MOR e 6-MAM), foram adquiridos à LGC Promochem (Barcelona, Espanha) à concentração de 100 µg/mL em MeOH.

O padrão interno é uma substância que apresenta características similares aos analitos de interesse, o que leva a que o seu sinal seja afetado de igual modo pelos processos de extração; não pode estar presente na amostra, para tal não deve ser comercializado no país onde se irá realizar a análise; deve ser puro; não deve reagir com a amostra e deve ser resistente e volátil. Ele é adicionado num volume constante e numa concentração conhecida às várias amostras de forma a controlar a reprodutibilidade da análise, normalizar os erros associados e minimizar a perda de amostra.(49)

Neste trabalho, foram utilizados como padrões internos os deuterados dos compostos de interesse.

3.1.4. Soluções de trabalho

As soluções de trabalho foram preparadas por diluições sucessivas com MeOH, a partir das soluções referidas anteriormente. Foram preparadas soluções individuais à concentração de 250 e 2500ng/mL. Em relação aos padrões internos, a solução padrão de trabalho a 1µg/mL, foi preparada pela diluição com MeOH das soluções *stock* anteriormente referidas.

Todas as soluções de padrões foram armazenadas a 4 °C e ao abrigo da luz.

Outras soluções que foram preparadas:

CHOOH 2% em H₂O (1L): Para um balão volumétrico de 1000mL contendo 500mL de água Milli-Q, pipetou-se 20mL de CHOOH. Depois até perfazer o volume adicionou-se mais água Milli-Q e procedeu-se à homogeneização da solução.

CHOOH 3,36% em H₂O (25mL): Para um balão volumétrico de 25mL contendo 10mL de água Milli-Q, pipetou-se 840µL de CHOOH. Até perfazer o volume adicionou-se mais água Milli-Q e procedeu-se à homogeneização da solução.

NH₄OH 2,36% em MeOH (250mL): Para um balão volumétrico de 250mL contendo 200mL de MeOH, pipetou-se 5,9mL de NH₄OH. Até perfazer o volume adicionou-se MeOH e procedeu-se à homogeneização.

Tampão fosfato 0,1M pH=6 (50mL): Para um balão volumétrico de 50mL de capacidade, pesaram-se 648,5mg de NaH₂PO₄ e 41,4mg de Na₂HPO₄ que foram dissolvidos em água Milli-Q. Adicionou-se água Milli-Q até perfazer o volume e procedeu-se à homogeneização.

Todas estas soluções foram armazenadas a 4 °C, de igual modo às soluções padrão.

3.1.5. Matriz biológica

A matriz biológica escolhida para a realização deste trabalho foi o sangue oriundo de transfusões sanguíneas do Instituto Português do Sangue e da Transplantação, Delegação do Centro. As amostras foram conservadas durante pelo menos 24h à temperatura ambiente, sendo posteriormente submetidas a processos de congelação e descongelação, num ciclo de 24h. Também se recorreu a *pools* de sangue total extraído da veia femoral de indivíduos autopsiados em ambiente hospitalar. As amostras foram conservadas a uma temperatura de -21°C.

3.1.6. Sistema Cromatográfico e Condições cromatográficas

Foi utilizado um sistema de cromatografia gasosa HP 7890A, equipado com um detetor seletivo de espectrometria de massa triplo quadrupolo modelo 7000B, ambos da Agilent Technologies (Soquímica, Portugal). Acoplado a este sistema cromatográfico está também um injetor automático modelo *MPS2 autosampler* da Gerstel (Mülheim an der Ruhr, Alemanha).

Condições cromatográficas e espectrométricas:

- **Coluna:** Coluna capilar de sílica fundida (30m x 0,25mm, 0,25µm i.d.) com 5% de fenilmetilsiloxano (HP-5 MS), fornecida pela J & W Scientific (Folsom, CA, USA).
- **Temperatura do forno:** Iniciou-se a 150°C durante 2min, seguido de um aumento de 20°C por minuto até atingir os 300°C, sendo mantida esta temperatura durante 3min.
- **Gás de arraste:** Hélio a 0,8mL/min.
- **Duração da corrida:** 15,50min.
- **Temperaturas do injetor e do detetor:** 220°C e 280°C, respetivamente.
- **Volume de injeção:** 2µl em modo *split* (3:1).
- **Modo de operação:** MRM usando o *software* de aquisição *MassHunter WorkStation* Rev. B.02.01 (Agilent Technologies). Assim, foi possível escolher três transições para cada composto, (uma quantitativa e duas qualitativas), com base nas massas mais altas e os picos de massa mais abundantes, para maximizar a relação sinal-ruído dos compostos na matriz. (Tabela 1)

No espectrómetro de massa, o fluxo de hélio foi de 1,5mL/min e o de azoto foi de 2,5mL/min na célula de colisão, em modo de impacto eletrónico com uma corrente de 35µA e energia de 70eV.(50)

Tabela 1: Condições cromatográficas.

Analito	Transições (m/z) Ião precursor- Ião produto	Tempo de retenção (min)	Energia de colisão (eV)	Dwell Time (ms)
COD	371,0 - 343,0	13,15	10	50
	371,0 - 234,0 *		10	50
COD-d ₃	374,0 - 374,0	13,13	5	50
MOR	429,1 - 287,2	13,37	5	50
	429,1 - 236,1*		20	50
MOR-d ₃	432,0 - 432,0	13,36	5	50
6-MAM	399,0 - 340,3	13,73	10	50
	399,0 - 287,3 *		10	50
6-MAM-d ₃	402,4 - 402,4	13,41	5	50

*representa a transição do ião quantificador.

Tendo por base as condições cromatográficas e espetrométricas anteriormente descritas foi possível obter a separação e identificação de cada um dos analitos de estudo. A título de exemplo, nos Anexos 1 e 2, encontram-se representados os cromatogramas e respetivos espetros de massa (*Product Ion*) da MOR e MOR-d₃. (Ver Anexos 1 e 2).

3.1.7. Preparação da amostra

A amostra de sangue foi sujeita a um pré-tratamento com a finalidade de minimizar não só a quantidade de interferentes, mas também o conteúdo proteico das amostras, aumentando assim a fluidez da mesma. Para tal, foi adicionado à amostra, 400µL de tampão fosfato a 0,1M e pH=6, e ACN refrigerado a -21°C, na proporção de 3 de ACN para 1 de sangue. Subsequentemente, procedeu-se a uma centrifugação a 4500 rpm durante 15 minutos.

O sobrenadante foi sujeito a evaporação até à *secura* sob uma corrente suave de azoto, para eliminar o ACN anteriormente adicionado. Posteriormente, foram adicionados 8,5mL de CHOOH a 2%, originando uma diluição conforme o recomendado.(38) Esta mistura foi agitada antes de ser submetida ao procedimento de extração, num agitador de rolos durante 15 minutos.

Antes de proceder à extração dos opiáceos a partir da amostra foram adicionados 50µL da mistura de padrões internos à concentração de 1µg/mL.

3.1.8. Procedimento de extração - MEPS

O procedimento de extração, previamente otimizado, foi realizado da seguinte forma: a coluna foi acondicionada com MeOH (3 vezes 250µL) e CHOOH a 2% (3 vezes 250µL). Após o acondicionamento, a amostra foi aspirada a uma velocidade cerca de 10µL/s (20 vezes 250µL). A lavagem do adsorvente foi realizada com 250µL de CHOOH a 3,36% e, finalmente, os compostos foram eluídos com recurso a uma solução de 2,36% de NH₄OH em MeOH (11

vezes 250µL). Concluídos estes passos, procedeu-se à lavagem do adsorvente para a sua reutilização com MeOH (3 vezes 250µL) e H₂O (3 vezes 250µL).

O extrato resultante foi evaporado até à secura sob uma corrente suave de azoto e ressuspenso em 50µL de Metil-N-trimetilsililfluoroacetamida (MSTFA) e 5% de trimetil clorosilano (TMCS) para proceder à derivatização dos compostos. O MSTFA é um derivado de TMS (trimetilsilil) muito comum na análise de GC e o TMCS é um agente catalisador da reação. A derivatização é uma técnica comumente usada para compostos polares que não são adequados para análise cromatográfica devido às suas propriedades físicas e químicas. Assim, a reação de derivatização permite aumentar a volatilidade, estabilidade térmica e resposta do detetor e diminuir a polaridade dos compostos.(51) Após a adição do agente derivatizante, as amostras foram agitadas em vórtex e colocadas no micro-ondas durante 2 minutos a 800 Watts para acelerar a reação. Posteriormente, o extrato foi transferido para *vials* para proceder à sua análise cromatográfica.

3.2. Resultados e discussão

3.2.1. Otimização do procedimento de extração

Com base a um estudo prévio (52) onde foram avaliados diferentes procedimentos de extração com MEPS, foi selecionado o procedimento que envolvia os seguintes passos:

O procedimento inicial de otimização consistiu na ativação e acondicionamento da coluna com MeOH (3 vezes 250µL) e 2% de CHOOH em água Milli-Q (3 vezes 250µL). Após a passagem da amostra, procedeu-se a secagem com 1 aspiração de ar. Quanto à lavagem, esta foi realizada com 2% de CHOOH em água (1 vez 200µL) e a eluição com 3% NH₄OH em MeOH (6vezes 250µL). Após eluição dos analitos da coluna, esta foi lavada com MeOH (3 vezes 250µL) e água Milli-Q (3 vezes 250µL), para se evitar/minimizar os efeitos de memória (*carryover*).

Este procedimento de extração com recurso à MEPS foi otimizado utilizando o desenho experimental ou *Design of Experiments* (DOE), baseado num planeamento fatorial fracionado (2k-1) com controlo por ponto intermédio (em triplicado). Foram analisados cinco fatores: o número de aspirações da amostra (10-26), número de lavagens do adsorvente (1-3), a percentagem de CHOOH (1-3%) na solução de lavagem, o número de eluições (4-10) e a percentagem de NH₄OH (1-3%) utilizada na solução de eluição. Durante a otimização, foram usadas amostras brancas de sangue, as quais foram fortificadas com os compostos em estudo a uma concentração de 0,5µg/mL. Os padrões internos foram adicionados após a extração numa concentração de 1µg/mL e a resposta foi registada como a razão entre as áreas dos compostos e as do padrão interno.

Utilizando um intervalo de confiança de 5%, apenas se obtiveram resultados significativos para a MOR. Os gráficos de *Pareto* dos efeitos padronizados da MOR (Figura 5) indicam que

existe um efeito significativo tendo em conta o número de lavagens e a percentagem de NH_4OH da solução de eluição, afetando ambos os parâmetros negativamente a resposta pelo aumento dos seus valores.

Por outro lado, existe uma interação significativa entre o número de aspirações da amostra com a percentagem de CHOOH da solução de lavagem (i) e o número de eluições (ii) (Figura 6 e 7).

Com base nos resultados obtidos pelo DOE, recorreu-se ao modelo bioestatístico de superfície de resposta (RSM), usando os mesmos 5 fatores. Estes fatores variaram no mesmo intervalo de valores, à exceção do número de eluições que se reduziu para o intervalo de 4-8, uma vez que, no DOE não se obtiveram efeitos significativos para este fator. Ao diminuir o número de eluições o procedimento de extração tornar-se-ia menos trabalhoso.

A análise do modelo RSM mostrou resultados muito satisfatórios com bons coeficientes de correlação ($R\text{-Sq} = 80,29\%$). Com base nesses resultados, a ferramenta otimizadora de resposta do Minitab foi aplicada, e as condições ideais de extração para a resposta máxima dos 3 compostos foram geradas (Figura 8).

Estas condições ótimas foram avaliadas extraíndo os compostos por este procedimento e comparando a resposta com a resposta teórica, esperada, gerada pelo modelo. O erro relativo médio (%) da resposta obtida com a resposta esperada foi utilizado como indicador da adequação das condições ótimas.

Os resultados são apresentados na Tabela 2 e, como pode ser observado, as condições ótimas originaram a resposta esperada para os 3 compostos em estudo, com o erro relativo médio menor que 6,8% em todos os casos e, portanto, considerado adequado para sua análise.

No decorrer do estudo da otimização do processo de extração, a fim de se confirmar os resultados obtidos, recorreu-se a testes estatísticos como ANOVA, Teste t e Teste F, que foram realizados no *Microsoft Excel* 2013 (v15). O DOE, o método de superfície de resposta e o otimizador de resposta foram realizados recorrendo ao Minitab (v17).

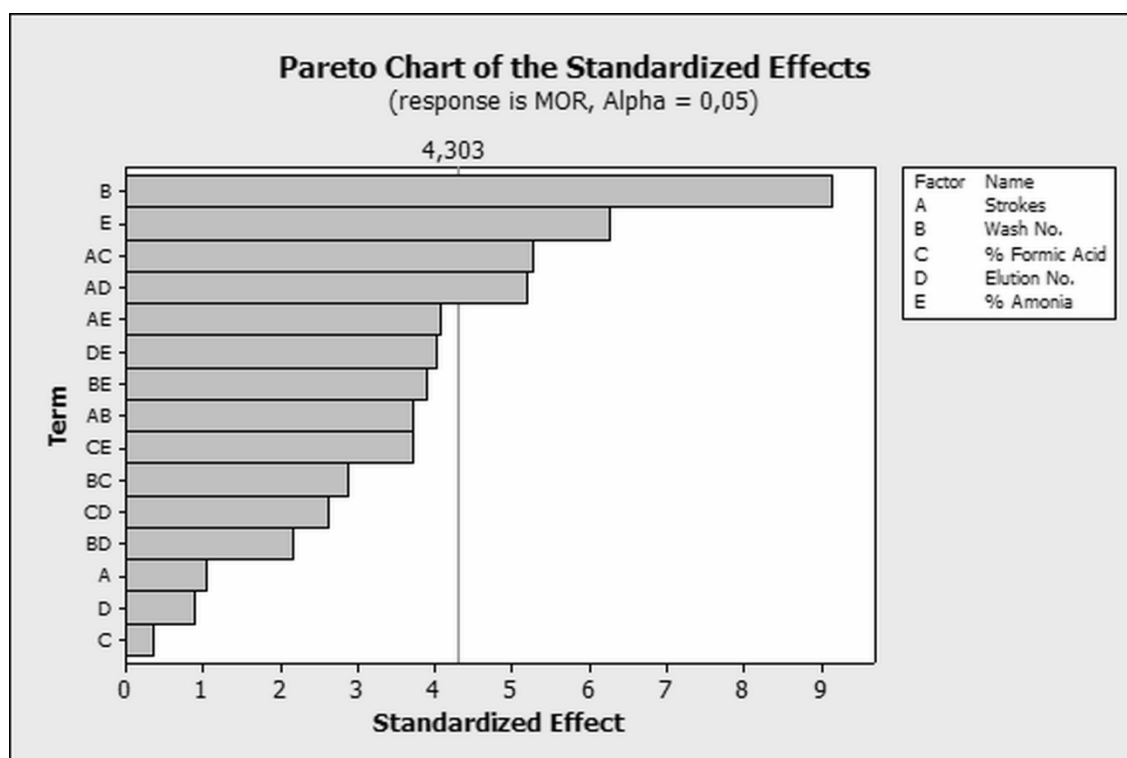


Figura 5: Diagrama de Pareto da MOR.

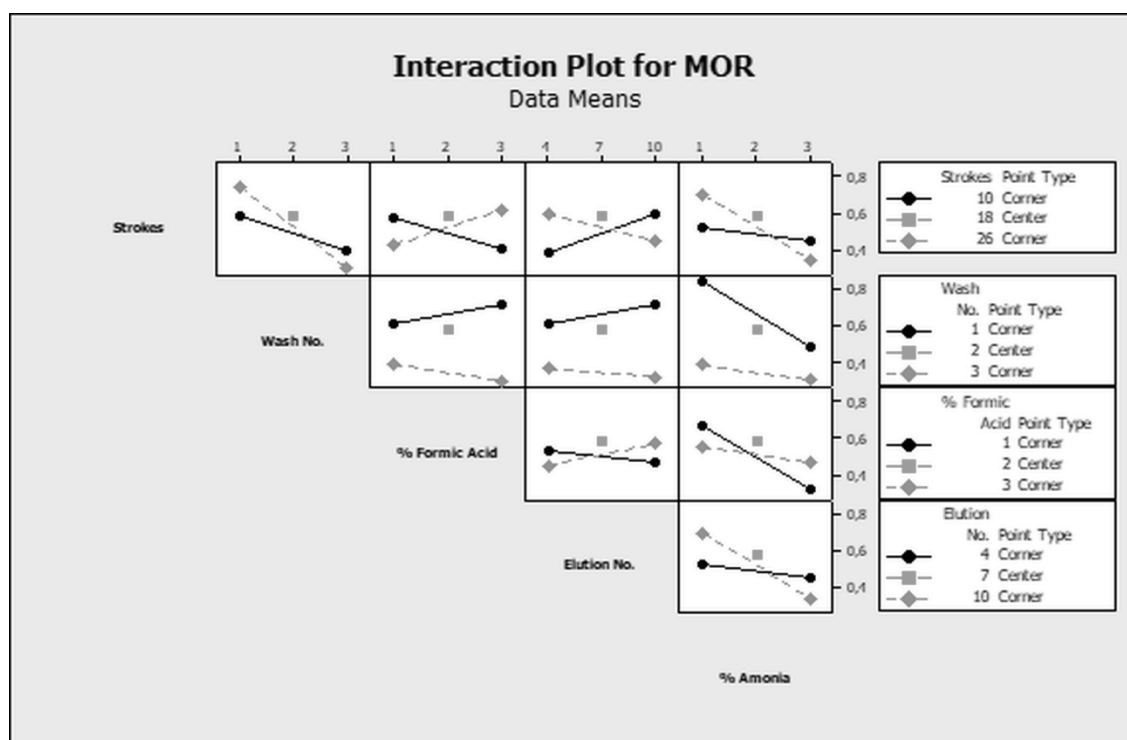


Figura 6: Gráfico de interação entre diferentes parâmetros relativos à MOR.

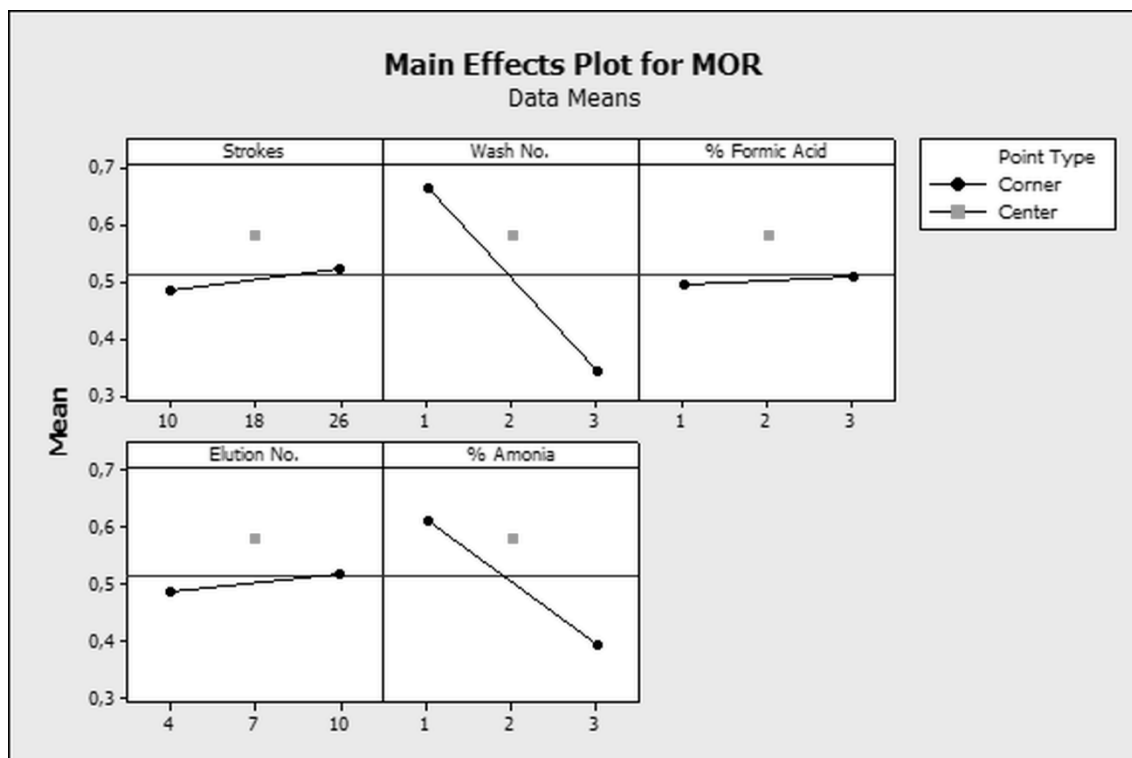


Figura 7: Gráfico que representa os efeitos principais para a MOR.

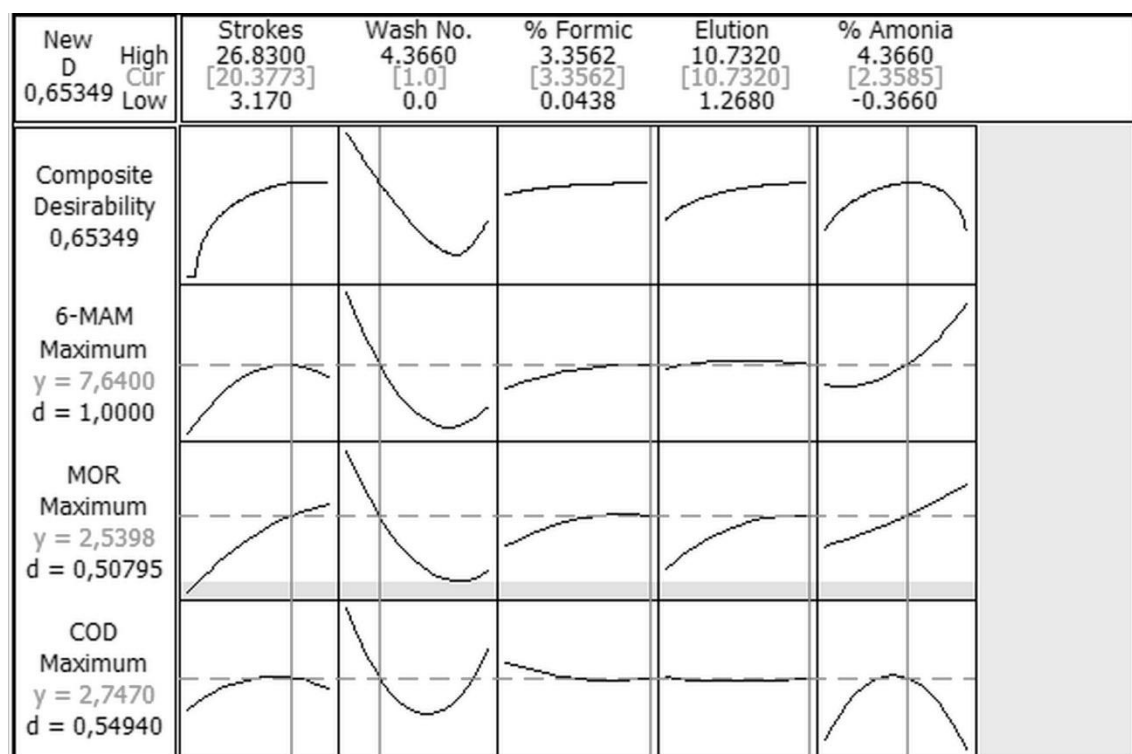


Figura 8: Gráfico que representa as condições ótimas de extração para todos os compostos em estudo (y, resposta esperada; cur, condição otimizada).

Tabela 2: *BIAS* da área prevista e real para a solução compromisso ótima da extração dos três compostos em estudo.

	MOR	COD	6-MAM
Área Relativa Esperada (média)	2,540	2,747	7,640
Área Relativa Observada	2,450	2,561	7,338
<i>BIAS</i> (%)	3,500	6,800	3,900

De salientar que estes dados foram novamente corroborados quer no presente documento quer em trabalhos anteriores realizados pelo grupo, nomeadamente pelo Mestre David Figueirinha no decorrer da sua dissertação de mestrado intitulada “Detecção de opiáceos em sangue *post-mortem* por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica usando microextração em seringa empacotada”.(52)

4. Validação do método

Para garantir a fiabilidade, utilidade e reprodutibilidade do método analítico desenvolvido, efetuou-se a validação do mesmo de acordo com as normas da *Food and Drug Administration* (FDA) e do *Scientific Working Group of Forensic Toxicology* (SGWTOX).(53,54) O processo de validação seguiu um protocolo de 5 dias, nos quais os parâmetros avaliados foram: seletividade, modelo de calibração e linearidade, limite de detecção (LOD), limite de quantificação (LLOQ), precisão e exatidão intra e interdia, estabilidade, fatores de diluição e eficiência da extração.

4.1. Seletividade

Um método analítico diz-se seletivo quando tem capacidade para identificar e quantificar, de forma inequívoca, o analito de interesse no meio de uma amostra complexa onde se encontram vários componentes.

Este parâmetro foi avaliado a partir da análise de amostras de sangue brancas, isto é sangue isento de drogas, obtidas de dez origens diferentes, a fim de se verificar a existência de possíveis interferências que possam induzir resultados falsos.(54,55)

Outro critério a ter em consideração para a análise da seletividade é o tempo de retenção dos vários compostos. Assim, os cromatogramas das amostras brancas foram comparados com o cromatograma de uma amostra fortificada, não tendo sido verificado nenhum sinal para o tempo de retenção dos compostos em estudo e do padrão interno. (Figura 9 e 10)

Para a identificação por GC-MS/MS em modo MRM dos compostos presentes nas amostras biológicas em estudo foram usados os critérios da Agência Mundial Antidopagem (*World Anti-Doping Agency*, WADA) (56), sendo necessária a identificação de duas transições presentes no

espectro de massa, bem como a monitorização das suas intensidades relativas e os tempos de retenção relativos. A Tabela 3 descreve as janelas máximas de tolerância permitidas para as abundâncias relativas dos iões monitorizados de forma a garantir uma confiança adequada na sua identificação.

Tabela 3: Intervalos máximos de tolerância permitidos para as abundâncias relativas dos iões monitorizados.

Abundância relativa (% do pico base)	Janela máxima de tolerância permitida (%)
> 50	± 10 (intervalo absoluto)
25 - 50	± 20 (intervalo relativo)
5 - 25	± 5 (intervalo absoluto)
< 5	± 50 (intervalo relativo)

Por outro lado, a razão entre a magnitude da resposta do instrumento para o ião de diagnóstico menos intenso e a magnitude da resposta ao ruído da linha base (razão sinal/ruído) deve ser superior a 3:1.(56)

Os critérios de confirmação qualitativa podem incluir ainda a avaliação do tempo de retenção relativo do composto (TrR), onde o tempo de retenção do pico de interesse é medido relativamente ao tempo de retenção de um composto de referência cromatográfica (respetivo padrão interno). O TrR do composto em análise não deve diferir mais de ± 1% daquele do padrão interno.(56)

O método descrito foi considerado seletivo tendo em conta os critérios acima indicados.

Adicionalmente, para tornar essa avaliação mais precisa, como podem estar presentes nas amostras reais analisadas outras substâncias sem serem as de interesse, verificou-se a existência de interferências nos cromatogramas. Como tal foi efetuada uma comparação entre amostras fortificadas com os analitos de interesse e amostras fortificadas com outras substâncias (anfetaminas, cocaína, outros opióides (fentanilo e tramadol) canabinóides, antidepressivos, antipsicóticos, cafeína e marcadores de consumo de nicotina). Cada um dos ensaios foi efetuado em triplicado, não foram encontradas interferências quer nos tempos de retenção quer nas transições utilizadas.

Considerando os critérios de aceitação mencionados, como não foram identificadas interferências nas amostras brancas e os analitos foram identificados com sucesso, o método descrito foi considerado seletivo.

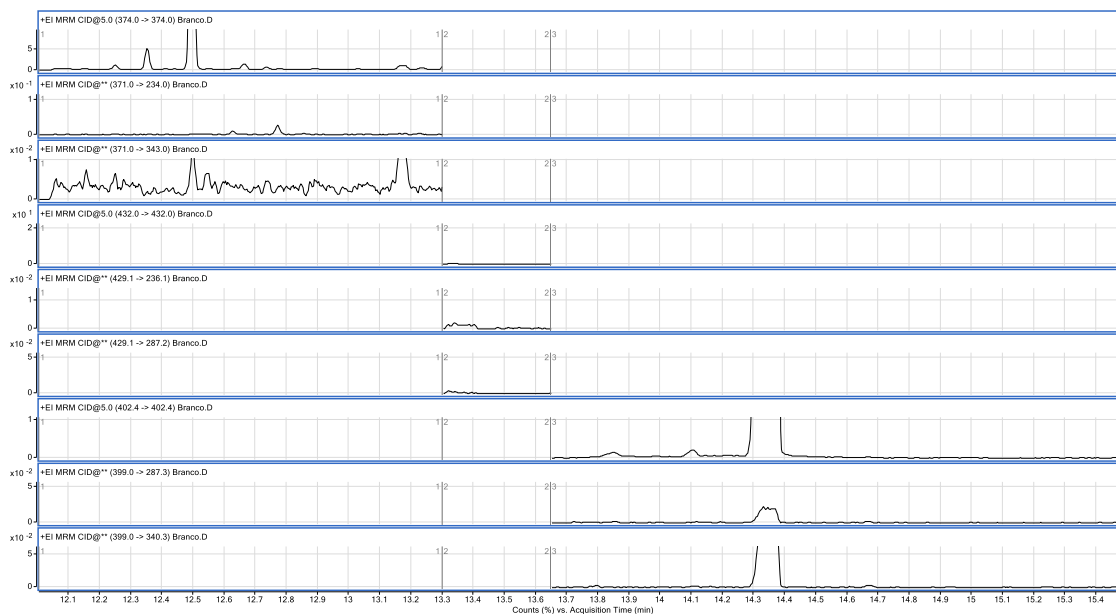


Figura 9: Cromatograma de uma amostra branca.

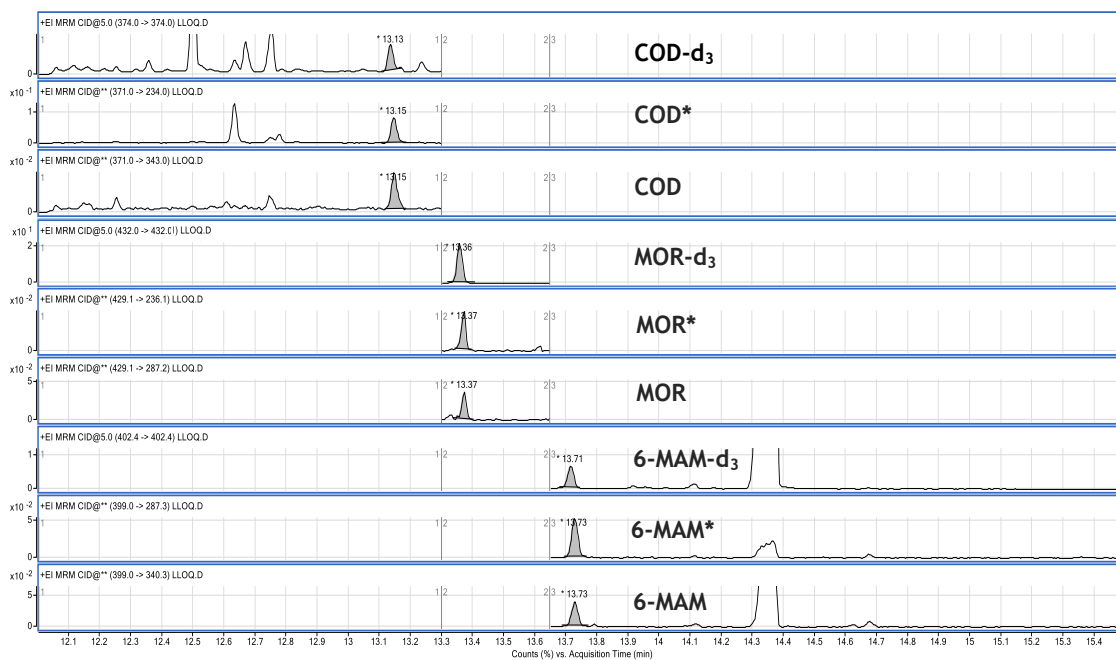


Figura 10: Cromatograma de uma amostra fortificada a 5ng/mL (LLOQ).

*Transição do ião quantificador.

4.2. Curva de calibração e linearidade

Um método é considerado linear quando tem capacidade de produzir resultados diretamente proporcionais à concentração do analito, dentro de uma determinada gama de concentrações.(53,54) A linearidade foi analisada a partir de amostras enriquecidas que foram tratadas e testadas utilizando o procedimento de extração descrito, na gama de concentrações entre 5-1000ng/mL para os analitos de interesse.

Para a curva de calibração foram selecionados 7 calibradores nas concentrações 5, 25, 50 250, 500, 750 e 1000ng/mL. Esta foi definida como a relação entre a resposta do detetor e a

concentração conhecida de cada analito, devendo ser construída uma curva para cada analito de interesse. As curvas de calibração são obtidas pelo rácio da área do pico do analito com o padrão interno versus a concentração de cada analito, como se encontra representado genericamente na equação 1.

$$(Equação 1) \quad y = mx + b$$

Onde,

y é o valor medido (rácio das áreas dos picos);

x é a concentração de analito;

m é o declive da curva de calibração;

b é a interseção com o eixo das ordenadas (yy).

A exatidão das concentrações obtidas é avaliada através do valor de *BIAS* calculado a partir da equação 2.

$$(Equação 2) \quad BIAS = \frac{(\text{concentração calculada} - \text{concentração teórica})}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

Estando na presença de um intervalo de concentrações muito amplo, a variância em cada ponto da reta é diferente, pelo que o critério de homogeneidade de variâncias não é cumprido. Neste sentido, para harmonizar as discrepâncias entre as variâncias dos diferentes pontos da curva, recorreu-se ao modelo de regressão linear ponderada. A partir da análise dos resultados utilizando os diferentes fatores de ponderação empíricos da variável dependente (y) ou independente (x), ($1/x^{1/2}$, $1/x$, $1/x^2$, $1/y^{1/2}$, $1/y$, $1/y^2$), obteve-se como melhor fator de ponderação para todos os analitos, o $1/x$. (Tabela 4)

Assim, como os critérios de aceitação para uma correta curva de calibração, incluem um coeficiente de determinação (R^2) igual ou superior a 0,99 e uma exatidão dos calibradores (*BIAS*) de $\pm 15\%$, com exceção do LLOQ onde se aceita $\pm 20\%$. Ao utilizar-se uma ponderação de $1/x$ pode afirmar-se que o presente método é linear na gama de concentrações de 5 a 1000ng/mL.(53,54)

Junto com cada curva de calibração foram preparadas amostras controlo (*QC-Quality Control Samples*) a três concentrações, gama baixa (10ng/mL), gama intermédia (400ng/mL) e gama alta (800ng/mL).

4.3. Limite de detecção e de quantificação

O LOD é referido como a menor quantidade de analito numa amostra que pode ser detetada com confiança, mas não necessariamente quantificada como um valor exato.(53,54) Para determinar este valor foram analisadas 6 *pools* de amostras fortificadas com os compostos em estudo à concentração de 5ng/mL. Conforme os critérios de validação estabelecidos a razão sinal/ruído (S/N) diz respeito à razão entre o sinal do ião diagnóstico menos intenso e o sinal correspondente ao ruído da linha de base numa análise qualitativa tem de ser superior a 3:1.(53,54)

O LLOQ é definido como a menor concentração de analito que pode ser medida com precisão e exatidão adequadas, isto é, com um coeficiente de variação (CV) inferior a 20% e um *BIAS* pertencente ao intervalo $\pm 20\%$ do valor da concentração teórica.(53,54) Para a sua determinação procedeu-se à análise, em sextuplicado. Estes resultados encontram-se sumariados na Tabela 4.

Tabela 4: Linearidade dos compostos em estudo.

Analito	Modelo de ponderação	Intervalo linear (ng/mL)	Linearidade*		R ² *	LLOQ (ng/mL)	LOD (ng/mL)
			Declive (m)	Interceção (b)			
COD	$\frac{1}{x}$	5 -1000	0,0021 \pm 8,92E-4	0,0134 \pm 1,70E-2	0,9959 \pm 1,95E-3	5	5
MOR	$\frac{1}{x}$	5 -1000	0,0030 \pm 3,73E-4	0,0860 \pm 7,92E-2	0,9948 \pm 2,56E-3	5	5
6-MAM	$\frac{1}{x}$	5 -1000	0,0007 \pm 3,26E-4	0,0054 \pm 6,63E-3	0,9946 \pm 2,48E-3	5	5

*Valores expressos como média \pm desvio padrão (SD)

O LLOQ e o LOD foram 5ng/mL para todos os analitos de interesse (Tabela 4). Comparando esses resultados com os obtidos em estudos já realizados (Tabela 5), pode-se dizer que esse novo método tem uma sensibilidade muito significativa, uma vez que a presença de LLOQ e LOD mais baixos apenas se observa com um maior volume de amostra, não sendo utilizada a MEPS em nenhum dos estudos apresentados.

Tabela 5: Diferentes técnicas de extração de opiáceos em amostras biológicas.

Analito	Amostra (volume)	Técnica de extração	Modo de detecção	LOD (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Eficiência da Extração (%)	Referência
MOR COD	Urina (500µL)	SPME	HPLC-DAD	10	30	41,3 38,4	(57)
MOR COD	Cabelo (50mg)	SE-LPME	HPLC-DAD	20	50	58 62	(58)
MOR COD	Urina (500µL)	LPME	HPLC-DAD	21	100	8 17	(59)
MOR 6-MAM	Urina (500µL)	SPME	GC-MS	1	35 7	n/d	(60)
COD MOR	Urina (500µL)	SPME	LC-MS	5	100	72 64	(61)
MOR COD 6-MAM	Urina (5mL)	PMME	CE-UV	19,5 13,4 11,2	65,1 37,5 44,5	98 102 96	(62)
MOR COD 6-MAM	Cabelo (10mg)	SPME	GC-MS	0,2 (ng/mg)	0,6 (ng/mg)	n/d	(63)
MOR COD 6-MAM	Cabelo (10mg)	SPME	GC-MS	0,005 (ng/mg) 0,002 (ng/mg) 0,005 (ng/mg)	0,01 (ng/mg) 0,005 (ng/mg) 0,01 (ng/mg)	2 68	(64)
MOR COD	Urina (5mL)	DLLME	HPLC-DAD	0,2	20 30	28,7 38,3	(65)
MOR COD	Plasma (1mL)	DLLME-SFO	HPLC-DAD	5	25	97 93,7	(66)
MOR	Urina (5mL)	LPME	HPLC-DAD	50	100	94,6	(67)
MOR 6-MAM	Plasma (500µL)	SPME	LC-MS/MS	n/d	0,5	90 95	(68)
MOR COD 6-MAM	Sangue (500µL)	SPME	LC-MS/MS	n/d	50	93 87 83	(69)
MOR COD	Urina (5mL)	DLLME	HPLC-DAD	0,2	20 30	31,5 42,7	(66)
MOR COD 6-MAM	Cabelo (20mg)	SPME	GC-MS	n/d	0,5	35,2 37,87 34,15	(70)
MOR 6-MAM	Plasma (500µL)	DLLME	HPLC-DAD	28,5 27,6	94,9 91,9	98 98,4	(71)
MOR	Plasma (0,5mL)	SPE	GC-MS	0,1	0,5	98	(72)
MOR	Sangue (1mL)	SPE	LC-MS	2	5	90	(73)

Legenda: 6-MAM, 6-monoacetilmorfina; CE, eletroforese capilar; COD, codeína; DAD, detetor *diode array*; DLLME, microextração líquido-líquido dispersiva; GC, Cromatografia gasosa; HPLC, cromatografia líquida de alta eficiência; LC, cromatografia líquida; LPME, microextração em fase líquida; MOR, morfina; MS, espectrometria de massa; MS/MS, espectrometria de massa em tandem; n/d, não disponível; PMME, microextração em polímero monolítico; SE, *Surfactant enhanced*; SFO, gota orgânica flutuante; SPE, extração em fase sólida; SPME, microextração em fase sólida;

4.4. Precisão e exatidão

A precisão é a medida do grau de concordância entre os resultados obtidos a partir da análise de várias amostras com a aplicação do mesmo método, sendo avaliada pelos valores do CV. Estes devem ser inferiores a 15% para todas as concentrações exceto para o LLOQ que pode chegar a 20%.(53,54,74,75)

Durante a validação deste trabalho foram estudadas a precisão intradia, interdia e intermédia.

A precisão intradia ou repetibilidade avalia a concordância entre os resultados obtidos pela aplicação do método usando as mesmas condições (procedimento, analista, instrumento, entre outros).(54) Na avaliação da precisão intradia foram analisadas 6 repetições de amostras de sangue com os analitos de interesse em 3 níveis de concentrações distintos (5, 250 e 1000ng/mL). Os CV obtidos mostraram-se inferiores a 15% para todas as concentrações. (Tabela 6)

A precisão interdia, ou reprodutibilidade, envolve a variação de determinadas variáveis previamente definidas, como dias diferentes de análise, diferentes analistas e diferentes equipamentos.(54) Esta precisão foi avaliada na gama de concentrações dos sete calibradores durante os 5 dias de validação. Os CV obtidos mostraram ser inferiores a 15% para todos os analitos em estudo em todas as concentrações estudadas. (Tabela 7)

A precisão intermédia avalia se o método é afetado pelo analista, instrumentação utilizada e reagentes ou laboratório.(54) Assim, efetuou-se a análise em triplicado de amostras QC nas concentrações de 10, 400 e 800ng/mL, englobando assim os extremos e o ponto intermédio da curva de calibração. Os CV obtidos mostraram ser inferiores a 15% para todos analitos de interesse. (Tabela 8)

A exatidão do método refere-se à proximidade dos resultados obtidos com o valor teórico da concentração dos analitos presentes na amostra. Foi determinada a partir da repetição da análise de amostras que contêm quantidades conhecidas de analito e, é caracterizada pelo *BIAS* entre as concentrações obtidas pela curva de calibração e as concentrações teóricas. Os critérios de aceitação definem que o valor médio deve encontrar-se no intervalo $\pm 15\%$ do valor teórico, com exceção do LLOQ que pode apresentar um desvio até $\pm 20\%$.(53,54) Este parâmetro foi estudado em cada uma das precisões analisadas. Em todos os casos o valor obtido para este parâmetro foi inferior a $\pm 15\%$ da concentração teórica. Sendo assim, pode-se inferir que estes valores estão em conformidade com os critérios de validação utilizados. (Tabelas 6-8)

Tabela 6: Precisão e exatidão intradia (n=6).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada (ng/mL)*	CV (%)	BIAS (%)
COD	5	4,84 ± 0,43	8,90	-3,17
	250	251,54 ± 10,51	4,18	0,62
	1000	962,93 ± 51,81	5,38	-3,71
MOR	5	5,13 ± 0,58	11,23	2,62
	250	252,48 ± 19,80	7,84	0,99
	1000	943,94 ± 43,44	4,60	-5,61
6-MAM	5	4,66 ± 0,27	5,89	-6,81
	250	242,35 ± 13,31	5,49	-3,06
	1000	992,43 ± 40,47	4,08	-0,76

*Valores expressos como média ± desvio padrão (SD)

Tabela 7: Precisão e exatidão interdia (n=5).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada (ng/mL)*	CV (%)	BIAS (%)
COD	5	5,04 ± 0,19	3,79	0,59
	25	24,20 ± 2,32	9,61	-4,02
	50	49,45 ± 5,15	10,42	-1,97
	250	244,25 ± 21,95	8,99	-2,93
	500	514,39 ± 17,45	3,39	2,71
	750	771,02 ± 38,27	4,96	2,55
	1000	999,12 ± 59,56	5,96	-0,36
MOR	5	5,11 ± 0,15	2,84	2,07
	25	23,67 ± 2,41	10,17	-6,46
	50	50,98 ± 3,09	6,06	1,65
	250	259,83 ± 18,90	7,28	3,39
	500	494,76 ± 4,41	0,89	-1,06
	750	757,26 ± 29,38	3,88	0,85
	1000	992,94 ± 12,35	1,24	-0,72
6-MAM	5	5,01 ± 0,05	1,07	0,12
	25	23,34 ± 2,56	10,96	-8,11
	50	51,08 ± 4,97	9,73	1,40
	250	248,74 ± 16,44	6,61	-0,82
	500	498,34 ± 33,89	6,80	-0,70
	750	747,85 ± 21,86	2,92	-0,35
	1000	1021,48 ± 36,11	3,53	2,01

*Valores expressos como média ± desvio padrão (SD)

Tabela 8: Precisão e exatidão intermédia (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada (ng/mL)*	CV (%)	BIAS (%)
COD	10	10,54 ± 0,29	2,90	5,50
	400	388,36 ± 29,36	7,53	-2,50
	800	734,96 ± 33,36	4,49	-8,00
MOR	10	10,28 ± 0,93	9,03	3,00
	400	379,64 ± 30,12	7,92	-5,00
	800	737,86 ± 42,44	5,75	-7,77
6-MAM	10	10,22 ± 0,64	6,57	2,00
	400	368,81 ± 34,66	9,40	-8,00
	800	790,66 ± 34,44	4,41	-1,50

*Valores expressos como média ± desvio padrão (SD)

4.5. Eficiência da extração

A eficiência da extração, ou recuperação, caracteriza-se por ser a relação entre a resposta do detector a uma determinada quantidade de analito, que é adicionado e extraído da matriz biológica, e a resposta obtida através da concentração teórica do padrão de referência puro, ou seja, não submetido a extração. É um parâmetro que não necessita de ser 100% desde que se apresente reprodutível, preciso e consistente. (53,54,74,75) Para o estudo da eficiência da extração, em triplicado, foram comparados os resultados das amostras fortificadas antes do processo de extração em três concentrações diferentes (50, 500 e 1000ng/mL) com os resultados das amostras fortificadas após o processo de extração (correspondentes ao 100% de eficiência). A adição do padrão interno foi efetuada em todas as amostras após o processo de extração. Na Tabela 9 encontram-se os resultados do estudo da eficiência da extração, obtidos pela razão entre a área relativa do pico sujeito a extração e a área relativa do pico não sujeito a extração, para todos os analitos de interesse. Verifica-se que os valores variam entre 6,06 a 8,01% para MOR, de 13,37 para 22,50% para COD e de 14,00 a 20,26% para 6-MAM.

Quando comparados os resultados obtidos com os de outros trabalhos publicados aplicando MEPS, verifica-se que as recuperações são baixas, no entanto comparáveis com outras técnicas de microextração como representado na Tabela 5, a eficiência da extração pode ser bastante elevada quando se consideram os resultados de outros autores que usaram a SPME, LPME, DLLME, entre outros. É importante salientar que é difícil estabelecer um termo de comparação uma vez que as publicações encontradas na literatura científica usam invariavelmente os valores de exatidão e por outro lado não existe nenhum artigo científico publicado que utilize a MEPS para a determinação destes compostos em amostras de sangue total.

Por outro lado, de acordo com os valores obtidos de LLOQ e LOD que são baixos, consistentes, precisos e reprodutíveis, os valores de eficiência da extração são suficientes e aceites, considerando a MEPS uma técnica de extração poderosa. (38)

Tabela 9: Eficiência da extração de cada composto (n=3).

Analito	Eficiência da extração (%)*		
	50 ng/mL	500 ng/mL	1000 ng/mL
COD	13.37±1,27	20,22±2,76	14,00±0.96
MOR	8,01±0,81	6,22±0,63	6,06±0,21
6-MAM	20,26±1,01	14,00±0,96	20,08±1,81

*Valores expressos como média ± desvio padrão (SD)

4.6. Fatores de diluição

Na presença de amostras com concentrações elevadas, o limite superior de quantificação ou *Upper Limit of Quantification* (ULOQ), pode ser excedido pelo que se torna necessário

realizar, durante a validação, um ensaio em que a amostra é diluída com a mesma matriz. Adicionalmente, este parâmetro também assume particular interesse quando o volume de amostra é muito reduzido e é necessário fazer alguns ajustes. Assim, durante a validação do método, foi realizado um teste no qual a amostra foi diluída com uma amostra de sangue branca. (53,54,76)

Para avaliar a integridade da diluição, foi utilizada uma concentração acima do ULOQ (2000ng/mL) e três fatores de diluição foram estudados (1:2, 1:5 e 1:10). Após diluição e prévio procedimento de extração e análise obtém-se uma concentração dentro do intervalo de calibração e depois analisa-se.

A integridade da diluição para as respectivas diluições e concentrações estudadas foi garantida, obtendo-se CV menores que 14% para MOR, 6-MAM e COD, e valores de *BIAS* dentro de um intervalo de $\pm 10\%$. Cada um dos ensaios foi realizado em triplicado e pelos resultados obtidos é possível afirmar que nem o *BIAS* nem a precisão são afetados significativamente quando a amostra é diluída.

4.7. Estabilidade

O estudo da estabilidade permite testar situações prováveis de acontecer às amostras durante o seu armazenamento e manuseamento, tais como, alterações de temperatura.(53,54,74,75) Neste estudo, definiram-se condições específicas e períodos de tempo, (amostras processadas, curto prazo e ciclos de congelação e descongelação), para posterior avaliação de 3 concentrações distintas (10, 400 e 800ng/mL). Cada um dos ensaios foi realizado em triplicado.

4.7.1. Estabilidade das amostras processadas

No estudo da estabilidade das amostras processadas, estas foram submetidas a todo o procedimento de extração mencionado, armazenadas à temperatura ambiente e injetadas após 24h, simulando injeções devido a circunstâncias imprevistas (por exemplo, necessidade de armazenar amostras durante um fim de semana, mau funcionamento do instrumento).(53,54) Os CV obtidos foram inferiores a 10% e os valores de *BIAS* estão num intervalo de $\pm 13\%$ em comparação com aqueles obtidos com amostras extraídas e injetadas no mesmo dia, pelo que se pode afirmar que os compostos em estudo são estáveis à temperatura ambiente pelo menos 24 horas. (Tabela 10)

Tabela 10: Resultados da estabilidade das amostras processadas (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	BIAS (%)
COD	10	9,36 ± 0,62	6,27	-1,41
	400	389,58 ± 17,46	4,48	-2,61
	800	859,22 ± 20,21	2,35	7,40
MOR	10	9,49 ± 0,94	9,94	-5,10
	400	448,92 ± 12,86	2,87	12,23
	800	853,25 ± 51,51	6,04	6,66
6-MAM	10	10,60 ± 0,04	0,42	5,96
	400	355,19 ± 10,72	3,02	-11,20
	800	732,72 ± 58,44	7,98	-8,41

*Valores expressos como média ± desvio padrão (SD)

4.7.2. Estabilidade a curto prazo

No que diz respeito à estabilidade de curto prazo, as amostras foram previamente fortificadas e colocadas 24h à temperatura ambiente. Após esse período procedeu-se à extração e injeção das mesmas, sendo os valores de concentração obtidos comparados com os valores teóricos. Os CV obtidos foram inferiores a 13% para todos os níveis de concentração estudados e os valores de *BIAS* encontram-se dentro de um intervalo de ±11%, o que permite inferir que os compostos são estáveis à temperatura ambiente por pelo menos 24 horas. (Tabela 11)

Tabela 11: Resultados da estabilidade a curto prazo (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	BIAS (%)
COD	10	10,01 ± 1,26	12,59	0,11
	400	381,22 ± 30,58	8,02	-4,70
	800	765,98 ± 68,69	8,97	-4,25
MOR	10	9,69 ± 0,32	3,34	-3,17
	400	398,11 ± 50,52	12,9	-0,47
	800	856,79 ± 19,68	2,30	7,10
6-MAM	10	10,10 ± 1,25	12,37	0,95
	400	357,90 ± 24,82	6,93	-10,53
	800	778,93 ± 70,58	9,06	-2,3

*Valores expressos como média ± desvio padrão (SD)

4.7.3. Estabilidade a ciclos de congelação e descongelação

A estabilidade a ciclos de congelação e descongelação foi avaliada, pela congelação durante 24h das amostras após fortificação, seguida de descongelação e assim sucessivamente até completar 3 ciclos.(53) Findos os 3 ciclos de congelação e descongelação fez-se a adição do padrão interno e análise das amostras. Seguidamente à análise cromatográfica, os resultados foram comparados com os de amostras preparadas e analisadas no mesmo dia, tendo-se obtido CV inferiores a 14%, e valores de *BIAS* dentro de um intervalo de ±13%, o que permite afirmar que os analitos de interesse são estáveis a ciclos de congelação e descongelação. (Tabela 12)

Tabela 12: Resultados da estabilidade a ciclos de congelação e descongelação. (n=3)

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	BIAS (%)
COD	10	11,13 ± 0,18	1,64	11,25
	400	450,36 ± 9,33	2,07	12,59
	800	832,12 ± 62,66	7,53	4,01
MOR	10	10,16 ± 1,00	9,80	1,63
	400	351,60 ± 47,96	13,64	-12,10
	800	719,88 ± 47,95	6,66	-10,02
6-MAM	10	9,66 ± 0,63	6,57	-3,41
	400	420,95 ± 50,22	11,93	5,24
	800	838,84 ± 52,68	6,28	4,85

*Valores expressos como média ± desvio padrão (SD)

4.8. Aplicabilidade do método

O presente método foi aplicado a amostras de sangue reais para deteção e quantificação de COD, MOR e 6-MAM. Estas amostras foram recolhidas em âmbito hospitalar procedentes de indivíduos com suspeita de consumo de drogas de abuso e enviadas ao Laboratório de Fármaco-Toxicologia (UbiMedical, Covilhã) para proceder a sua análise. As amostras foram conservadas a -20°C até à sua análise. Cada uma das amostras foi analisada em duplicado. A título de exemplo, a Figura 11 representa o cromatograma de uma amostra autêntica (OPI432), que foi positiva para todos os compostos em estudo, onde as concentrações de analito encontradas foram de 20,91ng/mL para COD; 35,86ng/mL para MOR e 58,11ng/mL para 6-MAM.

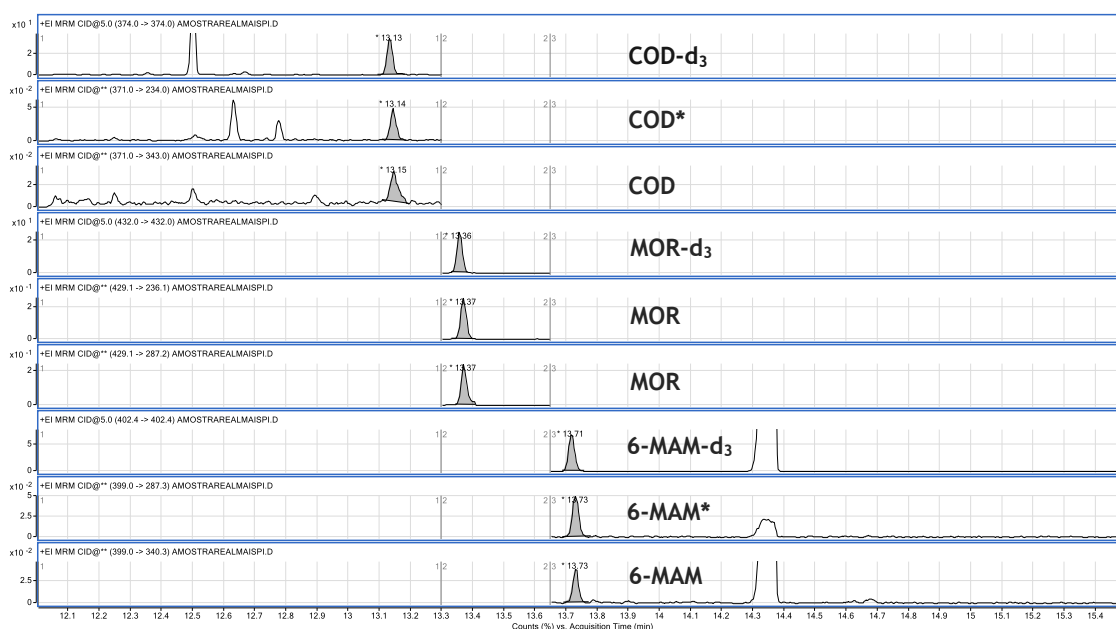


Figura 11: Cromatograma relativo à amostra real OPI432 (20,91ng/mL para a COD; 35,86ng/mL para a MOR e de 58,11ng/mL para a 6-MAM).

*Transição do ião quantificador.

5. Considerações finais

O método analítico desenvolvido combinando a MEPS com a GC-MS/MS, apresenta-se como sendo um método específico, sensível, de fácil e rápida execução na determinação e quantificação de COD, MOR e 6-MAM em amostras de sangue total.

Após otimização, apesar dos valores de eficiência da extração não serem elevados (6-23%), foi possível alcançar limites de detecção e quantificação baixos (5ng/mL) e com precisão e exatidão adequadas.

O método apresenta linearidade na faixa de concentração de 5-1000ng/mL, utilizando um pequeno volume de amostra de 250µL.

A aplicabilidade a amostras de sangue reais confirmou o sucesso e a vantagem do presente método no rastreamento de opiáceos, nomeadamente COD, MOR e 6-MAM, permitindo que este seja aplicado na rotina laboratorial quer em âmbito da Toxicologia Clínica como Forense.

É de realçar que se trata de um método pioneiro na detecção e quantificação de opiáceos em amostras de sangue, com recurso à MEPS e GC-MS/MS, uma vez que até a data não existe nenhum trabalho publicado na literatura científica.

Referências

1. Steven B. Karch. Karch's Pathology of Drug Abuse. 3rd ed. Vol. 95, Journal of the Royal Society of Medicine. Boca Raton: CRC Press; 2002. 263-4 p.
2. Duarte D. Uma breve história do ópio e dos opióides. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2005;55(1):135-46.
3. Julien R. Drogen und Psychopharmaka. 3th ed. Spektrum Akademischer Verlag; 1997. 253-273 p.
4. Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica [Internet]. 12th ed. Vol. 7. McGrawHill. Artmed. AMGH Editora Ltda.; 2012. 481-525 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=Oh7hZOWR4OQC&pgis=1>
5. Patrick G. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5 th ed. Oxford University Press; 2013. 632-658 p.
6. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA. 1993;90(12):5391-5393.
7. Nunes LM, Jólluskin G. O uso de drogas: breve análise histórica e social, Ciências humanas e sociais. [Internet]. [cited 2018 Sep 8]. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/61007124.pdf>
8. Poiares CA. Contribuição para uma análise histórica da droga. Vol. 5, Toxicodependências. 1999. p. 3-12.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report. Trends and Developments. 2018 [cited 2018 Sep 29]; Available from: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001ENN_PDF.pdf
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Portugal - Country Drug Report 2018 [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 29]. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8890/portugal-cdr-2018.pdf>
11. Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. British Journal of Anaesthesia. 2002;89(6):839-45.
12. Cooper J.R., Bloom F.E. Roth R.H. The biochemical basis of neuropharmacology. 8th ed. Oxford University Press; 2003.
13. Trescot, Andrea M. M, Datta, Sukdeb M, Lee, Marion M, Hansen, Hans M. Opioid Pharmacology. Pain Physician . 2008;1975(3):S133-53.
14. Infarmed. Farmacopeia Portuguesa 9.0. 2008. 2193-2195 p.
15. Skarke C, Lötsch J. Morphine metabolites: Clinical implications. Seminars in Anesthesia Perioperative Medicine and Pain. 2002;21(4):258-64.
16. Osswald W. Guimarães S. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. 4th ed. Porto Editora; 2005. 163-178 p.

17. Barroso M, Gallardo E, Vieira DN, Queiroz JA, López-Rivadulla M. Bioanalytical procedures and recent developments in the determination of opiates/opioids in human biological samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2011;400(6):1665-90.
18. Busse G. *Drugs, the straight facts: Morphine*. 1st. Chelsea House Publishers; 2006. 32-41 p.
19. Wittwer E, Kern SE. Role of Morphine ' s Metabolites in Analgesia : Concepts and Controversies. 2006;8(2):348-352.
20. Ferreira DT, Faccione M. Opiáceos , Opióides de ação analgésica e antagonistas - Opiate , Opioid analgesics and antagonists. *Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas*;2005. (26):125-36.
21. Joel SP, Mcdonald P, Currow D, Slevin ML. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronide metabolites after subcutaneous bolus injection and subcutaneous infusion of morphine. 2000;49(3):207-14.
22. Klemenc S. 4-Dimethylaminopyridine as a catalyst in heroin synthesis. 2002;129(3):194-9.
23. Pattison P, McIntosh S, Hemby SE. Differential regulation of accumbal dopamine transmission in rats following cocaine, heroin and speedball self-administration. *Journal of Neurochemistry*. 2012;112:138-46.
24. Meadway C, George S, Braithwaite R. A rapid GC-MS method for the determination of dihydrocodeine, codeine, norcodeine, morphine, normorphine and 6-MAM in urine. *Forensic Science International*. 2002;127(1-2):136-41.
25. Kamendulis M. Metabolism of Cocaine and Heroin Human Liver Carboxylesterases 1 Is Catalyzed by the Same. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996;279(2):713-717
26. Lötsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G, Frankfurt P, Goethe-universität KDJW. Drug Interactions with Patient-Controlled Analgesia. *Clinical Pharmacokinetics* 2001;41(1):31-57.
27. Mercadante S, and Arcuri E. Opioids and Renal Function. *The Journal of de Pain*. 2004;5(1):2-19.
28. Konstantinova S V., Normann PT, Arnestad M, Karinen R, Christophersen AS, Mørland J. Morphine to codeine concentration ratio in blood and urine as a marker of illicit heroin use in forensic autopsy samples. *Forensic Science International*. 2012;217(1-3):216-21.
29. Bulcão R, Garcia SC, Limberger RP, Baierle M, Arbo MD, Da Matta Chasin AA, et al. Designer drugs: Aspectos analíticos e biológicos. *Química Nova*. 2012;35(1):149-58.
30. Moeller MR, Steinmeyer S, Kraemer T. Determination of drugs of abuse in blood. *Journal of Chromatography B: Biomedical Applications*. 1998;713(1):91-109.
31. Mali N, Karpe M, Kadam V. A review on biological matrices and analytical methods used for determination of drug of abuse. *Journal of Applied Pharmaceutical*. 2011;1(06):58-65.
32. Harris DC. *Quantitative Chemical Analysis*. 8th.W.H. Freeman and Company.New York;

- 2010.
33. Gallardo E, Costa S, Barroso M. A microextração em fase sólida como técnica de preparação de amostras em química analítica e toxicologia : Teoria e aplicações - Solid-phase microextraction as a sample preparation technique in analytical chemistry. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias de Saúde*. 2009;1(6):105-24.
 34. Spietelun A, Marcinkowski Ł, Namieśnik J. Recent developments and future trends in solid phase microextraction techniques towards green analytical chemistry. *Journal of Chromatography A*. 2013;1321:1-13.
 35. Barroso M, Moreno I, Fonseca B, Queiroz JA GE. Role of microextraction sampling procedures in forensic toxicology. *Bioanalysis*. 2012;4(14):1805-26.
 36. Nováková L, Vlčková H. A review of current trends and advances in modern bio-analytical methods: Chromatography and sample preparation. *Analytica Chimica Acta*. 2009;656(1-2):8-35.
 37. Oppolzer D, Moreno I, da Fonseca B, Passarinha L, Barroso M, Costa S, et al. Analytical approach to determine biogenic amines in urine using microextraction in packed syringe and liquid chromatography coupled to electrochemical detection. *Biomedical Chromatography*. 2013;27(5):608-14.
 38. Moein MM, Said R, Abdel-Rehim M. Microextraction by packed sorbent. *Bioanalysis*. 2015;7(17):2155-61.
 39. Hoffmann E De, Stroobant V. *Mass Spectrometry - Principles and Applications*. 3th ed, *Mass spectrometry reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. 2007. 945-61 p.
 40. Abdel-Rehim M. Recent advances in microextraction by packed sorbent for bioanalysis. *Journal of Chromatography A*. 2010;1217(16):2569-80.
 41. Mandrioli R, Mercolini L, Lateana D, Boncompagni G, Raggi MA. Analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma, urine and saliva by MEPS-LC-UV. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2011;879(2):167-73.
 42. Said R, Pohanka A, Andersson M, Beck O, Abdel-Rehim M. Determination of remifentanil in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry utilizing micro extraction in packed syringe (MEPS) as sample preparation. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2011;879(11-12):815-8.
 43. Somaini L, Saracino MA, Marcheselli C, Zanchini S, Gerra G, Raggi MA. Combined liquid chromatography-coulometric detection and microextraction by packed sorbent for the plasma analysis of long acting opioids in heroin addicted patients. *Analytica Chimica Acta*. 2011;702(2):280-7.
 44. Moreno I, da Fonseca BM, Barroso M, Costa S, Queiroz JA, Gallardo E. Determination of piperazine-type stimulants in human urine by means of microextraction in packed sorbent and high performance liquid chromatography-diode array detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012;61:93-9.

45. Rosado T, Gonçalves A, Margalho C, Barroso M, Gallardo E. Rapid analysis of cocaine and metabolites in urine using microextraction in packed sorbent and GC/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* [Internet]. 2017;409(8):2051-63.
46. Microextraction by packed sorbent (MEPS) | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2018 Oct 1]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Microextraction-by-packed-sorbent-MEPS-in-which-the-process-is-fully-automated_fig3_282777610
47. Covaci A, Voorspoels S, Harrad S. *Comprehensive analytical chemistry*. 1 st ed. Elsevier. 2008.
48. Skoog, Douglas A., West, Donald M., Holler, F. James, Crouch SR. *Fundamentals of Analytical Chemistry*. 8th ed. Fort Worth: Saunders College Publishing; 2004.
49. Wille SMR, Peters FT, Di V, Nele F. Practical aspects concerning validation and quality control for forensic and clinical bioanalytical quantitative methods. 2011;279-92.
50. F Kitson, B Larsen CM. *Gas Chromatography and Mass Spectrometry: A practical guide* by Zelda Penton. 1st ed. 1996.
51. Sigma-Aldrich. *Derivatization Reagents: Selective Response & Detection* [Internet]. [cited 2018 Aug 4]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/migrationresource4/Derivatization Rgts brochure.pdf>
52. Figueirinha D. *Deteção de opiáceos em sangue post-mortem por cromatografia líquida de alta eficiência com deteção eletroquímica usando microextração em seringa empacotada.*[Dissertação de Mestrado]. Universidade da Beira Interior. 2014;
53. Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. *Journal of Analytical Toxicology* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2018 Sep 30];37(7):452-74. Available from: <https://academic.oup.com/jat/article-lookup/doi/10.1093/jat/bkt054>
54. Food and Drug Administration (FDA). *Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry*. US Department of Health and Human Services [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 2]; Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf>
55. Peters FT, Drummer OH, Musshoff F. Validation of new methods. *Forensic Science International*. 2007;165(2-3):216-24.
56. World Anti-Doping Agency. *Identification Criteria for Qualitative Assays Incorporating Column Chromatography and Mass Spectrometry* [Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 27]. Available from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_TD2010IDCRv1.0_Identification Criteria for Qualitative Assays_May 08 2010_EN.doc.pdf
57. Goncalves AFP, Neng NR, Mestre AS, Carvalho AP, Nogueira JMF. Development of a Powdered Activated Carbon in Bar Adsorptive Micro-Extraction for the Analysis of

- Morphine and Codeine in Human Urine. *Journal of Chromatographic Science*. 2012;50(7):574-81.
58. Yazdi AS, Es'haghi Z. Surfactant enhanced liquid-phase microextraction of basic drugs of abuse in hair combined with high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*. 2005;1094(1-2):1-8.
 59. Li B, Petersen NJ, Payán MDR, Hansen SH, Pedersen-Bjergaard S. Design and implementation of an automated liquid-phase microextraction-chip system coupled on-line with high performance liquid chromatography. *Talanta*. 2014;120:224-9.
 60. Djozan D, Baheri T. Preparation and evaluation of solid-phase microextraction fibers based on monolithic molecularly imprinted polymers for selective extraction of diacetylmorphine and analogous compounds. *Journal of Chromatography A*. 2007;1166(1-2):16-23.
 61. Candish E, Gooley A, Wirth H-J, Dawes PA, Shellie RA, Hilder EF. A simplified approach to direct SPE-MS. *Journal of Separation Science*. 2012;35(18):2399-406.
 62. Wei F, Zhang M, Feng YQ. Application of poly(methacrylic acid-ethylene glycol dimethacrylate) monolith microextraction coupled with capillary zone electrophoresis to the determination of opiates in human urine. *Electrophoresis*. 2006;27(10):1939-48.
 63. Aleksa K, Walasek P, Fulga N, Kapur B, Gareri J, Koren G. Simultaneous detection of seventeen drugs of abuse and metabolites in hair using solid phase micro extraction (SPME) with GC/MS. *Forensic Science International*. 2012;218(1-3):31-6.
 64. Moller M, Aleksa K, Walasek P, Karaskov T, Koren G. Solid-phase microextraction for the detection of codeine, morphine and 6-monoacetylmorphine in human hair by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Science International*. 2010;196(1-3):64-9.
 65. Shamsipur Mojtaba M, Fattahi N. Extraction and determination of opium alkaloids in urine samples using dispersive liquid-liquid microextraction followed by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2011;879(28):2978-83.
 66. Ahmadi-Jouibari T, Fattahi N, Shamsipur M, Pirsahab M. Dispersive liquid-liquid microextraction followed by high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection to determination of opium alkaloids in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013;85:14-20.
 67. Al-asmari A, Anderson RA, Kidd S, Thomson AH. Method for the Quantification of Diamorphine and its Metabolites in Pediatric Plasma Samples by Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry *. 2010;34(May):177-95.
 68. Zhang Z, Zhang C, Su X, Ma M, Chen B, Yao S. Carrier-mediated liquid phase microextraction coupled with high performance liquid chromatography for determination of illicit drugs in human urine. *Analytica Chimica Acta*. 2008;621(2):185-92.
 69. Dowling G, Regan L. A new mixed mode solid phase extraction strategy for opioids,

- cocaines, amphetamines and adulterants in human blood with hybrid liquid chromatography tandem mass spectrometry detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011;54(5):1136-45.
70. Barroso M, Dias M, Vieira DN, López-Rivadulla M, Queiroz JA. Simultaneous quantitation of morphine, 6-acetylmorphine, codeine, 6-acetylcodeine and tramadol in hair using mixed-mode solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010;396(8):3059-69.
 71. Fernández P, Regenjo M, Bermejo AM, Fernández AM, Lorenzo RA, Carro AM. Analysis of drugs of abuse in human plasma by dispersive liquid-liquid microextraction and high-performance liquid chromatography. *Journal of Applied Toxicology*. 2015;35(4):418-25.
 72. Santos V, López KJV, Santos LM, Yonamine M, Carmona MJC, Santos SRCJ. Determining Plasma Morphine Levels Using Gc-Ms After Solid Phase Extraction to Monitor Drug Levels in the Postoperative Period. *Clinics Sao Paulo Brazil*. 2008;63(3):307-14.
 73. Christoffersen DJ, Brasch-Andersen C, Thomsen JL, Worm-Leonhard M, Damkier P, Brøsen K. Quantification of morphine, morphine 6-glucuronide, buprenorphine, and the enantiomers of methadone by enantioselective mass spectrometric chromatography in whole blood. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*. 2015;11(2):193-201.
 74. Cassiano NM, Barreiro JC, Martins LRR, Oliveira RV, Cass QB. Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas moléculas em matrizes biológicas. *Química Nova*. 2009;32(4):1021-30.
 75. Peters FT, Maurer HH. Bioanalytical method validation and its implications for forensic and clinical toxicology - A review. *Accreditation and Quality Assurance*. 2002;7(11):441-9.
 76. Kelley M, DeSilva B. Key elements of bioanalytical method validation for macromolecules. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*. 2007;9(2):E156-63.

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

Em Portugal, desde 1449 que existem farmacêuticos, conhecidos na altura por boticários. Desde essa época que a profissão farmacêutica tem sofrido alterações, passando cada vez mais a função do farmacêutico a centrar-se no cidadão. A farmácia comunitária (FC) presta diversos serviços à comunidade, sendo a primeira linha de cuidados de saúde de muitos doentes que recorrem primeiramente à FC, quando verificam alguma alteração no seu estado fisiológico. Assim, é reforçada a relação de proximidade existente entre o doente e o farmacêutico, sendo este promotor do seu bem-estar. O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde capaz de intervir na gestão e otimização da terapêutica, administração de medicamentos, revisão da medicação, promoção da utilização de medicamentos genéricos, determinação de parâmetros bioquímicos, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de várias doenças, promoção de estilos de vida saudáveis e autocuidado, bem como, na promoção da adesão à terapêutica. A grande diferença entre o farmacêutico e os outros profissionais de saúde é o conhecimento sobre o medicamento. Sendo o farmacêutico o último profissional de saúde a ter contacto com o doente antes da administração de um medicamento, é facilmente reconhecida a extrema importância da sua intervenção na promoção do uso responsável e racional do medicamento. Conduzindo, assim a uma minimização dos riscos e, conseqüente, redução da morbi - mortalidade associadas à medicação.(1)

Este relatório descreve os conhecimentos adquiridos por mim durante o estágio curricular que decorreu entre 22 de janeiro e 6 de abril de 2018 na Farmácia Costa (FCO), em Belmonte, sob orientação da diretora técnica Dr^a Ana Sofia Correia de Paiva Martins.

2. Grupo de Farmácias Holon

O Grupo Holon consiste numa rede que engloba já 393 farmácias a nível nacional que apresentam a mesma marca, imagem e os mesmos objetivos. Estas farmácias exibem um largo espectro de serviços para a comunidade, como consultas de nutrição, consultas de podologia e pé diabético, preparação individual da medicação, bem como formações dadas em escolas.

Para além da grande diversidade de serviços, as farmácias Holon distinguem-se pelo aconselhamento prestado aos utentes, existindo para tal protocolos de aconselhamento sobre as mais diversas patologias, como a xeroftalmia, psoríase, pediculose, entre outras, que podem ser tratadas ou aliviadas com recurso a medicamentos de venda livre.(2)

A FCO é uma das farmácias que integram este grupo. Apesar de muitos serviços apresentados, a FCO apenas realiza alguns, dos quais se destacam, consultas de nutrição, podologia e pé diabético.

Durante o meu estágio tive acesso aos protocolos de aconselhamento desde início, os quais me ajudaram muito a focar os aspetos importantes a transmitir ao utente durante o atendimento.

3. Caracterização Geral da Farmácia

3.1. Localização e exterior

A FCO situa-se junto à Câmara Municipal de Belmonte sendo a única existente nesta localidade. Permanece aberta todos os dias da semana, com horários distintos, ou seja, de segunda a sexta-feira das 9h-13h e das 14h-20h, ao sábado das 9h-14h e aos domingos das 9h-13h, cumprindo assim o período mínimo de funcionamento semanal das 44h como é referido pelo ponto 1 do artigo 2º da Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro.(3)

Na caracterização exterior da farmácia, destaca-se a identificação com a cruz verde representativa das farmácias, o nome da farmácia em letras bem visíveis, bem como a presença de uma placa onde estão indicados o horário de funcionamento e o nome da diretora técnica, tal como é referido no Artigo n.º 28 do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto.(4)

3.2. Divisões funcionais da farmácia e equipamento

As farmácias devem respeitar um conjunto de normas no que respeita às áreas e as divisões obrigatórias, tal como é referido no artigo 2º da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho.(5) Desta forma, devem apresentar sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado para prestação de serviços. Para além destas divisões as farmácias podem ainda dispor de gabinete da direção técnica, zona de recolhimento ou quarto e área técnica de informática e economato.(5)

A FCO na área de atendimento possui quatro balcões destinados ao atendimento, equipados cada um com computador, caixa registadora, leitor ótico e terminal multibanco. Nesta área podem encontrar-se diversos produtos de venda livre que se encontram organizados por secções, dermocosmética e cuidados capilares, higiene oral, alimentação infantil e cuidados para os bebés. Atrás do balcão e de forma visível para os utentes encontram-se medicamentos

não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos e medicamentos de uso sazonal. Por outro lado, os produtos destinados à diabetes, determinadas pomadas, chás, emplastros, adesivos e preservativos encontram-se em gavetas também por detrás dos balcões. Ainda na área de atendimento, existem umas cadeiras onde os utentes podem descansar até chegar a sua vez e um equipamento para a medição da pressão arterial, altura, peso e índice de massa corporal (IMC).

Com acesso para a área de atendimento está um gabinete de atendimento personalizado. É nesse gabinete que são realizados os testes de glicémia, colesterol, triglicéridos, bem como as consultas de nutrição, podologia e pé diabético.

A FCO possui um robô, *StockLight*, no qual se encontram os medicamentos com mais rotação, maioritariamente, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), permitindo assim um atendimento mais rápido e personalizado. Este equipamento encontra-se numa área que está repartida por uma zona de armazenamento, constituída por gavetas e armários onde os medicamentos se encontram distribuídos por ordem alfabética e forma farmacêutica; uma zona de receção de encomendas, equipada com um computador e uma bancada; e uma zona de laboratório, com uma bancada, lavatório e balança limpos e, armários com o material e reagentes obrigatórios, de acordo com a Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro.(5) Nesta área a temperatura é controlada para se manter inferior 25°C e está presente um frigorífico para armazenar os produtos termolábeis a uma temperatura entre os 2°C e 8°C.

Neste piso está também situado o gabinete da direção técnica, e as instalações sanitárias.

No piso inferior situa-se o armazém constituído por armários com prateleiras onde se encontram os medicamentos, dispositivos médicos e os demais produtos em maior quantidade. Ai os produtos estão divididos em duas zonas, uma destinada aos produtos que se encontram no robô e outra para os restantes. Neste mesmo espaço, está uma pequena zona de copa.

Adicionalmente, a farmácia encontra-se equipada com o material necessário a situações de urgência, incluindo extintores e câmaras de vigilância.(6)

No primeiro dia de estágio as várias áreas da farmácia foram-me apresentadas pela Diretora técnica.

3.3. Recursos Humanos

O quadro de pessoal da FCO é composto pela diretora técnica Dr^a Ana Sofia Martins, pela farmacêutica substituta Dr^a Inês Pires, pela técnica de farmácia Ana Monteiro, pelo técnico de farmácia Albino Gaspar, pelo técnico de farmácia Bruno Silva e pela técnica auxiliar de farmácia Ana Lucas, cumprindo assim com o disposto no artigo 23º do Decreto-Lei

n.º 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.(7) Todos estes profissionais de saúde desempenham as suas funções com rigor formando uma equipa dinâmica, empenhada e muito trabalhadora.

Cabe à diretora técnica, Drª Ana Sofia, ou à farmacêutica substituta, Drª Inês Pires, assumir a responsabilidade dos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos, promovendo desta forma o seu uso racional; assegurar que MSRM só são dispensados sem receita em casos devidamente justificados; garantir que os medicamentos e os outros produtos são dispensados em bom estado; garantir que a farmácia se encontra com boa higiene e segurança e que dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar que o pessoal trabalhador mantenha o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica, tal como é referido no artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, nos pontos 1 alínea e) e 2.(7)

Para além das funções mencionadas anteriormente, os farmacêuticos como especialistas do medicamento têm um papel extremamente importante na promoção da correta utilização do medicamento, focando-se na saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral. Assim, um farmacêutico tem de estar ao dispor do utente para qualquer esclarecimento acerca do uso de determinado medicamento, certificar-se que o doente recebe o medicamento correto, prestar aconselhamento sobre o uso racional, monitorizar a terapêutica, bem como realizar outras ações integradas nos cuidados farmacêuticos. Em todas as funções e serviços prestados o farmacêutico deve garantir a máxima qualidade destes, agindo de acordo com as boas práticas de farmácia comunitária.

Adicionalmente, é também da competência do farmacêutico o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, a cedência de medicamentos, controlo do receituário e faturação, gestão de encomendas, preparação de manipulados, contacto com outros profissionais de saúde, entre outros.

A técnica auxiliar de farmácia, Ana Lucas, tem como função principal o rececionamento de encomendas, a confirmação das encomendas diárias elaboradas pelo *Sifarma 2000* e arrumação dos medicamentos. Os técnicos auxiliares de farmácia para além destas funções podem também estar no atendimento ao público.

O técnico Bruno, é o responsável pela verificação dos prazos de validade, devolução dos produtos cuja validade expirou e pela atualização dos prazos de validade no sistema informático. Além disto, dispõe de autonomia para estar no atendimento ao público e ajudar na arrumação dos medicamentos.

O Srº Albino, também técnico de farmácia, passa grande parte do seu tempo no atendimento ao público e distribui muitos dos medicamentos para instituições de aldeias perto da FCO. É também sua função, a organização no final de cada mês das receitas materializadas que ainda vão surgindo na farmácia.

A técnica de farmácia, Ana Monteirinho, ajuda na arrumação dos medicamentos, no carregamento do *Stocklight* e das gavetas.

Por fim, mas não menos importante, a auxiliar de limpeza, a Dona Tina, é a pessoa responsável por manter as instalações da farmácia em excelentes condições de higiene e limpeza.

A equipa é constituída por pessoas de diferentes idades, com diferentes experiências o que me proporcionou uma aprendizagem mais abrangente. Logo no primeiro dia de estágio, fui apresentada, pela Drª Sofia, aos vários elementos da equipa e durante todo o estágio fui acompanhando as funções desempenhadas por cada um.

3.4. Recursos informáticos e Documentação Científica

A FCO tem presente em todos os seus computadores o *Sifarma 2000* como sistema informático, acesso à internet, um sistema de leitura ótica e ligação à impressora e ao *Stocklight*. O computador da área da receção de encomendas para além dos equipamentos atrás mencionados, tem também ligada uma impressora de códigos de barras.

O *software*, *Sifarma 2000*, apresenta inúmeras funcionalidades e vantagens imprescindíveis para um ótimo funcionamento da farmácia e atendimento ao público. De entre as funcionalidades destacam-se o atendimento, gestão de encomendas, receção de encomendas e a gestão de utentes e produtos. Adicionalmente, permite uma gestão de *stocks*, criação de encomendas diárias com base no *stock* máximo e mínimo, controlo de prazos de validade, vendas, faturação, bem como a consulta de informação científica acerca dos medicamentos e produtos de saúde.

No separador do atendimento é possível diferenciar a dispensa de produtos de venda livre sem participação dos MSRM com ou sem participação e, também realizar vendas suspensas, ou seja, a cedência de um MSRM sem estarmos na presença de uma receita médica. Nestes casos, o utente tem a responsabilidade de posteriormente se dirigir à farmácia com a nova receita, para regularizar esta venda e ser reembolsado com o valor da participação. No ato do atendimento o *Sifarma* disponibiliza muita informação sobre os medicamentos e produtos dispensados, tais como posologia, efeitos secundários, contra-indicações, precauções, composição e interações medicamentosas.

Para aceder ao sistema informático cada operador possui um código pessoal e uma senha.

Quanto à documentação científica, a FCO tem no gabinete da Diretora técnica para consulta o Prontuário Terapêutico, Formulário Galénico Português, Manual das Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, Farmacopeia Portuguesa, *Simposium* Terapêutico e todos os documentos relativos a notas de devoluções, preparação de manipulados, controlo de estupefacientes e psicotrópicos e duplicados de faturas dos armazenistas correspondentes aos 5 anos atrás.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na farmácia comunitária existe uma grande variedade de produtos que podem ser cedidos ao público. De acordo com a legislação em vigor, artigo 33º do Decreto-Lei n.º 370/2007, de 31 de agosto alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias podem dispor para venda ao público: medicamentos; substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários; medicamentos e produtos homeopáticos; produtos naturais; dispositivos médicos; suplementos alimentares e produtos de alimentação especial; produtos fitofarmacêuticos; produtos cosméticos e de higiene corporal; artigos de puericultura e produtos de conforto.(7)

Durante o meu período de estágio na FCO, tive a oportunidade de ter contacto com grande parte destes produtos e aprofundar o meu conhecimento através da leitura dos folhetos informativos, de outras fontes de informação disponíveis na farmácia e, também pelas explicações dadas pela Dr^a Sofia, Dr^a Inês e restante equipa.

4.1. Definição de conceitos

Devido à grande diversidade de produtos existentes numa farmácia, é importante ter noção das especificidades de cada um para os poder distinguir e exercer um bom aconselhamento no ato de dispensa ao público. Assim sendo,

- Medicamento: é “toda toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”(8);
- Medicamento genérico: é um “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”(8);
- Psicotrópicos e estupefacientes: são “substâncias com muitos benefícios terapêuticos, mas em contrapartida apresentam alguns riscos, podendo induzir habituação e até

mesmo dependência física e psíquica, daí ser fundamental toda a legislação referente ao regime jurídico do tráfico e consumo destas substâncias , bem como, a sua utilização ser em âmbito clínico e de acordo com indicações médicas(9,10). Estas substâncias atuam diretamente sobre o sistema nervoso central como depressores ou estimulantes, apresentando inúmeras aplicabilidades terapêuticas.” São exemplos a sua utilização como analgésicos, antitússicos, ou ainda em doenças psiquiátricas e oncológicas(9).

- Preparado oficial: é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”(8);
- Fórmula magistral: é “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”(8);
- Medicamento homeopático: é um “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios”(8);
- Produtos fitoterapêuticos: são “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”(8);
- Produtos para alimentação especial e dietéticos: são “géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas”(11);
- Produto cosmético: é “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”(12);
- Dispositivo médico: é um termo que engloba um grande conjunto de produtos. São utilizados para fins semelhantes aos dos medicamentos, como “prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença”. Contudo, distinguem-se dos medicamentos porque atingem

esses fins a partir de “mecanismos que não são ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas”(13);

- Medicamento veterinário: é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”(14);

4.2. Sistemas de classificação mais usados em Farmácia Comunitária

Em FC os sistemas de classificação mais utilizados são a classificação ATC, a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica.

A classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) divide as substâncias em diferentes grupos e subgrupos de acordo com o órgão ou sistema no qual atuam e com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Este sistema de classificação é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).(15)

A classificação farmacoterapêutica divide as substâncias de acordo com as suas indicações terapêuticas, ou seja, segundo o local onde exercem o seu efeito. Assim sendo, esta classificação é considerada uma aproximação da classificação usada em Portugal à classificação ATC da OMS.(16)

Por fim, a classificação por forma farmacêutica divide as substâncias de acordo com a sua forma farmacêutica, isto é, o estado final que apresentam as substâncias ativas ou excipientes depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, de modo a facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado(8).

4.3. Localização dos diferentes medicamentos e produtos de saúde nas instalações da Farmácia

Na FC para se localizar um medicamento ou produto de saúde, podemos caso saibamos, dirigirmo-nos simplesmente ao seu local de armazenamento. Por outro lado, caso tenhamos dúvidas de onde se encontra armazenado determinado produto, podemos recorrer ao sistema informático. O *Sifarma* fornece informação muito detalhada sobre os medicamentos e produtos de saúde, tal como o local de armazenamento, a quantidade em *stock*, o prazo de validade, entre outros.

Principalmente no início do estágio, esta informação dada pelo sistema informático revelou-se bastante importante quer para colocar as embalagens dos produtos e medicamentos no devido lugar, quer para localizar mais rapidamente os produtos nos primeiros tempos que estive ao balcão.

5. Aprovisionamento e Armazenamento

Foi nesta área que passei as primeiras semanas do meu estágio. Percebi a importância de manter os *stocks*, de realizar uma correta receção das encomendas e de controlar os prazos de validade. A atividade diária de armazenamento permitiu-me correlacionar os nomes comerciais aos princípios ativos e respetiva ação do medicamento no organismo.

5.1. Critérios de seleção de um fornecedor/armazenista

A seleção de um fornecedor tem em conta diversos fatores, entre eles, a qualidade dos serviços e as facilidades de pagamento, os descontos, as condições de entrega, a disponibilidade dos produtos e as condições de devolução. A FCO tem como fornecedores principais das encomendas diárias a OCP Portugal (OCP), a Cooprofar e a Udifar, recorrendo também com menor frequência à Plural e à Alliance Healthcare.

Para além dos distribuidores grossistas, as farmácias podem adquirir medicamentos por compra direta, ou seja, diretamente a laboratórios desde que autorizados pelo INFARMED.(7)

5.2. Critérios de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde

Para a aquisição dos diversos medicamentos é importante ter em conta as respetivas necessidades diárias e rotatividade, bem como, a sazonalidade, uma vez que, dependendo da altura do ano haverá maior ou menor rotatividade de certos medicamentos. São exemplos os protetores solares, xaropes e antigripais.

5.3. Elaboração de encomendas

Logo na primeira semana de estágio ao estar nesta área da farmácia, dei-me conta da existência de diversos tipos de encomenda, entre eles as encomendas diárias, encomendas diretas ao laboratório, encomendas instantâneas, encomendas por via verde e pedidos por telefone.

As encomendas diárias são realizadas tendo por base o *stock* mínimo e máximo dos produtos com recurso ao sistema informático *Sifarma 2000*, impedindo assim a rutura de *stocks*. A encomenda que o sistema informático faz é posteriormente analisada podendo ser ou não alterada tendo em conta as necessidades da farmácia. Por fim, o pedido de encomenda é enviado ao fornecedor através do *Sifarma 2000*.

As encomendas instantâneas são encomendas que respondem de forma rápida à dispensa de medicamentos mais urgentes, ou seja, quando um utente necessita de um medicamento que não existe na farmácia no momento que foi solicitado.

As encomendas diretas ao laboratório realizam-se quando são necessárias grandes quantidades de produtos, usufruindo a farmácia de mais descontos e melhores condições de pagamento.

As encomendas “Via Verde do Medicamento” destinam-se a medicamentos que estão esgotados e que pertencem a este projeto.

Por fim, os pedidos por telefone destinam-se a medicamentos que não se encontram na farmácia e são solicitados por um utente, ou também para a encomenda de medicamentos que se encontram muitas vezes esgotados ou raqueados.

5.4. Receção de encomendas

Nas primeiras semanas tive oportunidade de rececionar várias encomendas.

À farmácia os medicamentos e produtos de saúde são entregues em caixas, também chamadas de banheiras, cuja cor difere consoante o fornecedor. Caixas verdes, (com formatos distintos), pertencem à OCP e à Alliance Healthcare, caixas amarelas à Udifar, caixas azuis à Coopfar e caixas cinzentas à Plural. No caso de produtos destinados a serem acondicionados no frigorífico as caixas são térmicas, têm cor distinta das restantes ou estão assinaladas com um aviso indicativo de “Produtos Refrigerados”, sendo caixas azuis quando pertencem à OCP. A acompanhar as caixas seguem as respetivas faturas com ou sem duplicados.

Quando as encomendas incluem produtos considerados psicotrópicos, estupefacientes ou benzodiazepinas, para além das faturas é obrigatório ser enviado também um documento de requisição, em duplicado, destes produtos. Estes documentos são posteriormente, assinados e carimbados pela diretora técnica, sendo o duplicado devolvido ao fornecedor e o original guardado na farmácia durante 3 anos.

Primeiramente, procede-se à abertura das caixas de uma determinada encomenda e organizam-se as respetivas faturas. No caso de as faturas não trazerem os duplicados, fotocopiam-se. Se temos a presença de medicamentos termolábeis a sua entrada no sistema deve ser a mais rápida possível ou então devem ser armazenados no frio até serem rececionados. No sistema informático, o *Sifarma 2000*, seleciona-se a encomenda a rececionar e em seguida, introduz-se o número da fatura e o valor monetário nela presente.

Em seguida, procede-se à leitura ótica dos produtos, comparando os prazos de validade e o preço inserido na cartonagem (PIC) com os que constam no sistema informático. Quando o PIC

não era igual ao apresentado no *Sifarma* e não existisse *stock* de determinado produto, trocava-se logo no programa após confirmação do último preço aprovado. Caso existisse *stock*, colocava-se uma etiqueta e um elástico na embalagem do produto com o preço de venda ao público (PVP) descrito na mesma. No que respeita os prazos de validade, estes eram alterados no programa se não existisse *stock*, se existisse alterava-se só em caso de o prazo de validade do produto rececionado ser inferior à apresentada no sistema informático, ficando sempre registada a data de validade mais curta.

Os produtos à medida que vão sendo registados são separados, os do *Stocklight*, os das gavetas e os que são etiquetados pela farmácia.

Durante o rececionamento das diversas encomendas, é importante garantir que os produtos que foram enviados pelos fornecedores se encontram em condições de qualidade e segurança adequadas, como as condições das embalagens e a ausência de derrames.(6)

Por fim, após leitura ótica de todos os medicamentos são conferidos e corrigidos os Preços de venda à Farmácia (PVF) e verificadas as quantidades de embalagens rececionadas. Se posto isto, o total faturado corresponder, ou se aproximar muito do valor presente na fatura, aparecendo no *Sifarma* com cor verde, dá-se por terminada a receção da encomenda.

Quando se trata de determinadas encomendas criadas por telefone ou instantâneas que não apareçam no menu “Receção de Encomendas”, é necessário criar uma encomenda manual acedendo ao separador “Gestão de Encomendas” no *Sifarma 2000*. Nesse menu, são colocados o fornecedor e o Código Nacional do Produto (CNP) de cada produto que vem na encomenda, bem como, as quantidades enviadas. A proposta de encomenda é enviada para o sistema internamente, colocando ativa a opção “Papel” e depois é rececionada como se se tratasse de uma encomenda diária.

5.5. Estabelecimento de Preços e Etiquetagem

Existem alguns produtos que já têm um preço de venda ao público (PVP) fixado por decreto-lei, é o caso de alguns dos MNSRM e dos MSRM participados. Tal como é referido no artigo 103º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o PVP encontra-se estabelecido e vem impresso na embalagem do produto em questão.(17)

Os produtos cujo preço é marcado pela farmácia, correspondem entre outros aos medicamentos não participados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS). O PVP é atribuído tomando em consideração o PVF, a margem de lucro e o tipo de produto. Quando se trata de produtos Holon ou com desconto Holon, existe uma listagem com preços recomendados os quais devem ser adotados pelas farmácias pertencentes a este grupo.

5.6. Devoluções

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar algumas notas de devolução.

A necessidade de fazer uma devolução pode dever-se a diversas razões, tais como, produtos que estejam fora ou prestes a ultrapassar o prazo de validade, produtos danificados, pedidos por engano, preços incorretos, produtos virem em quantidades superiores às encomendadas ou quando determinado produto tem de ser retirado do mercado pelo INFARMED ou titular da autorização de introdução no mercado (AIM).

Para proceder à devolução recorre-se ao *Sifarma 2000* em “Gestão de Devoluções”, na secção das Encomendas. Posteriormente, seleciona-se o fornecedor de onde foi enviado o produto em causa e inicia-se a nota de devolução onde deve constar o CNP, a quantidade do mesmo a ser devolvida, o motivo pelo qual é devolvido e ainda o número da fatura. Em seguida, são impressas três vias da nota de devolução, duas das quais (original e duplicado) são enviadas conjuntamente com o produto e outra (triplicado) fica arquivada na farmácia por pelo menos cinco anos.

Existem três formas diferentes de regularização das devoluções: nota de crédito, envio de um novo produto ou envio de mesmo produto, caso a devolução não tenha sido aceite, sendo este reintroduzido no *stock* se estiver em conformidade ou então é dado como quebra. Esta regularização é também efetuada recorrendo ao sistema informático, selecionando para efeito a nota de devolução em causa, introduzindo o número da guia, selecionando o nome do produto e o modo de regularização.

5.7. Armazenamento

Após o rececionamento das encomendas segue-se o armazenamento dos produtos. Desde o primeiro dia de estágio que uma das tarefas por mim desempenhadas era arrumar os medicamentos nos devidos lugares. Esta tarefa permitiu que associasse os nomes comerciais aos princípios ativos e à ação de cada substância no organismo, uma vez que tinha um contacto mais próximo com as embalagens e os folhetos informativos dos diversos medicamentos. A arrumação dos diversos produtos deve seguir duas premissas, *First-Expire/First-Out* e *First-In/First-Out*, dito por outras palavras produtos com os prazos de validade mais curtos ou quando apresentam o mesmo prazo, mas estão há mais tempo na farmácia, devem ser os primeiros a ser dispensados e daí serem colocados à frente ou por cima dos restantes.

Os medicamentos/produtos estavam ordenados por ordem alfabética e encontravam-se separados por forma farmacêutica, ou seja, lugares distintos para produtos distintos como os suplementos alimentares, as ampolas, as gotas nasais e colírios, os xaropes, os sistemas transdérmicos, os supositórios, os vaginais, os cremes e pomadas, os de uso externo, os produtos de dietética, os destinados a ortopedia, as saquetas e os produtos de veterinária.

Os MSRM são armazenados em sítios nos quais as pessoas não têm livre acesso, ou seja, fora da área de atendimento, em gavetas, armários com porta como o caso dos psicotrópicos, no frigorífico e também no robô. O *Stocklight* é um sistema automatizado no qual estão armazenados os medicamentos que têm mais saída na FCO. Para além de armazenar os produtos permite também o controlo dos *stocks* dos medicamentos presentes e também o controlo dos respetivos prazos de validade.

Por outro lado, alguns MNSRM encontram-se expostos ao público, bem como os produtos com rotatividade sazonal e com promoções para que se tornem mais apelativos.

Além disso, os medicamentos/produtos que foram encomendados e já se encontram reservados são guardados numa gaveta à parte juntando um papel com a indicação do nome do utente.

5.7.1. Controlo de prazos de validade

Na FCO os prazos de validade são conferidos pelo técnico Bruno que verifica todos os medicamentos/produtos presentes na farmácia e armazém. Nos casos em que o prazo de validade está muito perto de terminar ou já terminou estes produtos são colocados numa bancada à parte para, posteriormente se proceder à devolução ou registo de quebra quando o fornecedor não aceita a devolução.

Após esta verificação, o Senhor Bruno atualiza os prazos de validade no *Sifarma 2000* e executa as respetivas devoluções.

5.7.2. Controlo de temperatura e humidade

Para o correto armazenamento é muito importante periodicamente efetuar-se o controlo e registo da temperatura e da humidade, pois só desta forma podemos garantir o bom estado dos medicamentos.(18)

Para efetuar este controlo existem aparelhos próprios, os termohigrómetros, que devem ser colocados nas zonas que necessitam de uma temperatura específica. Na FCO existem três termohigrómetros, um no frigorífico responsável por registar as oscilações da temperatura de refrigeração, um que regista as variações de temperatura ambiente na área de atendimento e outro na área da receção de encomendas. Os valores de temperatura de refrigeração encontram-se conformes se se situarem entre 2 a 8°C e a temperatura ambiente deve permanecer inferior a 25°C, com uma humidade não superior a 60%. Os registos são guardados para controlo interno e para cedência no caso de alguma inspeção.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico no exercer da sua profissão deve respeitar um conjunto de deveres, direitos e princípios éticos contemplados no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. De acordo com o Código, o farmacêutico deve “contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde”. A sua principal responsabilidade “é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”.(19)

Ao ter estas responsabilidades, a interação do farmacêutico com o utente é de extrema importância para o uso racional do medicamento. Farmacêutico, o grande especialista do medicamento, deve manter-se atualizado e seguro dos seus conhecimentos científicos para da melhor maneira os transmitir aos utentes. O farmacêutico deve esclarecer que a todo medicamento está associado um risco, sendo importante informar, aconselhar e educar o utente sobre o correto uso dos medicamentos, possíveis interações, contraindicações e efeitos secundários possíveis de ocorrer. É neste âmbito, que o profissional de saúde deve promover e aplicar os princípios de farmacovigilância, com o objetivo de identificar, quantificar, avaliar e prevenir os riscos associados ao uso dos medicamentos comercializados. Caso seja detetada uma reação adversa a medicamentos (RAM), o farmacêutico deve notificá-la quer seja pelo preenchimento do respetivo formulário quer através do Portal RAM (online). Neste processo, o farmacêutico tem de obter informação sobre a descrição da RAM (sinais e sintomas), a duração, gravidade, evolução, relação com outros medicamentos tomados (incluindo os MNSRM), número de lote, via de administração e indicação terapêutica.(6)

Como não existem pessoas iguais, cada utente é único, torna-se assim necessário adaptar uma linguagem ao seu nível sociocultural, bem como transmitir a informação de forma simples, clara e compreensível tanto oralmente como por escrito, quando requerido.(6)

Adicionalmente, cabe ao farmacêutico alertar o utente para a correta conservação dos medicamentos no domicílio, nomeadamente os que necessitam de refrigeração, e também na utilização de determinados produtos após abertura, pois existem alguns que só podem ser utilizados até 30 dias após a primeira utilização, o caso dos colírios.

Os medicamentos/produtos que ficam fora de uso devem ter um encaminhamento específico, incumbindo o farmacêutico de apelar que os utentes o façam. Neste sentido, existe a VALORMED, uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Surgiu em 1999, através da colaboração entre a indústria farmacêutica, distribuidores e farmácias. Desta forma, estes medicamentos fora de prazo são depositados nos contentores da VALORMED que se encontram nas farmácias aderentes, sendo a FCO uma delas. Depois de cheios os contentores são

recolhidos e transportados para um Centro de Triagem, aí os resíduos são separados e classificados para, posteriormente, serem entregues a gestores de resíduos autorizados responsáveis quer pela reciclagem quer pela incineração segura.(20)

7. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos é o principal foco da atividade do farmacêutico comunitário. É neste ato que o utente, muitas vezes tem o primeiro contacto com o medicamento. Neste sentido, é muito importante a comunicação entre o farmacêutico e o utente, pois é a partir daí que o utente recebe toda a informação e é educado para uma racional utilização do medicamento.

Quando nos referimos à dispensa, estamos a englobar a cedência de MSRM, MNSRM e outros produtos de saúde, para os quais existe uma distinta abordagem. Neste âmbito o farmacêutico deve alertar para as especificidades de cada produto, prestando um aconselhamento de excelência e garantindo a salvaguarda da saúde do utente e da sociedade.

Foi no dia 15 de fevereiro que estive pela primeira vez ao balcão. Comecei por fazer algumas vendas a crédito para lares de idosos e, no dia 20 do mesmo mês fiz o meu primeiro atendimento. Aí eu dei conta de todos os aspetos supramencionados, do quão necessário é uma boa interação adaptada a cada utente e do quão importante é o utente ter noção de como administrar cada medicamento para, deste modo, seguir uma boa terapia ou uma automedicação racional.

7.1. Receitas médicas

As receitas médicas podem ser eletrónicas desmaterializadas, eletrónicas materializadas ou ainda manuais.

A legislação em vigor no âmbito das normas de prescrição promove a desmaterialização desde a prescrição, dispensa e conferência de receituário. Esta decisão vem devido à prescrição eletrónica promover um aumento na segurança do processo de prescrição e dispensa, agilizar os processos e facilitando a comunicação entre os profissionais de saúde de diferentes instituições, uma vez que, a prescrição é feita por Denominação Comum Internacional (DCI). Até à completa desmaterialização é permitido a existência das duas maneiras de prescrição eletrónica.(21) Já as receitas manuais apenas são aceites em casos devidamente justificados referidos no artigo 8.º, da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, como a falência do sistema informático; inadaptação fundamental do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; prescrição ao domicílio, não aplicável a locais de prescrição em lares de idosos; e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.(22)

Quando o farmacêutico recebe a receita médica, previamente à dispensa deve validar a prescrição tendo em atenção à presença do

- número da receita;
- local de prescrição;
- médico prescriptor;
- identificação do utente (nome, número de utente e, no caso das receitas materializadas, o regime especial de comparticipação, representado pelas letras “R” e “O”, quando aplicável, onde “R” aplica-se aos utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação e “O” aos utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação identificado por menção ao respetivo diploma legal);
- identificação da entidade financeira responsável pelo pagamento ou comparticipação dos medicamentos da receita;
- identificação dos medicamentos pelo DCI ou nome da substância, forma farmacêutica, dosagem, apresentação (dimensão da embalagem), Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), posologia e número de embalagens que difere nos dois tipos de receitas. Nas receitas materializadas ou manuais podem ser prescritos no total 4 embalagens de medicamentos diferentes num máximo de 2 embalagens de cada substância, exceto as embalagens unitárias que podem ser prescritas até 4 do mesmo medicamento na mesma receita. Por outro lado, nas receitas desmaterializadas podem ter prescritas no total 6 embalagens de medicamentos em cada linha de prescrição, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração e 2 embalagens no caso de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração, exceto as embalagens unitárias que apenas podem ser prescritas 4 do mesmo medicamento em cada linha de prescrição. A identificação dos medicamentos também pode ser realizada pelo nome comercial do medicamentos, mas apenas em casos excecionais que constam nos pontos 2 e 3 do Artigo 6.º da Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho, como a prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou só exista original de marca e licenças; justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito, ou seja, prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito que constem na lista elaborada pelo INFARMED, quando existe suspeita previamente reportada ao INFARMED de intolerância ou reação adversa a medicamento com a mesma substância ativa mas identificado por outra denominação comercial e ainda, prescrição de medicamentos destinados a assegurar a continuidade de tratamentos com duração superior a 28 dias.(22)

- Data da prescrição e validade que tal como o número de embalagens também difere nas diferentes receitas. A prescrição de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração nas receitas desmaterializadas, bem como a prescrição materializada, apresentam uma validade de 30 dias seguidos contados a partir da data da sua emissão. Contudo, as receitas materializadas podem ser renováveis com uma validade até 6 meses, ou seja, contêm até 3 vias, devendo estar impresso na receita o número da respetiva via. Já a prescrição de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração nas receitas desmaterializadas, têm uma validade de 6 meses contados a partir da data da sua emissão.
- Assinatura do médico prescriptor, no caso das receitas manuais e eletrónicas materializadas.

Para além dos pontos anteriormente mencionados, nas receitas manuais é necessário a presença da vinheta do médico prescriptor e do local de prescrição quando aplicável. Nas unidades do SNS, quando a prescrição se destina a um doente pensionista abrangido pelo regime especial, a vinheta de identificação da unidade de saúde é de cor verde. Nos consultórios e médicos particulares, o local de prescrição deve ser identificado através de carimbo ou com inscrição manual. É também necessário estar assinalado no quanto superior direito da receita o motivo pelo qual se fez uma receita manual. Por fim, é muito importante verificar algumas especificidades destas receitas, uma vez que, não podem apresentar rasuras, caligrafias diferentes e não podem ser prescritas com canetas de cor diferente ou a lápis; o número de embalagens prescritas deve constar em cardinal e por extenso e, não é permitida mais do que uma via da receita manual. (21)

Durante a verificação e validação dos aspetos supracitados das receitas médicas, se o farmacêutico encontrar problemas tais como, presença de contraindicações, interações graves, posologias erradas, deve contactar o médico prescriptor e questionar o utente a fim de se esclarecer sobre eventuais problemas acerca da medicação. (6) Não menos importante, é o facto que o farmacêutico durante todo este processo tem a responsabilidade de esclarecer todas as dúvidas do utente, no que respeita a posologia, modo de tomar ou qualquer outro aspeto relacionado com a medicação.

Posteriormente a todo este processo de interpretação e validação das receitas, recorre-se ao sistema informático, o *Sifarma*, introduz-se o número e código da receita. No caso das receitas manuais coloca-se também o plano de comparticipação e deve-se após a dispensa imprimir no seu verso o registo de faturação para o utente assinar.

No decorrer do meu estágio tive possibilidade de ter contacto com os diversos tipos de receitas. Logo no início a Diretora técnica explicou-me o que de importante tinham os diferentes tipos de receitas e disponibilizava-me um conjunto delas para eu poder analisar.

Assim, comecei a ter contacto com os nomes comerciais dos medicamentos e também, com os diferentes regimes de complementaridade. Quando iniciei o atendimento ao balcão comecei a perceber melhor as funcionalidades do *Sifarma* relativamente a este assunto.

7.1.1. Regimes de participação

A participação pode ser através do SNS e de subsistemas como o Sindicato dos Bancários, a Caixa Geral de Depósitos e a Médis - CTT. Nestes casos, quando se tratava de uma receita manual era necessário tirar uma fotocópia do cartão de beneficiário e anexar à receita; se se tratava de uma receita eletrónica verificava-se se o número de beneficiário constava na fatura de complementaridade. Assim, o Estado participa uma parte e o subsistema outra. De acordo com a atual legislação, existem dois regimes de participação, o regime geral e o regime especial. Segundo o regime geral, uma percentagem do PVP dos medicamentos é paga pelo Estado respeitando os escalões fixados consoante a classificação farmacoterapêutica. Adicionalmente, no regime especial a participação efetua-se em função de beneficiários (pensionistas), onde as percentagens dos escalões mencionados anteriormente são acrescidas e pagas pelo Estado; e em função de certas patologias ou grupos especiais de utentes (23), onde a participação do Estado é definida por despacho do membro do Governo responsável pela área da Saúde e graduada em função das entidades que o prescrevem ou dispensam.(21)

Para os utentes beneficiarem da participação, nas receitas tem de estar referida a Portaria ou o Despacho correspondente a cada patologia, um exemplo são os medicamentos para a Doença de Alzheimer como o Exelon (rivastigmina) e a memantina, os quais têm desconto se na receita estiver mencionado o Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro.(24) Além disto, existem laboratórios, como a Novartis e a Astellas Farma, que aplicam uma participação especial a determinados medicamentos, são exemplos o Exelon e o Betmiga®, respetivamente.

No *Sifarma*, quando estamos na presença de receitas manuais é necessário escolher o plano de participação, que está indicado por códigos, sendo o código 01 para o SNS, o código 48 ou RT ou R para o SNS dos pensionistas, o código 47 para os manipulados e diatéticos, o código 46 para os migrantes, entre outros.

7.1.2. Verificação do receituário

Após dispensa as receitas manuais são guardadas numas gavetas do balcão. No final de cada dia estas receitas são conferidas, ou seja, verifica-se se estão datadas e assinadas pelo médico, se não apresentam rasuras, se têm as devidas vinhetas, a correta identificação do doente e do organismo (código) de participação. Adicionalmente, as receitas têm de se apresentar assinadas por quem fez a dispensa e pelo utente, com a data de dispensa e

carimbadas pela farmácia. Seguidamente, são separadas de acordo com o organismo, sendo a vinheta de cor verde nas receitas do organismo 48 e de cor azul nas do organismo 01.

7.2. Dispensa de psicotrópicos/estupefacientes

Os medicamentos que contêm substâncias ativas contidas nas tabelas I e II, exceto II-A, do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, são considerados psicotrópicos ou estupefacientes. Este grupo de medicamentos são fornecidos ao público mediante apresentação de receita médica especial com as especificidades constantes do diploma regulamentar.(10) No caso de prescrições materializadas estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente em receita tipo RE (prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo) e, no caso de prescrições desmaterializadas a linha de prescrição é do tipo LE (Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo). Para além do referido para as receitas médicas na generalidade, estas apresentam outras especificações importantes. Durante a dispensa o farmacêutico ou técnico de farmácia, têm que informaticamente no *Sifarma* fazer o registo de: identificação (nome, data de nascimento, morada) do utente e do adquirente através de um documento de identificação pessoal (cartão de cidadão, carta de condução, passaporte); identificação da prescrição; identificação da farmácia; medicamento prescrito e data de dispensa. Após o preenchimento destes dados a dispensa processa-se normalmente. No fim de tudo é impresso um talão onde consta toda a informação relativa ao utente, adquirente, medicamentos, bem como, referência a quem fez a dispensa. Estes documentos são guardados e no caso de receitas manuais ou materializadas, estas são assinadas no verso pelo utente ou seu representante no verso, fotocopiadas e anexadas ao talão de registo.(21)

No final de cada mês é gerada pelo *Sifarma* uma lista com o registo das saídas de psicotrópicos, que é posteriormente conferida pela Diretora técnica. No ato de conferência, coloca-se um visto em cada registo em conformidade e colocam-se por ordem do número de saída os talões. Esta lista depois de conferida e as respetivas fotocópias das receitas manuais são enviadas para o INFARMED até dia 8 do mês seguinte. Anualmente, é também enviado um balanço deste grupo de medicamentos. No que toca aos estupefacientes (incluindo as benzodiazepinas), o registo de entradas e saídas é apenas enviado anualmente, até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte.(25)

Uma cópia ou reprodução das receitas manuais ou materializadas deve, também, ser guardada em arquivo na farmácia durante pelo menos 3 anos.(21)

Durante o meu estágio, a Dr^a Sofia explicou-me todo este processo e tive a oportunidade de realizar a verificação da lista de entradas e saídas de psicotrópicos relativas ao mês de fevereiro e ao mês de março. Neste processo, conferi todos os parâmetros acima referidos (identificação do utente, adquirente, quem fez a dispensa, número de saída, entre outros), coloquei um visto após cada verificação e ordenei os talões de registo por ordem de saída.

7.3. Dispensa de um produto ao abrigo de um protocolo

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de dispensar alguns produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus*. Estes produtos que são comparticipados pelo Estado, estão referidos numa listagem fornecida pelo INFARMED e seguem as mesmas regras dos medicamentos, relativamente ao número de embalagens e validade da prescrição. Estão abrangidas as tiras-teste, agulhas, seringas e lancetas. A comparticipação é de 85% Do PVP das tiras-teste e 100% dos restantes referidos, sendo que estes produtos para inclusão no regime de comparticipação estão sujeitos a um preço máximo de venda ao público. Toda a informação relativa à comparticipação é disponibilizada pelo INFARMED através de uma base de dados.

Tal como referido anteriormente para os psicotrópicos e estupefacientes, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente em receita tipo MDB (prescrição de produtos para autocontrolo da diabetes *mellitus*), quando se trata de receitas manuais ou materializadas, já em receitas desmaterializadas, a linha de prescrição é do tipo LMDB (Linha de prescrição de produtos para autocontrolo da diabetes *mellitus*).⁽²¹⁾

7.4. Dispensa de genéricos

As farmácias devem ter disponíveis no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, tal como referido no artigo 17º da Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho.⁽²²⁾ No ato de dispensa, o utente pode exercer o direito de opção por um medicamento desde que cumpra a prescrição, ou seja, apresente a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem. Neste caso, o sistema informático pede a introdução do código do direito de opção que consta nas receitas médicas. Contudo, o utente encontra-se impedido de exercer este direito nas seguintes situações: prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito; suspeita de intolerância ou reação adversa previamente reportada ao INFARMED a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial e na prescrição de medicamento destinado à continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias, de acordo com o artigo 7º da Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho.⁽²²⁾

Durante o meu estágio, muitas das vezes que estive no atendimento ao público, deparei-me com utentes que exerciam o seu direito de opção, colaborando desta forma com a dispensa de medicamentos genéricos.

8. Automedicação

Entende-se por automedicação “a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente”.

Cada vez mais existem pessoas a automedicarem-se e muitas delas julgam que os MNSRM, por não precisarem de uma receita médica são inofensivos. Contudo, na realidade não é assim, pois a todo o medicamento está associado um risco e, daí ser de extremo valor a educação do utente para uma racional utilização do medicamento e adequada automedicação. Quando a automedicação não é adequada acarreta várias desvantagens para o utente, pois desta forma, podem ocorrer interações medicamentosas, reações adversas, incorreta administração ou mesmo mascararem-se sintomas de doenças graves. Neste sentido, o farmacêutico deve garantir que dispõe de informação suficiente para avaliar o problema de saúde do utente em questão, isto é, informação sobre qual é o problema, os sintomas, há quanto tempo persistem e se foram tomados medicamentos. Assim, o farmacêutico avalia se os sintomas podem ou não estar associados a alguma patologia grave e, em caso afirmativo, deve encaminhar o utente para o médico.(6)

A prática de automedicação só se aconselha em situações menores, que não necessitem da intervenção de um médico e que constem na lista presente no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. (Ver Anexo 3)(26)

Ao longo do meu estágio na FCO, tive a oportunidade de realizar com apoio da Dr^a Sofia e da Dr^a Inês alguns aconselhamentos no âmbito da automedicação. Foi muito importante indicar sempre a maneira como tomar e a posologia, bem como perceber se o utente ficava sem dúvidas em relação à correta utilização do medicamento. São exemplos de casos de automedicação que me ocorreram, a dispensa de xaropes e pastilhas para a tosse, colírios para situações de conjuntivite alérgica, comprimidos e cremes para infeções vaginais (exemplo da candidíase) e pomadas para tratamento de calos.

Sendo a Farmácia Costa uma farmácia Holon, existia um dossier com um conjunto de protocolos relativos à dispensa de MNSRM onde estava presente um diagrama de como realizar o aconselhamento. Nesses mesmos protocolos, eram também indicadas medidas não farmacológicas que se podem instruir em estados iniciais de problemas menores, como o início de uma constipação ou uma diarreia ligeira.

8.1. Distinção entre MSRM e MNSRM

De acordo com a legislação em vigor, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos podem ser classificados em medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica. Um medicamento é considerado MSRM quando cumpre uma das seguintes condições: possa constituir risco para a saúde do doente mesmo usado para o fim a que se destina; possa constituir risco para a saúde quando utilizado com frequência em quantidades consideráveis para fins distintos daquele a que se destina; contenha substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; e por fim, quando se destina a ser administrado por via parentérica.

Em contrapartida, os medicamentos não sujeitos a receita médica são os medicamentos que não cumprem nenhuma das premissas supramencionadas.(17)

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Apesar de durante o meu estágio só ter havido oportunidade de dispensar um suplemento alimentar, foram-me dadas explicações sobre estes produtos (medicamentos de uso veterinário, dispositivos médicos, entre outros supramencionados), tanto pela Dr^a Sofia como pela Dr^a Inês. Adicionalmente, foram-se também dispensados folhetos e livros, nomeadamente, sobre produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene; suplementos nutricionais; medicamentos homeopáticos e medicamentos de uso veterinário. A consulta desta informação permitiu que aprofunda-se o meu conhecimentos sobre estes produtos, as diferentes gamas e marcas existentes de cada um, bem como ter ideia dos pontos importantes a tocar na altura do aconselhamento.

9.1. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Na FCO existem diversos suplementos alimentares e medicamentos à base de plantas, tais como *ARKOCÁPSULAS*, diversos chás (como o *Imperial*, o *Bekunis* e o *Fitos*), *Centrum*, *Ceregumil*, *Magnesium Ok*, *Acutil*, *Valdispert*, entre outros.

Foi no dia 4 de abril que realizei a dispensa de um destes produtos, o *Centrum 50+*, a um utente que já o usava habitualmente.

Na dispensa destes produtos é muito importante o aconselhamento, referir que a toma de suplementos só se torna eficaz se se manter uma alimentação saudável, questionar o utente sobre a medicação que faz para averiguar possíveis interações, bem como informar que se deve respeitar a posologia recomendada.

10. Outros cuidados de Saúde prestados na FCO

Adicionalmente, a toda a atividade farmacêutica de dispensa de medicamentos, sendo a farmácia um espaço de saúde, pode oferecer aos utentes outros serviços, tais como a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (serviço *Check Saúde*). Estes serviços incluem a determinação da glicémia capilar, do colesterol total, perfil lipídico (triglicéridos), medição da pressão arterial, do peso, altura e IMC. Todos eles são realizados num gabinete de atendimento personalizado, com exceção da medição da pressão arterial, do peso, altura e IMC, que se realiza num equipamento presente na área de atendimento da FCO.

No âmbito do meu estágio pude realizar alguns destes serviços, nomeadamente, a determinação da glicémia, colesterol total e triglicéridos, pressão arterial e medição do peso corporal.

A glicemia, o colesterol total e os triglicéridos são determinados recorrendo à punção digital, utilizando um aparelho de tiras-teste indicado para cada parâmetro a analisar. Antes de fazer a medição, o farmacêutico deve confirmar se tem o material necessário e se este se encontra em conformidade. Posteriormente, coloca umas luvas e procede à desinfeção, com álcool a 70%, da parte lateral de um dedo do utente onde irá fazer a punção. Após a picada, coloca-se a amostra de sangue na tira e aguarda-se a leitura dos valores.

Os valores de referência de glicemia capilar em jejum e pós-prandial são <126 mg/dL e <140 mg/dL, respetivamente.(27) Já os do colesterol total são <190 mg/dL e os de triglicéridos são de <150 mg/dL.(28)

A pressão arterial (PA) na FCO é medida num equipamento automático presente na área de atendimento, que após a medida imprime um talão com os resultados. Os valores de referência da uma PA ótima são <120 mmHg de PA sistólica e <80 mmHg de PA diastólica, sendo apenas considerada hipertensão quando a PA sistólica é igual ou superior a 140 mmHg e/ou a PA diastólica é igual ou superior a 90 mmHg.(29) Após a execução de cada serviço referido anteriormente, interpretava os valores obtidos e informava o utente. No caso de os resultados não estarem de entre os valores de referência, é importante questionar o utente se toma medicação, se costuma estar determinado parâmetro fora do normal ou se tem alguma patologia que provoque essa alteração. Se as alterações forem muito significativas, pode ser necessário encaminhar o utente para uma consulta médica a fim de tratar o problema ou rever a medicação. Durante a conversa com o utente, é também de valor dar ênfase aos hábitos de vida saudáveis, isto é, alimentação equilibrada e saudável e prática regular de exercício físico.

10.1. Serviços Holon

As Farmácias Holon presenteiam os utentes com um atendimento personalizado e com uma vasta gama de serviços, são eles, serviço de nutrição; programa de cessação tabágica; serviço do pé diabético; recolha de amostras biológicas; preparação individualizada da medicação; aconselhamento ao viajante; serviço de podologia; administração de vacinas; consulta farmacêutica; serviço de dermofarmácia; serviço de marcação de exames; respirar melhor; reabilitação auditiva e *check* saúde, já referido no ponto anterior. No site da internet do Grupo Holon encontra-se a explicação de cada serviço, a quem se destina e como se processa. Todos eles têm um preço e uma duração que dependem do que o utente faz. (2)

Na Farmácia Costa, apenas se realizam alguns dos serviços, mais especificamente, o *check* saúde, serviço de nutrição, serviço do pé diabético, serviço de podologia e reabilitação auditiva. A maioria destes serviços necessitam de marcação por parte dos utentes.

11. Contabilidade e Gestão

Durante o meu estágio apercebi-me do quão importante é a existência de uma boa gestão, quer ao nível dos recursos humanos, da faturação, do controlo de *stocks* e da parte financeira. Só assim é possível a garantia do bom funcionamento da farmácia. Esta área está ao encargo da Diretora técnica, a Dr^a Sofia, que deve definir objetivos e estratégias que permitam a maior rentabilidade para a farmácia.

No que diz respeito aos recursos humanos, e tal como referido anteriormente na secção 3.3, é de valor encarregar cada trabalhador com funções específicas aproveitando as capacidades e habilitações de cada pessoa.

Ao nível da faturação, aquando da receção das encomendas na Farmácia Costa, procede-se logo à separação dos originais dos duplicados e triplicados das faturas. Este processo facilita o trabalho contabilístico realizado no fim de cada mês.

Não menos importante é a gestão de *stocks*, pois é de extrema importância gerir o *stock* de cada medicamento/produto, depositando mais importância nos produtos com grande saída, mas não esquecendo os outros. Só assim, a farmácia satisfaz as mais diversas necessidades de cada utente.

12. Formações

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de assistir a uma formação, no dia 26 de fevereiro, sobre o *Fluimucil* e o *Spidifen EF*, proporcionada por um delegado da companhia farmacêutica, *Zambon*. O objetivo desta formação foi dar a conhecer os aspetos importantes destes dois produtos, quer ao nível da administração, posologia, bem como as principais vantagens apresentadas por eles.

Esta formação contribuiu para o meu desenvolvimento enquanto futura farmacêutica, bem como para o acréscimo dos meus conhecimentos científicos.

13. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária, foi sem dúvida alguma uma experiência muito positiva e enriquecedora quer a nível académico, profissional e pessoal que superou as minhas expectativas.

Ao longo de cinco anos fui assimilando um vasto espetro de conhecimentos, que foram postos em prática durante estas 12 semanas de estágio. A cada dia passado na FCO, apercebi-me do quão importante é a presença de todos esses conhecimentos quer científicos quer ao nível da interação com o utente, (como boa comunicação, compreensão, simpatia e sensibilidade), mas também a sabedoria de os saber moldar a cada pessoa e a cada situação nova que nos

aparece à frente. Cada caso é uma incógnita, o atendimento ao público torna-se assim desafiante e gratificante a cada dia, tendo o farmacêutico que procurar manter-se atualizado face aos novos desafios, de modo a promover o bem-estar do utente e a salvaguarda da sociedade.

Durante estas semanas, reconheci de uma forma mais perniciososa o importante papel que tem o farmacêutico na vida do utente. Ele não passa só por um simples dispensador de medicamentos, em contrapartida, é visto como um profissional de saúde de confiança, a quem muitas vezes as pessoas recorrem mesmo antes do seu médico, para pedirem uma ajuda ou um aconselhamento.

Todo este período de grande aprendizagem, só foi possível graças à impecável equipa da Farmácia Costa, todos de uma forma ou de outra contribuíram para a minha evolução e me incentivaram a querer fazer sempre mais e melhor. A todos, incluindo o Sr^o Professor Mário e a Dr^a Manuela, deixo o meu sincero agradecimento pela confiança, rigor e disponibilidade em me ajudar e ensinar.

Referências

1. A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [cited 2018 Jan 27]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Farmácias Holon - Um dia todas serão assim [Internet]. [cited 2018 Feb 15]. Available from: <https://www.farmaciasholon.pt/>
3. Infarmed. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2012 [cited 2018 Feb 15]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/029D_Port+277_2012.pdf/d03ae6ca-1664-48e1-bd44-62acca0394d4?version=1.0
4. Infarmed. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2007 [cited 2018 Jan 27]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720
5. Infarmed. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2014 [cited 2018 Feb 19]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf
6. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF), 3ª edição. 2009;
7. Ministério da Saúde. Decreto-lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Diário da República nº 148/2012, Série I de 2012-08-01 [Internet]. 2012;4030-45. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/179072>
8. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 20/2013, 14 de fevereiro. Diário da República nº 32/2013, Série I de 2013-02-14 [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 23]; Available from: <https://dre.pt/application/file/a/258623>
9. Infarmed. Saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes, 22ª edição. 2010 [cited 2018 Feb 28]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf/7fb2f5f4-b73a-4595-8d41-b0283184e202?version=1.1
10. Infarmed. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 1993; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/068-DL_15_93_VF.pdf
11. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República nº 118/2010, Série I de 2010-06-21. 2010;1ª série(118):2198-201.

12. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República, 1ª série-Nº 185-24 de Setembro de 2008 [Internet]. 2008 [cited 2018 Feb 28]; Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/452215>
13. Dispositivos médicos - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2018 Feb 15]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos>
14. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Diário da República, 1ª série – Nº 209 [Internet]. 2009 [cited 2018 Mar 2]; Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/483106>
15. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 16ª edição. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. 2013 [cited 2018 Mar 2]; Available from: www.whocc.no
16. Infarmed. Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2004 [cited 2018 Mar 3]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/despacho_21884_2004.pdf
17. Infarmed. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2006 [cited 2018 Mar 7]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_11ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
18. Ministério da Saúde. Portaria n.º 181/2015 de 19 de junho. Diário da República nº 118/2015, Série I de 2015-06-19 [Internet]. 2015 [cited 2018 Mar 15]; Available from: <https://dre.pt/application/file/a/67540742>
19. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [cited 2018 Mar 7]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
20. ValorMed [Internet]. [cited 2018 Jan 29]. Available from: <http://www.valormed.pt/intro/home>
21. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2015;4.0:1-23. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872
22. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República, 1ª série – Nº 144 – 27 de julho de 2015 [Internet]. [cited 2018 Mar 2]; Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/69879391>
23. Regimes excecionais de comparticipação - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2018 Mar 10]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>
24. Infarmed. Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2011 [cited 2018 Mar 15]; Available from:

- http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-O2B1_Desp_13020_2011.pdf
25. Infarmed. Circular Informativa 166/CD/100.20.200, de 15 de Setembro de 2015 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.infarmed.pt/>
 26. Infarmed. Despacho nº. 17690/2007, de 23 de julho - Lista das Situações Passíveis de Automedicação. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2007 [cited 2018 Mar 23]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf
 27. Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 2011;1-13. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022011-de-14012011.aspx>
 28. Direcção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica nas Dislipidémias no Adulto. 2017;1-17. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/.../norma-n-0192011-de-28092011-png.aspx>
 29. Direção-Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. 2013;1-6. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013.aspx>

Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH) é uma variante da profissão farmacêutica, caracterizada por ser um serviço de saúde que engloba muitas atividades ao nível hospitalar, tais como a seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde e, ainda o aconselhamento sobre o uso seguro, eficaz e eficiente destes mesmos medicamentos e produtos de saúde.(1) Do mesmo modo, cabe aos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), assegurar a terapêutica medicamentosa dos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, assim como a integração em equipas de cuidados de saúde e promoção de ações de investigação científica e de ensino.(2)

A direção dos SFH é da responsabilidade obrigatória de um farmacêutico hospital, ou seja, farmacêutico com a especialidade nesta área reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, que desenvolveu competências nas mais diversas fases do circuito do medicamento no hospital. Este farmacêutico assume a liderança e tem extrema importância na terapêutica que é administrada aos doentes.(2,3)

O Farmacêutico Hospitalar, assim sendo, tem como missão a prestação de serviços aos utentes e profissionais de saúde quer nos hospitais quer na sociedade. Integra uma vasta equipa multidisciplinar, estando envolvido em diversas áreas como a aquisição e boa gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição para as enfermarias e blocos, na geração de informação clínica, científica ou financeira para contributo da inovação terapêutica e monitorização de ensaios clínicos, bem como, assegurar-se do cumprimento dos “7 Certos”, isto é, doente certo, medicamento certo, dose certa, via certa, tempo de administração certo, presença de informação certa e documentação certa.(1,3)

Este relatório descreve os conhecimentos adquiridos por mim durante o estágio curricular que decorreu entre 9 de abril e 1 de junho de 2018 na Unidade Local de Saúde da Guarda, nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Sousa Martins (HSM), sob orientação do Diretor de Serviço Dr. Jorge Aperta.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

2.1. Localização e caracterização dos Serviços Farmacêuticos

O HSM juntamente com o Hospital Nossa Senhora da Assunção e treze centros de saúde, (Guarda, Vila Nova de Foz Côa, Pinhel, Trancoso, Mêda, Celorico da Beira, Seia, Figueira de Castelo Rodrigo, Gouveia, Sabugal, Almeida, Manteigas e Fornos de Algodres), constituem a Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda.

Os SF estão localizados no piso -1 do edifício novo do HSM, apresentando facilidade de acesso externo e interno, bem como proximidade com as consultas externas e elevadores. É da responsabilidade dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares a seleção e aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde; o aprovisionamento, armazenamento e distribuição; a produção de medicamentos; participação em Comissões Técnicas; a Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância; prestação de Cuidados Farmacêuticos; informação de medicamentos; entre outros.(2)

O período de funcionamento dos SF é semanalmente, (de domingo a sábado), das 8h às 20h. Posteriormente a esse horário, existe um farmacêutico em presença física no serviço das 20h às 24h e das 24h às 9h encontra-se um farmacêutico em prevenção fora do serviço, que pode ser chamado via telefone para situações que exijam necessidade durante esse período.

2.2. Áreas funcionais dos Serviços Farmacêuticos

Os SF do HSM estão divididos em diversas áreas com condições adequadas de temperatura, humidade, iluminação e higiene e encontram-se devidamente equipadas para a correta realização das tarefas.

Deste modo, é possível diferenciar as seguintes áreas:

- Dois vestiários (feminino e masculino), equipados com cacifos, chuveiros e wc privativas;
- Sala para material de limpeza;
- Sala para reunião e pausa;
- Gabinete do secretariado técnico;
- Laboratório de Farmacotecnia;
- Gabinete do Responsável pelos SF;
- Sala de arquivo;
- Secretariado;
- *Open space* para os farmacêuticos, onde são tratados os assuntos relativos à distribuição, equipado com computadores, telefones e outras fontes de informação;

- Sala destinada à distribuição, onde é preparada a medicação para distribuição tradicional, dose unitária e reposição de *stocks* nivelados;
- Sala destinada ao atendimento em ambulatório;
- Sala de estagiários;
- Sala de preparação de citotóxicos e sala de preparação de estéreis/parentéricas (que ainda não se encontra em funcionamento);
- Sala de lavagem e desinfecção, que se encontra situada junto a uma entrada dos SF para que todo o material que vem das enfermarias, (por exemplo, as gavetas), seja limpo e desinfetado antes de ir para a área de distribuição;
- Armazém/ Farmácia central;
- Sala de Reembalagem;
- Área destinada aos Cuidados Primários, onde são preparados os medicamentos e produtos de saúde a serem dispensados aos centros de saúde e extensões de saúde;
- Área de receção das encomendas, que tem acesso ao exterior a um cais onde as transportadoras estacionam para fazer a descarga dos medicamentos e outros produtos de saúde. Nesta área encontra-se também um local destinado a colocar os medicamentos prontos, ou seja, já verificados, a serem enviados para os centros de saúde e extensões;
- Armazém para desinfetantes e inflamáveis, constituído por paredes reforçadas, sistema de drenagem de líquidos e uma porta reforçada com abertura para o interior;
- Armazém para soluções de grande volume.

2.3. Recursos Humanos

Uma boa gestão dos recursos humanos é de extremo valor para a garantia da qualidade dos serviços prestados pela FH. A criação de uma equipa dinâmica, na qual se aproveitam as maiores capacidades de cada pessoa, é fundamental ao bom funcionamento, rigor e sucesso dos SF.

A equipa dos SF do HSM é constituída por um farmacêutico diretor do serviço, que é responsável pela organização, planeamento e gestão; dez farmacêuticos, dos quais quatro são responsáveis pela distribuição tradicional e em dose unitária dos vários serviços, os restantes, são responsáveis pela distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição (como as benzodiazepinas, estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e manipulados), pelo ambulatório, pelos cuidados primários e pela farmacotecnia; seis Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica; três administrativos de aprovisionamento, uma secretária administrativa e quatro auxiliares de saúde.

A distribuição dos recursos humanos ao nível hospitalar, tem por base o número de camas e as valências existentes em cada hospital. O HSM encontra-se em conformidade com o exigido para a prestação de um serviço de excelência, sendo que um hospital que apresente entre

200 a 500 camas deve ter ao seu dispor no mínimo quatro farmacêuticos e quatro técnicos de farmácia.(1,2)

2.4. Aprovisionamento

O aprovisionamento e a gestão, duas áreas interligadas, têm como objetivo primordial a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes utilizando os recursos disponíveis da melhor maneira. Desta forma, é possível a redução dos custos de aquisição, de manutenção de *stocks*, dos desperdícios e das ruturas de *stocks*.

Todo este procedimento de aprovisionamento e gestão de medicamentos engloba diversas fases, a seleção, aquisição, receção e armazenamento, distribuição e por fim a administração, respetivamente. É importante destacar que cada fase tem os seus critérios e exigências a cumprir de modo a seja respeitada a qualidade dos medicamentos e serviços prestados ao doente.

2.4.1. Seleção de medicamentos

A seleção de medicamentos permite garantir a qualidade da terapêutica medicamentosa e minimizar os custos pela aplicação de critérios de cariz científico, clínico e económico. Esta é feita tomando em consideração o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital e, é realizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do HSM.(1,2)

Assim, constrói-se um Guia Farmacoterapêutico adaptado a cada hospital, no qual constam todos os medicamentos utilizados no mesmo. O farmacêutico, sendo membro da CFT, tem o dever de colaborar na decisão de incluir ou não novos medicamentos no Guia Farmacoterapêutico.(1)

2.5. Sistemas e Critérios de Aquisição

O processo de aquisição é uma das responsabilidades do farmacêutico hospitalar, Diretor do Serviço, em articulação com os Serviços de Aprovisionamento.(1,2) Devendo o farmacêutico hospitalar assegurar aos SF um aprovisionamento racional e atualizado, com a máxima eficácia e com o mínimo de risco para os doentes ao menor custo possível.

Os medicamentos a adquirir são previamente selecionados e a grande maioria são adquiridos através de concursos públicos pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), com base no “Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde”.

No HSM as encomendas podem surgir de duas maneiras, ou por iniciativa própria do Diretor do Serviço ou pela análise das faltas em armazém. A análise do armazém faz-se recorrendo ao programa Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF), que elabora uma lista e propõe a quantidade a encomendar dos medicamentos que já estão em falta ou que estão já em

quantidades mínimas, tendo em consideração os pontos de encomenda, (quantidade a partir da qual é aconselhável fazer encomenda de determinado produto), previamente definidos. Esta proposta de encomenda é seguidamente analisada pelo farmacêutico responsável, o qual pode alterar as quantidades a encomendar tendo em consideração o consumo médio mensal, o preço unitário dos produtos e se existe alguma encomenda pendente. Posto isto, o pedido de compra é enviado, informaticamente, para os Serviços Administrativos de Aprovisionamento dos SF que organizam tudo com a Direção do Hospital. Findo este processo, toda a informação volta para o Diretor dos SF, agora sob a forma de notas de encomenda. Neste momento, o Diretor dos SF, acede através do GHAF a estas notas de encomenda, analisa-as uma por uma e dá autorização ou não para que futuramente se processe a compra.

Por outro lado, no HSM quando se trata que comprar uma pequena quantidade de um medicamento que não seja de uso exclusivo hospitalar, ou em casos de rutura de *stocks*, recorre-se a uma farmácia comunitária. As faturas destas compras juntamente com os códigos de barras das embalagens dos medicamentos são arquivadas e, informaticamente, numa tabela própria faz-se o registo do nome e código do GHAF correspondente à substância ativa comprada, dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens adquiridas, quantidade por embalagem, preço da embalagem, preço unitário e número da fatura.

Para a aquisição de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, para além do referido é necessário preencher o Anexo VII (Ver Anexo 4), que se encontra na Portaria 981/98 de 8 de junho.(4)

No caso da aquisição de medicamentos que não possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, ou que não apresentem avaliação farmacoeconómica, é necessário elaborar um pedido de Autorização Especial de Utilização (AUE) para ser enviado ao INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P.). Este pedido inicia-se pela proposta do medicamento para um doente específico, por parte do clínico. Esta proposta é encaminhada para os SF onde é avaliada por um farmacêutico, e este no portal SIATS (5) (Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde) coloca a informação detalhada sobre o medicamento, o tratamento e o doente. Após estes procedimentos o pedido tem de passar pela CFT, que irá autorizar ou não, e se autorizar segue para a Diretora Clínica. Finalmente, depois de todos estes pareceres, o INFARMED efetua a análise do pedido e emite uma resposta. Aquando da resposta, se esta for positiva o hospital está apto a adquirir o medicamento em causa.(6)

Tomando em consideração tudo o mencionado anteriormente, é fácil de perceber a importância de uma correta gestão económica para que seja possível controlar o *stock* de todos os produtos existentes no hospital. Desta forma, recorre-se à análise ABC que permite otimizar o controlo das aquisições, existências e consumos. Esta análise classifica os produtos baseando-se no seu consumo e no impacto financeiro. Desta forma, a classe A diz respeito aos

artigos de mais valor, ou seja, 20% dos artigos correspondem a 80% do valor económico; a classe B é o grupo intermédio, onde 30% dos artigos correspondem a 15% do valor económico e, por último a classe C são os artigos de menor valor, isto é, 50% dos produtos correspondem a 5% do valor económico.(7)

Durante o meu período de estágio, pude acompanhar todo o processo de compras, incluindo os pedidos por iniciativa própria e através da análise do armazém, bem como diretamente à farmácia comunitária. Além disso, também tive a oportunidade de dar autorização a algumas notas de encomenda e de preencher a tabela dos produtos que foram adquiridos à farmácia comunitária.

2.6. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

A receção dos produtos adquiridos pelos SF realiza-se numa área destinada a este fim, que se encontra junto a uma porta com acesso para o exterior e dos armazéns, o que acresce facilidade a este processo. Esta área está devidamente equipada com balcões onde se encontra um computador, mesas e prateleiras para colocar os produtos a rececionar e, ainda um frigorífico para se colocarem os produtos/ medicamentos termolábeis até à sua receção.

Este processo de receção é realizado por técnicos de diagnóstico e terapêutica, auxiliares de ação médica e pelos administrativos dos SF.

Aquando da receção das encomendas é verificado o estado dos produtos/ medicamentos, os lotes e os prazos de validade. Adicionalmente, é conferido se os produtos a rececionar estão de acordo com o que vem apresentado na guia de remessa ou fatura que acompanha as mais diversas encomendas e, se corresponde ao que realmente foi encomendado.(2)

De modo a agilizar o processo de receção de encomendas, utiliza-se um programa informático, o GHAF. O técnico insere o número da fatura/guia de remessa, a data, o número de lote e quando necessário altera o prazo de validade.

No final, o técnico confirma se o valor da fatura/ guia de remessa está de acordo com o apresentado pela nota de encomenda gerada pelos administrativos, assina os documentos e estes são arquivados nos serviços administrativos dos SF.

2.7. Armazenamento

Após a receção dos medicamentos e outros produtos de saúde, estes são armazenados de acordo com as suas especificações, de modo a garantir as adequadas condições de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança. Assim sendo e tal como é mencionado no manual de Boas Práticas em farmácia hospitalar e no Manual da Farmácia Hospitalar, a temperatura ambiente deve manter-se inferior a 25°C e a humidade inferior a 60%, já a temperatura de

refrigeração deve permanecer entre 2 a 8°C. Para se realizar o controlo destes parâmetros existem vários sensores (termohigrómetros) nos armazéns e diversos frigoríficos.(1,2)

Como já mencionado, o HSM dispõe de três armazéns para o armazenamento dos mais variados medicamentos e produtos de saúde.

No armazém central os medicamentos encontram-se dispostos em grandes estantes por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI). Para além desta ordenação, em secções separadas, encontram-se os medicamentos que apresentam uma maior rotação, os utilizados em oftalmologia, contraceptivos, dietéticos, material de penso e nutrição entérica e parentérica. Neste mesmo espaço, existem vários frigoríficos onde são armazenados os medicamentos termolábeis como as vacinas, e ainda uma arca fria para armazenamento do plasma. Esta deve manter uma temperatura constante a rondar os -41°C, tendo associada a ela um sensor que controla todas as oscilações de temperatura que emite um alerta se esta temperatura variar significativamente. Adicionalmente, ainda no armazém central estão dispostos alguns armários que estão trancados à chave para armazenamento das benzodiazepinas, antídotos e medicamentos sob quarentena, bem como dois cofres, nos quais são guardados os psicotrópicos e estupefacientes e os medicamentos com elevado preço, como os utilizados no tratamento da Hepatite C.

Cada medicamento/ produto de saúde está identificado com uma etiqueta, que refere o nome do princípio ativo, a dose e a forma farmacêutica. Para além desta informação as etiquetas apresentam também uma distinção em cor no caso de existirem várias dosagens de um mesmo princípio ativo, bem como sinais de alerta como o sinal de perigos vários que representa medicamentos de elevado risco ou de alerta máximo, ou seja, que apresentam muitos efeitos secundários, risco de danos no doente e margem terapêutica estreita,(8) e o STOP para os medicamentos LASA (*Look Alike Sound Alike*), isto é, medicamentos que apresentam um nome ortográfico ou fonético muito similares. Para além disto, é também implementada a nomenclatura LASA, que consiste em dar realce colocando em letras maiúsculas a parte da palavra que melhor distingue os nomes dos medicamentos LASA.(9) Assim, com a adoção destas medidas pelo HSM, são respeitadas as normas de orientação clínica (NOC) da Direção-Geral da Saúde (DGS) n.º 014/2015 e n.º 020/201.(8,9)

Como mencionado anteriormente, existem outros armazéns. Um destina-se ao armazenamento dos produtos inflamáveis e desinfetantes, que apresenta algumas características próprias como porta corta-fogo, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, detetor de fumos, sistema de ventilação e chuveiro de deflagração automática.(1,2) No outro encontram-se os produtos de grande volume como os soros. Este armazém apresenta um espaço adequado ao armazenamento de grandes quantidades destes produtos, bem como para a circulação de porta paletes, facilitando desta forma o seu transporte.(1)

Os medicamentos e produtos de saúde são arrumados respeitando a premissa *First-Expire/First-Out*, dito por outras palavras produtos com os prazos de validade mais curtos devem ser os primeiros a saírem da farmácia e daí serem colocados à frente ou por cima dos restantes. O controlo dos prazos de validade é realizado por um farmacêutico, recorrendo ao sistema informático que gera uma lista dos produtos cujo prazo de validade vai ser ultrapassado em 2 meses. Estes produtos são, posteriormente, enviados para os respetivos laboratórios para se fazer troca por produtos com um prazo de validade superior, ou então seja gerada uma nota de crédito.

A minha primeira semana do estágio foi repartida pelos três armazéns, o que me permitiu ter contacto e adquirir mais conhecimento acerca dos tão variados medicamentos e produtos de saúde que existem ao nível da farmácia hospitalar. Durante esse tempo elaborei uma lista onde consta o nome das substâncias ativas, a dosagem, forma farmacêutica, via de administração, bem como as principais indicações terapêuticas de cada medicamento/ produto de saúde.

No que respeita aos citotóxicos, estes possuem um armazenamento específico e separado dos restantes.(2) Assim, na área destinada à sua manipulação existe um armário e um frigorífico. Para ter conhecimento dos fármacos existentes, durante a semana em que estive na área dos citotóxicos elaborei uma lista dos fármacos.

De igual modo na sala destinada ao ambulatório, existe um armário e um frigorífico onde estão armazenados os medicamentos mais dispensados neste setor. Durante o tempo que permaneci na distribuição a doentes em ambulatório elaborei, da mesma maneira uma lista de fármacos que me permitiu concluir que a grande maioria deles é para tratamento de neoplasias da próstata e para a esclerose múltipla.

3. Distribuição

Ao nível hospitalar uma das funções dos SF que dá mais ênfase à atividade farmacêutica é sem dúvida a distribuição de medicamentos. Esta área tem como objetivos a garantia do cumprimento da prescrição, o uso racional do medicamento, a administração correta do medicamento, a minimização dos erros associados à medicação, a monitorização, bem como a racionalização dos custos da terapêutica. Posto isto, é fácil ter a perceção de que o papel do farmacêutico na distribuição é de extremo valor, uma vez que é ele quem valida a medicação que foi prescrita pelo médico. Neste processo de validação, o farmacêutico tem de estar atento à deteção de possíveis erros e interações, para que possa alertar o prescritor e este possa executar as devidas alterações se assim o considerar, zelando desta forma pelo bem-estar do doente.(2)

Para assegurar o bom funcionamento de todos os serviços existentes num hospital, devido às características peculiares de cada valência, é necessário existir mais do que um sistema de

distribuição.(2) Assim, no HSM é possível fazer-se a distinção entre distribuição individual em dose unitária, distribuição tradicional, distribuição por *stocks* nivelados, distribuição para cuidados primários, distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais e, ainda distribuição em ambulatório.

No HSM existem farmacêuticos responsáveis por cada sistema de distribuição dos diversos serviços hospitalares. Estes profissionais utilizam um programa informático, o GAFH, que permite controlar todo o processo de distribuição através do acesso à prescrição médica, dados clínicos sobre doentes, pedidos de encomenda de cada serviço, entre outras informações relevantes.

A implementação do GAFH, foi uma mais valia para o circuito do medicamento, uma vez que permitiu a minimização de erros muitas vezes associados à perceção da caligrafia das prescrições. Adicionalmente, permite a monitorização das terapias, bem como emitir alertas para os médicos prescritores.

Após a validação das prescrições os técnicos preparam a medicação consoante os diversos sistemas de distribuição. Posteriormente, efetua-se a dupla conferência que consiste na verificação da medicação, gaveta a gaveta, por parte do farmacêutico responsável por determinado serviço e pelo técnico que preparou a medicação desse mesmo serviço.

Durante o período do meu estágio, passei grande parte do tempo na área da distribuição o que me permitiu ter a perceção das vantagens e desvantagens de cada tipo de sistema de distribuição, assim como, focar os pontos que distinguem cada tipo. Foi importante também para ter noção do importante papel do farmacêutico no momento da validação.

3.1. Distribuição Tradicional

Devido às especificações de cada serviço clínico, (elevadas rotações dos doentes, necessidade de *stock* mínimo de medicamentos para urgências), é necessário adaptar os sistemas de distribuição. Tendo em conta este aspeto supramencionado, nem sempre é viável implementar a distribuição em dose unitária, mas ambos os sistemas de distribuição podem coexistir, uma vez que se complementam.(2) Assim sendo, a distribuição tradicional, permite a manutenção de um *stock* mínimo de medicação nos serviços de urgência geral e pediátrica, obstetrícia, pediatria, consulta externa e bloco operatório. Adicionalmente, existem outros serviços como a cardiologia, pneumologia, medicina A e B, ortopedia e psiquiatria, que para além da distribuição em dose unitária apresentam também a distribuição tradicional.

Semanalmente, é feito um pedido ao SF por parte do enfermeiro. O farmacêutico, posteriormente, analisa o pedido verificando por exemplo se existem quantidades pedidas em exagero, e assim aceita ou rejeita a requisição.

Após isto, a medicação é preparada por um técnico e no final é feita a conferência pelo farmacêutico.

Durante o meu estágio tive oportunidade de ajudar na preparação da medicação para os serviços de consulta externa, ginecologia, otorrinolaringologia e cirurgia.

3.2. Reposição por *stocks* nivelados

A distribuição por reposição de *stocks* nivelados baseia-se na reposição de um *stock* fixo que é estabelecido tendo em consideração as características de cada serviço. Este *stock* é definido pelo Diretor, enfermeiro chefe e farmacêutico.(1)

Semanalmente, os *stocks* são verificados pelo enfermeiro responsável de cada enfermarias e é elaborado um pedido de reposição. Posteriormente, este pedido é validado por um farmacêutico, devendo este com base nos consumos avaliar a necessidade de haver ou não alterações aos *stocks* definidos. Após a validação, a medicação em falta é repostada por um técnico de diagnóstico e terapêutica na farmácia.(2) No HSM a urgência, é uma exceção, uma vez que a medicação é repostada por um farmacêutico que se dirige ao serviço.

No final deste processo, antes da medicação ser enviada para o respetivo serviço, é feita a conferência por um farmacêutico.(2)

No HSM, podemos encontrar implementado este sistema de distribuição nos serviços de obstetria, ginecologia, unidade de cuidados intensivos de cardiologia, urgência e pediatria.

3.3. Distribuição para cuidados primários

O HSM pertencendo à ULS da Guarda, tem sob a sua responsabilidade fazer a distribuição de medicação e outros produtos de saúde para treze centros de saúde (Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados - UCSP) e para uma Unidade de Saúde Familiar (USF), sendo todos eles unidades de cuidados primários.

A requisição da medicação é feita pelos diversos centros de saúde (CS) uma vez por mês em dias calendarizados para cada CS, sendo que estes pedem a quantidade de medicação necessária para repor os seus níveis do *stock*. No que diz respeito às vacinas, o enfermeiro no dia anterior à saída da medicação envia um email com o *stock* das vacinas que existe no CS. O farmacêutico faz a reposição dos *stocks*, ou seja, verifica a quantidade em falta de cada vacina e gera uma encomenda no sistema informático, permitindo assim o acesso dos técnicos a este pedido.

Após a validação pelo farmacêutico da requisição da medicação, esta é preparada por um técnico de diagnóstico e terapêutica, o qual tem também a responsabilidade de dar saída dos medicamentos e produtos de saúde enviados. Terminado o processo de preparação, a

medicação é conferida pelo farmacêutico responsável pelos cuidados primários e por um técnico.

A maior parte dos produtos distribuídos para os centros de saúde são vacinas, produtos associados ao planeamento familiar (pílulas, preservativos, anéis vaginais, dispositivos e sistemas intrauterinos como o DIU e o SIU, entre outros) e material de penso. Os anéis vaginais, o DIU e o SIU, exigem uma autorização especial por parte do Diretor Clínico e acesso a informação sobre a utente (como o nome e número do processo). Só após esta autorização é que o farmacêutico pode fazer a requisição destes produtos no GHAF.

As vacinas que são enviadas para os centros de saúde são vacinas que estão incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) que apresenta algumas especificações e alterações desde 2017, nomeadamente a vacinação contra a tuberculose (BCG) que apenas se dá na população de risco; vacinação de todas as grávidas entre as 20 e 36 semanas contra a tosse convulsa (Tdp); nova vacina combinada hexavalente contra a difteria, tétano, tosse convulsa, *Haemophilus influenzae b*, poliomielite e hepatite b (DTPaHibVIPVHB); vacina nonavalente para as meninas com 10 anos de idade contra o vírus *Papiloma humano* e passagem da administração da vacina contra o tétano e difteria (TD) de 15 em 15 anos dos 10 aos 65 anos de idade, e depois de 10 em 10 anos.(10)

Para além das requisições mensais, podem surgir esporadicamente pedidos urgentes. Nestes casos, o farmacêutico faz o pedido no sistema informático, valida o pedido e avisa os técnicos para procederem à sua preparação.

Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir à validação e conferência da medicação enviada para os centros de saúde de Foz Côa e Mêda.

3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A distribuição de medicamentos em dose unitária é de todo o sistema de distribuição que mais segurança traz para os doentes. Este tipo de distribuição permite conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes; minimizar os riscos de ocorrência de interações medicamentosas, duplicações ou erros de posologia; racionalizar melhor a terapêutica; reduzir o tempo despendido pelos enfermeiros ao gerir a medicação e minimizar os desperdícios.(1,2)

O processo de distribuição inicia-se com a prescrição por parte do médico via online, através do sistema informático GHAF, ou em papel, caso excepcional dos cuidados intensivos. Nos SF, os farmacêuticos têm acesso a partir do GHAF às prescrições e realizam a sua validação e processamento. Durante o processo de validação o farmacêutico deve prestar muita atenção aos medicamentos prescritos, detetando possíveis incoerências com a medicação, necessidade de ajustes de doses e posologias como é o caso da antibioterapia. Qualquer

dúvida que surja, deve ser esclarecida antes da validação, para isso o farmacêutico pode contatar diretamente o médico ou deixar um alerta no sistema informático, tal como acontece quando é necessária uma nova prescrição nos regimes de antibioterapia.

Seguidamente à validação, a medicação é preparada por um técnico de diagnóstico e terapêutica para cada doente para um período de 24h, à exceção de sexta-feira em que se prepara a medicação para o fim de semana.(1,2)

Os distintos serviços dispõem de módulos constituídos por várias gavetas organizadas por número de cama, correspondendo cada gaveta a um doente. Estas encontram-se identificadas com uma etiqueta que possui o nome do doente, o número da cama, o nome do serviço e o número do processo do doente. As gavetas estão divididas em alguns compartimentos o que permite a separação da medicação consoante as diferentes alturas do dia (manhã, tarde, noite).

Os medicamentos ao serem colocados de forma individual, devem estar corretamente identificados com o nome genérico, dosagem, prazo de validade e lote de fabrico.(1)

Findo o processamento das alterações e a preparação da medicação, segue-se a dupla conferência, ou seja, a medicação é conferida por um farmacêutico e um técnico, o que permite garantir uma maior segurança e minimização dos erros. Tanto o farmacêutico como o técnico depois da dupla conferência devem assinar uma folha, onde registam, caso existam, os erros detetados.

Depois de garantir que tudo se encontra em conformidade com as prescrições e, de acordo com um horário estabelecido, a medicação é enviada para os respetivos serviços clínicos. Após o envio da medicação os SF apenas fornecem para os serviços medicação com carácter urgente.(1)

No HSM existem diversos serviços onde está implementada a distribuição por dose unitária, para além de outros sistemas que a complementam, tais serviços são a Cardiologia, Pneumologia, Psiquiatria, Cirurgia, Medicina A e B, Ortopedia, Unidade de cuidados intensivos de AVC e Unidade de cuidados intensivos polivalentes.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir à validação da medicação e esclarecimentos de dúvidas por parte dos farmacêuticos, que contactavam diretamente o prescritor, ajudando na preparação da medicação, nomeadamente dos serviços de cardiologia, cirurgia e medicina A e assistir à dupla conferência dos serviços mencionados acima.

3.5. Distribuição a Doentes em Ambulatório

A distribuição a doentes em ambulatório, ou seja, doentes externos que por algum motivo têm vínculo ao hospital (internamentos, consultas de especialidade), acarretando vantagens como a redução dos custos relacionados com o internamento; a redução dos riscos inerentes a um internamento e a possibilidade do doente continuar o tratamento no seu ambiente familiar. Este tipo de distribuição surge pela necessidade de existir um maior controlo e vigilância em certas terapêuticas, devido à existência de efeitos secundários graves e de se assegurar a adesão à terapêutica por parte dos doentes. Além disso, existem medicamentos legislados para certas patologias e medicamentos não legislados, mas que possuem autorização do Conselho de Administração, nomeadamente, da Direção Clínica do Hospital e conhecimento por parte da CFT para serem dispensados gratuitamente. (1,2)

Por outro lado, também podem ser dispensados medicamentos que não sejam de uso exclusivo hospital em situações particulares, nomeadamente, quando não existe farmácia comunitária na localidade, em situação de emergência individual ou coletiva, se apure não existir no mercado local os medicamentos necessários (neste caso é necessária confirmação deste facto com o carimbo de três farmácias) e quando as farmácias pertençam a Santas Casas da Misericórdia que já possuam alvará de venda ao público, tal como é referido no Decreto-Lei n.º 206/2000 de 1 de setembro. (11) Quando isto acontece a farmácia hospitalar deve cobrar aos doentes o preço de custo desse medicamento, uma vez que o preço de venda dos medicamentos não estão regulamentados nestes casos. (2)

No HSM o serviço de ambulatório encontra-se em funcionamento no mesmo horário que os SF. A prescrição chega aos SF informaticamente através do programa GHAF, no qual o farmacêutico tem acesso a várias informações como os medicamentos dispensados, doentes a quem foi dispensado, diagnósticos, reações adversas e custos. (1,2) Posteriormente, o doente dirige-se à farmácia hospitalar e, sendo a sua primeira dispensa em ambulatório, é-lhe cedido um termo de responsabilidade para assinar e um cartão dos SF, onde consta o seu nome, o nome do médico, a consulta, o número do cartão de utente, o número do cartão de cidadão e o número do processo. Cada vez que o doente se dirigir à farmácia hospitalar para levantar a sua medicação é preenchida uma linha do cartão, com a data, quantidade dispensada, nome do fármaco e rubrica do farmacêutico que dispensou. Toda a medicação deve ser cedida para no máximo 1 mês de tratamento, exceto em situações devidamente justificadas e autorizadas pelo Conselho de Administração do Hospital. (1,2)

Aquando da validação da prescrição médica, o farmacêutico dispensa o medicamento e, uma vez que é o último profissional de saúde que tem contacto com o doente antes de este iniciar a terapêutica, deve fornecer toda a informação necessária para a correta utilização dos medicamentos e promover a adesão à terapêutica. Assim, é de extrema importância o farmacêutico adaptar o seu discurso à pessoa que está à sua frente, de modo a que esta perceba tudo o que lhe está a ser transmitido, nomeadamente as condições de

armazenamento, advertências e precauções, efeitos secundários, interações medicamentosas, entre outros. Sempre que for necessário, podem ser fornecidos aos doentes folhetos com a informação técnica escrita necessária ao bom uso do medicamento.(2)

No decorrer do meu estágio, assisti a algumas dispensas de medicamentos a doentes em ambulatório e abordei com a farmacêutica responsável por este serviço alguns aconselhamentos que devem ser fornecidos aos doentes, especialmente, quando se trata de fármacos com características peculiares.

3.6. Medicamentos sujeitos a controlo especial

Existem determinados medicamentos que devido às suas características especiais exigem um acrescido controlo quer ao nível da requisição, distribuição, bem como, da sua administração. Assim sendo, os hemoderivados, as benzodiazepinas e os psicotrópicos apresentam um sistema de distribuição totalmente diferentes dos restantes medicamentos, ou seja, um circuito segregado. A sua dispensa é da responsabilidade de apenas um farmacêutico, e apesar da prescrição destes medicamentos aparecer juntamente com os outros medicamentos de cada doente no GHAF, aparece a laranja e não é validada ao mesmo tempo que os medicamentos distribuídos por dose unitária.

A distribuição destes medicamentos não se realiza a partir do GHAF como os restantes, para tal utilizam-se uns formulários específicos, que são preenchidos manualmente, para controlo e registo das saídas.

3.6.1. Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados apresentam um circuito de distribuição especial que é rigorosamente controlado, devido ao elevado risco de transmissão de determinadas doenças infetocontagiosas. Atendendo às suas características, estes medicamentos são regulados pelo Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, 2.ª série, dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde.(12)

Aquando do meu estágio, os hemoderivados eram dispensados após a apresentação de uma prescrição médica em impresso próprio, (modelo n.º 1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda)(12), constituído por duas vias, a “Via Serviço” e a “Via Farmácia”. (Ver Anexo 5)

Neste impresso, encontram-se diferentes quadros para preenchimento. O quadro A e B são preenchidos pelo serviço que realiza a requisição, nos quais respetivamente são indicados os dados de identificação do doente e do médico prescriptor e onde se indica a justificação clínica para a necessidade de determinado hemoderivado. O farmacêutico após receber o impresso de requisição, deve verificar se estes campos estão devidamente preenchidos e valida a prescrição, preenchendo o quadro C. Neste quadro deve constar o nome do medicamento, o número do lote, o laboratório, bem como, e muito importante o número de

certificado de autorização de utilização de lote (CAUL) que é emitido pelo INFARMED. Estes certificados são guardados durante 50 anos nos SF, juntamente com os boletins de análise, o que permite em caso de surgimento de uma doença saber-se que lote de medicamentos, esteve na origem, é a possível causa.

Seguidamente à validação, o farmacêutico desloca-se ao armazém, recorre o medicamento hemoderivado, coloca-lhe uma etiqueta que identifica o utente e o serviço que efetuou a requisição e juntamente com a “Via Serviço” é enviado para o serviço, onde, posteriormente, será preenchido o quadro D, aquando da administração do hemoderivado pelo enfermeiro responsável por este ato. Esta via fica arquivada no processo clínico do doente e, nos SF fica arquivada a “Via Farmácia”.

Findo o processo de dispensa, no HSM a farmacêutica responsável tem de dar saída dos medicamentos no GHAF, no qual associa o nome do doente, o nome do prescriptor, o lote, a quantidade dispensada, a data da administração e a justificação clínica. Para além disto, a farmacêutica regista num documento próprio em formato de Excel, a quantidade dispensada o que permite um maior controlo dos *stocks* destes medicamentos existentes nos SF.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de assistir e ajudar no registo das saídas deste tipo de medicamentos e verificar os registos dos CAUL.

3.6.2. Estupefacientes e Psicotrópicos

Devido às suas características peculiares e ao elevado potencial abusivo, estes grupos de medicamentos são outros que devem respeitar um circuito especial de distribuição.

A aquisição e requisição destes medicamentos é feita através de formulários específicos, respetivamente o Anexo VII e o Anexo X (Ver Anexos 4 e 6), que se encontram na Portaria n.º 981/98, de 8 de junho.(4) Aquando da verificação da necessidade destes medicamentos o enfermeiro chefe de cada serviço clínico elabora uma requisição aos SF. O farmacêutico que é responsável por este tipo de medicamentos ao ter conhecimento da requisição preenche o Anexo X, formado por folhas autocopiativas, no qual coloca o nome do serviço que está a pedir a medicação, o nome da substância ativa, a dosagem, a forma farmacêutica e a quantidade dispensada. Para além disto, no fim do documento existe um espaço para assinar e datar. No HSM a farmacêutica responsável por esta área, concomitantemente, com o preenchimento no Anexo X preenche também uma tabela própria que tem no Excel onde coloca os mesmos dados de preenchimento e desta forma, consegue um maior rigor no controlo e gestão dos *stocks* de estupefacientes e psicotrópicos.

Após a fase de preenchimento dos anexos, a farmacêutica dirige-se ao armazém onde se encontram os armários/cofres correspondentes a estes medicamentos e prepara a medicação, separando-a por serviço clínico, ou seja, em cada saco de plástico transparente coloca a medicação para cada requisitante. Seguidamente, faz a conferência da medicação

confirmando a quantidade escrita em cada Anexo X e na tabela Excel. Mais tarde quando o enfermeiro se dirige à farmácia para levantar a medicação, procede à assinatura do formulário, separando o original que vai consigo para o serviço, do duplicado que fica nos SF. Quando todas as linhas do documento original estiverem preenchidas, (com nome do doente, data da administração, assinatura de quem administrou e dosagem), o enfermeiro entrega o documento nos SF. A farmacêutica responsável, no sistema informático, tem de fazer o registo de todas as unidades que saíram e associar o nome e número do processo do doente, e posteriormente arquiva os originais juntamente com os duplicados durante 5 anos.

Findo todo este processo, é necessário introduzir no sistema informático no separador correspondente aos consumos todos os movimentos que foram feitos com os medicamentos (quantidades dispensadas, serviço requisitante, *stock* atual, entre outros aspetos). Adicionalmente e de maneira a aumentar o rigor do controlo destes medicamentos, faz-se semanalmente a contagem das unidades presentes nos SF de cada substância ativa. Compara-se o valor encontrado com o mencionado pelo sistema informático de forma a verificar a conformidade dos *stocks*. Este aspeto do controlo das entradas e saídas dos estupefacientes e psicotrópicos é extremamente importante, pois trimestralmente é exigido pelo INFARMED que se envie uma lista onde constam todos os movimentos.

No decorrer do meu período de estágio tive a possibilidade de acompanhar ao pormenor o papel da farmacêutica responsável por esta área, o que me permitiu aprender e realizar o preenchimento dos Anexos X, completar as tabelas informáticas com os *stocks*, bem como ajudar na preparação e conferência desta medicação especial.

4. Produção e Controlo

4.1. Reconstituição de Fármacos citotóxicos

Os citotóxicos são um grupo de fármacos com características muito particulares, nomeadamente o elevado risco que possuem sobre quem os recebe enquanto terapia, bem como para quem os manipula. Assim sendo, toda a sua manipulação está normalizada e de forma a que seja respeitado o máximo rigor e se possa minimizar as consequências que advêm da exposição a estes fármacos. Neste sentido, encontra-se explícito quem não pode ter contacto com estes fármacos, grávidas ou a amamentar, pessoas que já tenham sido submetidas a quimioterapia ou que possuem alergias a fármacos, imunodeprimidos ou indivíduos com pouca visão. Por outro lado, é também estabelecido que quem tem contacto com os citotóxicos deve fazer um controlo médico frequente.(1,2)

Primeiramente à preparação, o médico faz a prescrição dos fármacos para cada doente no GHAF. Na prescrição devem constar todas as informações necessárias à validação, tais como identificação do doente (nome, idade, número do processo); diagnóstico (sendo que no HSM a maior parte dos citotóxicos são para tratamento de neoplasias no Trato gastrointestinal, no pulmão, próstata e bexiga); peso; altura; área da superfície corporal; esquema terapêutico e

fase do tratamento (número do ciclo e dia do ciclo). Nos SF a farmacêutica responsável pelos citotóxicos, tem acesso no programa informático a tudo o que o médico prescreve, executa a validação, prestando extrema atenção se a terapêutica é adequada ao diagnóstico, se as doses são as corretas de acordo com a superfície corporal e se os volumes dos veículos são também os adequados.

Após o processo de validação, segue-se o processo de preparação, começando por se limpar a câmara e, em seguida, se preparar o primeiro citotóxico de cada doente que irá realizar o tratamento.

Para que a exigência de produzir fármacos citotóxicos seguros e eficazes se cumpra, a preparação destes processa-se em áreas limpas dentro de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFALV) da classe II, tipo B. Estas câmaras possuem na sua constituição filtros HEPA (*High-Efficiency Particulate Air*) que filtram o ar que entra e o que é expulso para o exterior, visando assim a proteção do operador, do fármaco e do ambiente.(2)

Além disto, todo pessoal envolvido na sua preparação, um técnico a manipular e um farmacêutico a supervisionar, tem de estar devidamente equipado e todo o material que entra na sala limpa através do *transfer* deve ser previamente desinfetado com álcool a 70°.

O farmacêutico e o técnico têm de se equipar com uma farda apropriada (retirando relógios, anéis e a bata com que habitualmente andam). Na antecâmara ou pré-sala colocam a touca, máscara de filtração de partículas (P2 ou P3), cobrem os sapatos um de cada vez passando o banco corrido, vestem a bata esterilizada e calçam as luvas esterilizadas.

Os materiais e produtos necessários à preparação, após estarem na sala limpa, para entrarem na CFALV voltam a ser desinfetados pelo farmacêutico, neste caso com álcool isopropílico esterilizado. De modo a minimizar os perigos que advêm da manipulação deste tipo de fármacos, utilizam-se seringas e outros materiais com conexões “*luer-lock*”, “*spikes*” para evitar a formação de aerossóis e escolhe-se o tamanho adequado da seringa tendo em conta o volume que se vai manipular, de forma a que não se ocupe mais de $\frac{3}{4}$ da capacidade total da seringa. Toda a preparação processa-se num sentido único, de modo a evitar confusões entre materiais usados e por usar.

Depois de um fármaco estar pronto, o farmacêutico retira-o da CFALV e identifica-o com as duas etiquetas impressas, (2 etiquetas para cada fármaco), uma é colocada logo sobre a embalagem primária e outra é posta sobre o acondicionamento que se faz com papel de alumínio. Estas etiquetas (rótulos), contêm o nome do doente; ordem de administração; data de preparação; nome do citotóxico com a respetiva dose e volume; solução de diluição e respetivo volume; volume final da preparação e tempo de perfusão.

Posteriormente à preparação, todos os fármacos preparados e tudo o que é para ser retirado é colocado no *transfer* para ser recolhido no exterior da sala limpa e, efetua-se novamente a limpeza da CFALV. Os resíduos (materiais usados, frascos de fármacos, compressas, farda, batas, entre outros) são separados de acordo com as suas características para sofrerem posterior tratamento.

No fim de todo este procedimento, o farmacêutico tem de libertar cada uma das preparações no GHAF, para tal verifica a conformidade das preparações e se estão de acordo com as prescrições.

Os fármacos são transportados para os serviços em malas térmicas, com a medicação individualizada em sacos plásticos.

Adicionalmente a todos os aspetos supramencionados, as salas de preparação destes fármacos são sujeitas a um controlo diário de temperatura, humidade e pressão e a um controlo microbiológico semanal.

No caso de ocorrer algum derrame de citotóxicos, existem no HSM dois *Kits* de derrame, um na sala da antecâmara e outro no Hospital de Dia de Oncologia. Estes *kits* são constituídos pelo material e equipamento necessário para se poder limpar com segurança a zona de derramamento.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de acompanhar todos estes procedimentos descritos, ou seja, observar a validação e auxiliar na preparação na sala limpa de alguns citotóxicos, através da seleção do material adequado e desinfecção do mesmo para o transmitir à técnica que estava a manipular na CFALV.

4.2. Preparações de Formas Farmacêuticas não Estéreis

Os medicamentos manipulados, preparações não estéreis, permitem adaptar os medicamentos que existem industrialmente aos doentes de acordo com as suas necessidades especiais. Na preparação destes medicamentos, o farmacêutico hospitalar deve guiar-se pelas “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar”, aprovadas pela Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho.(2,13)

As matérias-primas utilizadas na preparação destes medicamentos devem ser acompanhadas dos respetivos boletins de análise, que posteriormente serão comparados com a farmacopeia, uma vez que só podem ser usadas matérias-primas inscritas na farmacopeia portuguesa; nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à elaboração de uma Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial.(14)

Após a receção, estas matérias-primas são armazenadas no laboratório onde ocorre a preparação. Aí encontra-se também um arquivo com todos os boletins de análise, fichas de segurança e fichas de preparação (arquivadas durante 5 anos).

Semanalmente, no HSM são preparados ainda uma quantidade significativa de medicamentos manipulados. Seguidamente, à validação da prescrição de um manipulado, o farmacêutico inicia a sua preparação, começando por atribuir um número de lote, (Ver Anexo 7), e preencher a ficha de preparação, onde tem de colocar todos os dados das substâncias utilizadas (lote, prazo de validade, laboratório e quantidade pesada), bem como os dados acerca do doente e do serviço clínico onde se encontra, data de preparação, ensaios de estabilidade realizados e avaliação do produto final. À medida que vão sendo executados os passos do procedimento de preparação assim, o farmacêutico (operador) vai rubricando os campos da ficha de preparação e, no final outro farmacêutico (supervisor) tem de conferir se tudo está correto e rubricar. Além do preenchimento da ficha de preparação o farmacêutico tem também o dever de preencher o rótulo que permitirá identificar o produto quando acondicionado na embalagem final. (Ver Anexo 8)

Durante todo o procedimento de manipulação o farmacêutico deve estar devidamente equipado com bata, touca, máscara e luvas, de modo a contribuir para uma maior qualidade e segurança do produto final.(13)

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de colaborar muitas vezes na preparação de manipulados, entre eles xarope comum, álcool 40°, álcool 40° boricado à saturação, álcool 70° boricado à saturação, suspensão oral de Trimetoprim, Nistatina composta, suspensão oral de Nitrofurantoína, suspensão oral de Pirazinamida 50mg/mL e Solução de Shohl.

4.3. Reembalagem

Existem determinados medicamentos que não se encontram devidamente embalados para que possam ser dispensados em dose unitária. É o caso de medicamentos que vêm dentro de frascos, quando se necessita de uma dosagem que não existe e assim é preciso fracionar o comprimido, bem como medicamentos em blisters que não estão devidamente identificados. Face a isto é necessário muitas vezes recorrer à reembalagem e etiquetagem de forma a poder-se assegurar a segurança e qualidade dos medicamentos.

Para tal nos SF do HSM, existe uma sala especificada para este fim, uma sala limpa equipada com uma máquina de reembalagem que é adaptável às diferentes formas farmacêuticas (comprimidos e cápsulas). Esta deve ser desinfetada antes e após a sua utilização de modo a diminuir o risco de contaminação e encontra-se ligada a um computador que tem um sistema informático, no qual se inserem os dados que devem aparecer no rótulo, nomeadamente, nome genérico, dosagem, prazo de validade (no máximo 6 meses) e lote de fabrico.(2)

Este processo é assegurado por um auxiliar, um técnico de diagnóstico e terapêutica e um farmacêutico, no qual o auxiliar retira os medicamentos dos blisters, o técnico fraciona/reembala e o farmacêutico valida. Durante a execução é importante a utilização de luvas, máscara e touca para minimizar a contaminação e assim garantir uma maior qualidade.

Após o reembalamento, quem o fez tem de preencher uma folha onde regista o nome da substância ativa, a dosagem, o lote, o prazo de validade e a quantidade reembalada e anexa um exemplar do rótulo utilizado na unidade dos medicamentos. Assim, quando o farmacêutico vai validar verifica se estes campos estão bem preenchidos e confirma se a embalagem de cada unidade está correta.

No caso de medicamentos que já estão embalados em blisters individuais, mas que não se encontram adequadamente identificados, procede-se à etiquetagem destes, isto é, coloca-se uma etiqueta onde consta o nome genérico, a dosagem, o prazo de validade e o número de lote.(2) Estes medicamentos quando chegam aos SF do HSM são identificados numa lista de medicamentos a reembalar e colocados no devido lugar no armazém. Posteriormente, quem vai realizar a etiquetagem consulta a lista e efetua a tarefa.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar e ajudar na reembalagem de cápsulas e, posterior validação, bem como realizar a etiquetagem de várias substâncias ativas.

5. Informação e Atividades de Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica é uma vertente da farmácia focalizada no cuidado do utente, ou seja, zela pelo bem-estar do utente através do uso racional dos medicamentos e da otimização das tuas terapêuticas.

Tendo em consideração o supramencionado, facilmente se percebe a importância que tem o farmacêutico ao prestar as informações necessárias aos utentes e a outros profissionais de saúde sobre o medicamento, uma vez que permitirá a minimização dos problemas associados à medicação (interações medicamentosas, reações adversas, entre outros), bem como a melhoria do estado do doente.(2)

6. Farmacovigilância

Sendo o farmacêutico especialista do medicamento, deve contribuir para a deteção de possíveis reações adversas que possam ocorrer devido à utilização de medicamentos. Além disso, deve alertar os outros profissionais de saúde e os utentes para a importância em notificar as reações adversas.

Os hospitais, de acordo com o Manual de farmácia hospital, constituem unidades de farmacovigilância, levando a que o farmacêutico hospitalar tenha a responsabilidade de fazer

o levantamento da informação de qualquer reação adversa grave ou não esperada que surja quer em doentes internados ou em ambulatório.(2) Seguidamente, deve notificá-la ao INFARMED, entidade responsável pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância, preenchendo o formulário de notificação de reações adversas ou informaticamente através do Portal RAM.

Durante o meu estágio não ocorreu nenhuma notificação de reação adversa, mas realizei uma formação *online*, “*Adverse Drug Reactions: Reporting makes medicines safer*”, (Ver Anexo 9), que me permitiu rever e aprofundar os conhecimentos já adquiridos noutras unidades curriculares sobre tipos de reações adversas e como agir na presença delas, bem como, destacar a importância de fazer a notificação. Adicionalmente, também me foi facultado um caso clínico, com uma reação adversa, onde pude aplicar estes conhecimentos e simular a realização da notificação.

7. Nutrição assistida

A população que recorre ao hospital, na sua grande maioria apresenta-se subnutrida. Este facto é preocupante, uma vez que o estado nutricional é um dos pontos fulcrais para a evolução clínica dos doentes. Com o objetivo de contrariar estas faltas nutricionais recorre-se à nutrição artificial.

No decorrer do meu estágio foi-me explicado com algum detalhe os diferentes tipos de nutrição artificial que existem, bem como, a diversidade dos produtos que existem e as suas especificações.

A nutrição artificial divide-se em dois grandes grupos, são eles a nutrição entérica e a nutrição parentérica. A nutrição entérica é administrada através de sondas e é tida como uma nutrição mais semelhante à fisiológica, apresentando menos complicações quando comparada com a parentérica. No entanto, este tipo de nutrição só se torna viável na presença de uma parte do trato gastrointestinal (TGI), principalmente parte do intestino, funcional para que possa ocorrer absorção. Por sua vez, a nutrição entérica pode ser dividida em normalizada (equivalente às necessidades nutricionais diárias), adaptada a diabéticos e hipocalórica (utilizada para fazer a transição da parentérica para a entérica).

Assim sendo, no HSM existe uma grande diversidade de suplementos alimentares, entre eles os líquidos, os com textura de creme, espessantes e farinhas. Além dos mencionados, existem suplementos enriquecidos em determinados aminoácidos como a arginina para casos de úlceras de pressão e os hipercalóricos para casos de disfagia (principalmente nos idosos).

Por outro lado, temos a nutrição parentérica que se aplica quando não se obtêm efeitos com nutrição entérica, isto é, o doente não consegue absorver os constituintes dos alimentos através do TGI. Este tipo de nutrição baseia-se na administração por via intravenosa de bolsas de nutrição tricompartmentadas, (com os 3 macronutrientes, ou seja, proteínas, glúcidos e

lípidos), que podem ou não conter eletrólitos. Tendo em consideração a osmolalidade e o volume da solução a administrar assim se recorre a um acesso venoso periférico (veia braquial) ou central (veia jugular ou subclávia), estando este associado a um maior risco de infeção. Assim, para soluções com uma menor osmolalidade, (800-900 miliosmol/litro), utiliza-se um acesso periférico, em contrapartida para soluções com uma elevada osmolalidade superior à indicada, um acesso venoso central.(15)

8. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica

Cada pessoa é única e o caminho que o fármaco faz no organismo nunca é totalmente igual entre pessoas, sendo muitas vezes estas diferenças associadas aos parâmetros farmacocinéticos. Assim, a Farmacocinética Clínica tem como missão procurar a correta administração do fármaco para cada indivíduo a partir da análise, interpretação e monitorização dos níveis séricos desse fármaco no organismo. Através da monitorização é possível minimizar o perigo de sobredosagem ou subdosagem, principalmente nos medicamentos que apresentam uma estreita janela terapêutica.(2)

No HSM os SF fazem o doseamento da vancomicina e da gentamicina. Deste modo, quando um doente começa o tratamento com estes fármacos que necessitam de monitorização o farmacêutico recolhe toda a informação necessária acerca do doente (sexo, peso, altura, início e duração do tratamento, dose e horário das administrações), sendo o primeiro doseamento realizado 15 minutos antes da quarta toma.

O enfermeiro faz a colheita de uma amostra de sangue do doente em questão e envia-a para o laboratório do hospital. Após isto, o farmacêutico através de um programa informático, o *Modulab*, tem acesso aos resultados analíticos, dando destaque aos que são importantes para os cálculos de ajuste de dose, ou seja, os níveis séricos do fármaco (concentração no pico, vale e estado estacionário) e a creatinina sérica.

Seguidamente, o farmacêutico recorre a outro programa informático, o PKS, onde introduz todos os dados relativos ao doente, incluindo os valores das análises. O programa tendo em consideração estes aspetos, indica os intervalos desejados para a condição clínica do doente. O farmacêutico por comparação entre os valores de concentração dados pelo programa e os presentes nas análises, caso seja necessário procede ao ajuste das doses/ intervalos de administração.

Findo este procedimento, o farmacêutico preenche uma ficha destinada já ao doseamento dos fármacos, onde propõe qual o regime mais adequado a instituir ao doente em questão, sendo esta informação posteriormente entregue ao médico.

Durante o meu estágio ainda ocorreram algumas situações onde foi necessário fazer o doseamento destes fármacos, o que me permitiu acompanhar de perto todo este processo.

9. Acompanhamento da visita médica

A visita médica é, a meu ver, uma mais valia para a otimização e monitorização da terapêutica e, por conseguinte, para a garantia de uma melhor qualidade de vida do doente.

No HSM existem visitas médicas em vários serviços clínicos, podendo diferir a maneira de execução consoante o serviço.

Durante o meu estágio tive oportunidade de participar na visita médica na Medicina A. Neste serviço a visita médica consiste na passagem pelos quartos de uma equipa multidisciplinar da qual faz parte o farmacêutico, médicos, enfermeiros e assistentes sociais. Em cada cama é feita uma breve apresentação por parte dos médicos da história clínica do doente (diagnósticos, evolução clínica, terapêutica instituída, entre outros) e, no fim a equipa dirige-se para uma sala onde se discute com mais detalhe os casos clínicos e se esclarecem as dúvidas existentes. Neste debate, o farmacêutico muitas vezes é procurado a falar sobre possíveis alterações da medicação devido a interações medicamentosas, doses, posologias, vias de administração, ou seja, discutir melhores opções terapêuticas para cada doente.

10. Atividades farmacêuticas na enfermaria

Durante o meu estágio pude participar na alteração dos *stocks*, e conseqüente controlo dos prazos de validade da medicação presente na enfermaria do serviço de pneumologia.

De modo a não deixar a enfermaria sem medicação durante esta atividade, procedeu-se à retirada em partes dos módulos de gavetas presentes no serviço. Nos SF as gavetas foram despejadas e a medicação presente em cada uma foi contabilizada e separada por substância ativa e dosagem. Adicionalmente, foi feita a divisão entre a medicação cuja embalagem estava em condições adequadas da que não estava e entre os prazos de validade, ou seja, separou-se a medicação com prazos de validade do ano de 2018 ou anteriores da restante, para posteriormente de fazerem as revertências.

Após este procedimento, as gavetas foram limpas e identificadas com novas etiquetas, onde consta já o novo nível de *stock*, o nome da substância ativa escrita com as normas LASA, a dosagem e a forma farmacêutica. Os novos níveis de *stock* foram estabelecidos a partir da análise dos consumos feito pelo serviço em questão.

Ao participar nesta atividade, apercebi-me da importância da intervenção do farmacêutico no controlo dos *stocks* e dos prazos de validade para que seja possível minimizar o desperdício de medicação. Afirmando isto, uma vez que, foi separada uma quantidade significativa de

medicação cujo prazo de validade já estava, ou estava prestes a ser ultrapassado, bem como medicação que já não se encontrava em condições adequadas de segurança (nome e lote riscados, entre outros).

11. Informação e Documentação

Atualmente, vivemos num mundo em constante inovação científica e tecnológica. O farmacêutico, profissional de saúde com a responsabilidade de garantir que os doentes recebem a medicação para dela usufruírem dos seus maiores benefícios, deve estar a par destes avanços da ciência. Assim sendo, é de valor apostar na sua formação contínua quer ao nível prático (novas *skills*), quer ao nível teórico (novo conhecimento científico, nova legislação, novas normativas).(16)

Neste sentido, foi-me proposto a realização de uma apresentação para ser discutida no seio da equipa do HSM no último dia de estágio, cujo tema foi “*Cannabis*: possível uso terapêutico, sim ou não?”, tema escolhido dada a sua atualidade e discussão por parte da Ordem dos Farmacêuticos e a nível político.

A exposição desta apresentação, foi muito gratificante não só por me ter permitido adquirir mais conhecimentos sobre o tema, mas também por ter sido mais um momento para treinar as minhas capacidades de comunicação.

12. Comissões técnicas

As comissões técnicas são órgãos consultivos especializados nas mais diversas áreas de forma a garantir a qualidade dos serviços prestados pelo hospital.

No HSM existem as seguintes comissões técnicas: Comissão de Catástrofe e Emergência Interna; Comissão de Coordenação Oncológica; Comissão de Ética; Comissão de Farmácia e Terapêutica; Comissão de Humanização, Qualidade e Segurança do Doente; Comissão de Informatização Clínica; Comissão de Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho; Comissão Pró Aleitamento Materno; Direção do Internato Médico e Comissão de Controlo de Infeção, da qual faz parte o Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA).(17)

Deste extenso conjunto o farmacêutico apenas faz parte da CFT, da Comissão de Ética (CE) e da Comissão de Controlo de Infeção (PPCIRA), sendo que nesta última a presença do farmacêutico não é obrigatória.

A CFT é constituída no máximo por seis elementos, estando os médicos e os farmacêuticos em paridade e sendo obrigatória a presença do Diretor(a) clínica. Esta comissão encontra-se regulada pelo Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003. (DR, 2ª série, n.º 14, de 17

de janeiro de 2004).(18) Faz parte das suas competências o estabelecimento da ligação entre os serviços médicos e os serviços farmacêuticos; discussão sobre o acréscimo ou exclusão de medicamentos do Formulário de Medicamentos Hospitalar, bem como o cumprimento deste mesmo formulário; abordar a terapêutica instituída aos doentes; dar parecer sobre protocolos de tratamento e sobre a aquisição de novos medicamentos/ produtos.

A CT é regulada pelo Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio, com as alterações presentes na Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto.(19) É constituída por sete elementos, entre eles médicos, farmacêuticos, enfermeiros, psicológicos, juristas, teólogos, sociólogos ou outros profissionais das ciências sociais e humanas. Como maior competência a CT tem o dever de zelar pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas, nomeadamente aquando da realização de ensaios clínicos ou outros protocolos de investigação científica.

A Comissão de Controlo de Infecção tem como principal competência a implementação e seguimento do PPCIRA, cuja sua criação foi determinada no Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro de 2013.(20) Desta forma, torna-se possível minimizar o risco de infeções e resistências antimicrobianas, bem como promover a correta utilização dos antibióticos.

No decorrer do meu estágio surgiu a possibilidade de estar presente numa reunião da CFT, na qual foram discutidos e aprovados protocolos de tratamento de vários doentes, bem como a aquisição de novos produtos. Com isto fiquei a perceber a importância de existirem estas comissões e de se realizarem reuniões periodicamente, uma vez que os assuntos a serem tratados englobam muitas valências do hospital e conseqüentemente a sua qualidade.

13. Conclusão

Chegando ao fim do meu estágio em Farmácia Hospitalar, é com todo o agrado que afirmo que estas 8 semanas passadas no HSM, se revelaram numa excelente e enriquecedora experiência que sem dúvida superou as minhas expectativas.

Durante todo este tempo tive a oportunidade de passar pelas mais diversas áreas onde o farmacêutico hospitalar pode intervir, o que me permitiu consolidar e aprofundar os conhecimentos por mim adquiridos ao longo dos 5 anos do curso.

Ao acompanhar com detalhe o trabalho desempenhado pelos profissionais de saúde, apercebi-me ainda mais do importante papel que o farmacêutico hospitalar desempenha, ao garantir que o doente recebe o medicamento com a segurança e qualidade desejáveis para dele usufruir o maior benefício. Um outro facto que me deixou surpresa foi a presença do farmacêutico numa equipa multidisciplinar, onde a “voz” do farmacêutico se faz ouvir, quer seja nas visitas médicas ou nas reuniões da CFT, tendo este um grande contributo nas discussões sobre as escolhas terapêuticas mais adequadas.

Desde modo, só me resta deixar o meu sincero agradecimento a toda a equipa dos SF do HSM e ao Dr. Jorge Aperta, por terem contribuído para a minha evolução enquanto pessoa e futura farmacêutica, através da disponibilidade em me transmitirem os seus conhecimentos, por me colocarem à vontade para expor todas as perguntas e esclarecer as minhas dúvidas e por toda a confiança demonstrada.

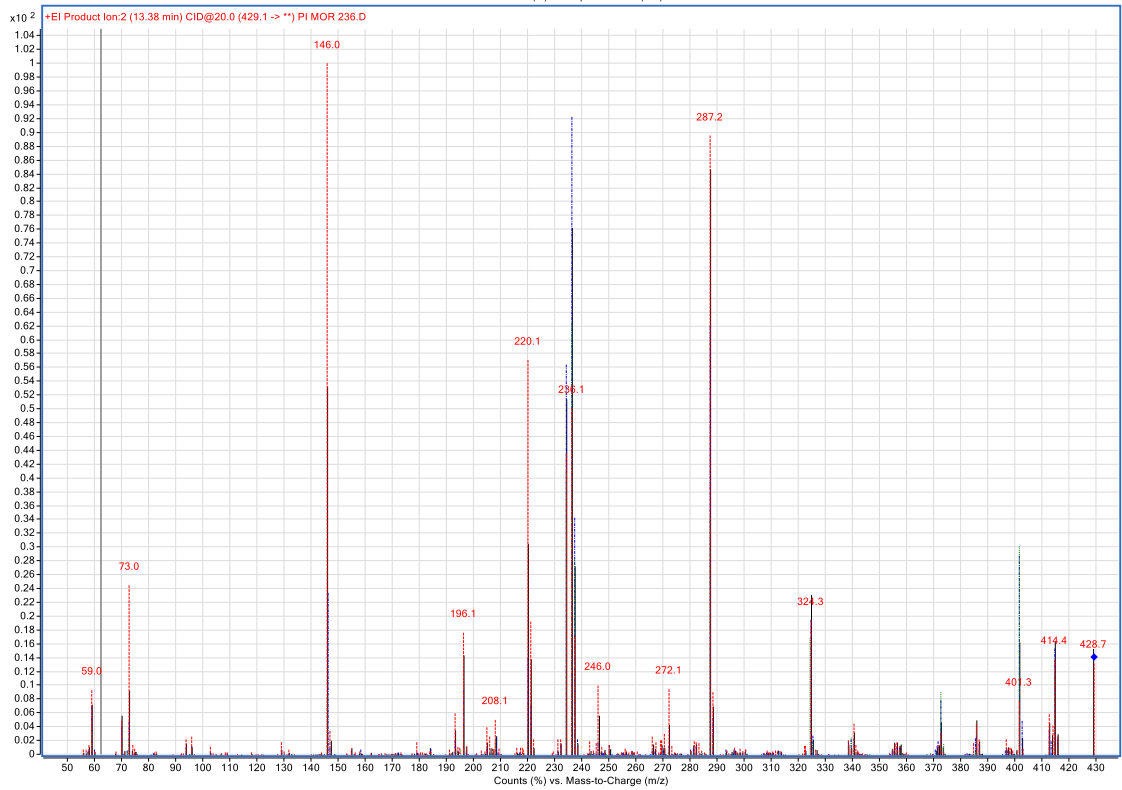
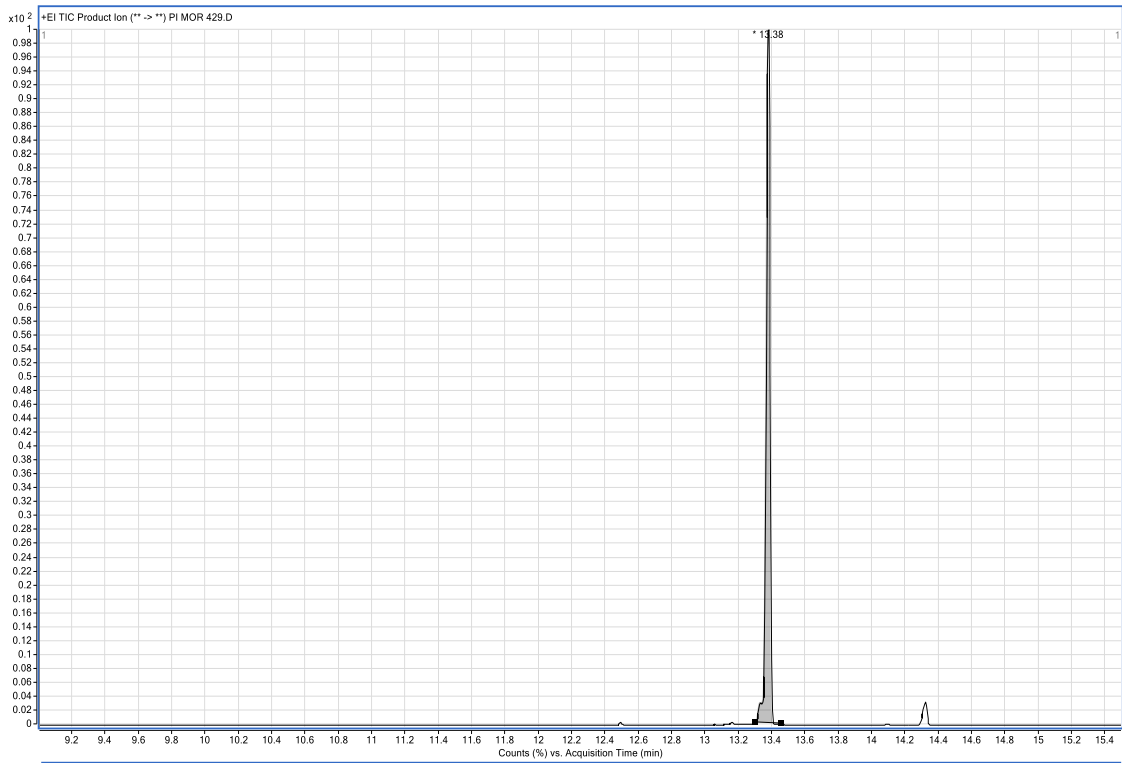
Referências

1. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar e Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas em Farmácia Hospitalar. 1999;
2. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. [cited 2018 Jun 29]; Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
3. Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [cited 2018 Jun 29]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
4. Infarmed. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 1998 [cited 2018 Jun 29];1-12. Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.º+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>
5. SIATS [Internet]. [cited 2018 Jun 29]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/siats/Login.aspx>
6. Manual do Utilizador Externo Módulo Autorização para Doente Específico do portal SIATS. [cited 2018 Jun 29]; Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2078092/Manual+do+Utilizador+Externo+Módulo+Autorização+para+Doente+Específico/c397f326-4f7a-4692-8128-d8ac52c8e334>
7. Yang K, Niu X. Research on the spare parts inventory. IE and EM 2009 - Proceedings 2009 IEEE 16th International Conference on Industrial Engineering and Engineering Management. 2009;1018-21.
8. Direção-Geral da Saúde. Medicamentos de Alerta Máximo. 2015;1-7. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142015-de-06082015.aspx>
9. Direção-Geral da Saúde. Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes. 2015;1-13. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014.aspx>
10. George FHM. Programa Nacional de Vacinação 2017. Norma Da Direção - Geral Da Saúde [Internet]. 2013;1(1):9. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
11. Infarmed. Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2000 [cited 2018 Jun 29]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_20206-200020.pdf/445a050c-da72-4a78-8212-534ba8df5761?version=1.0
12. Infarmed. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. - Registo de medicamentos derivados de plasma. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2000;(251):1-4. [cited 2018 Jun 29]; Available from:

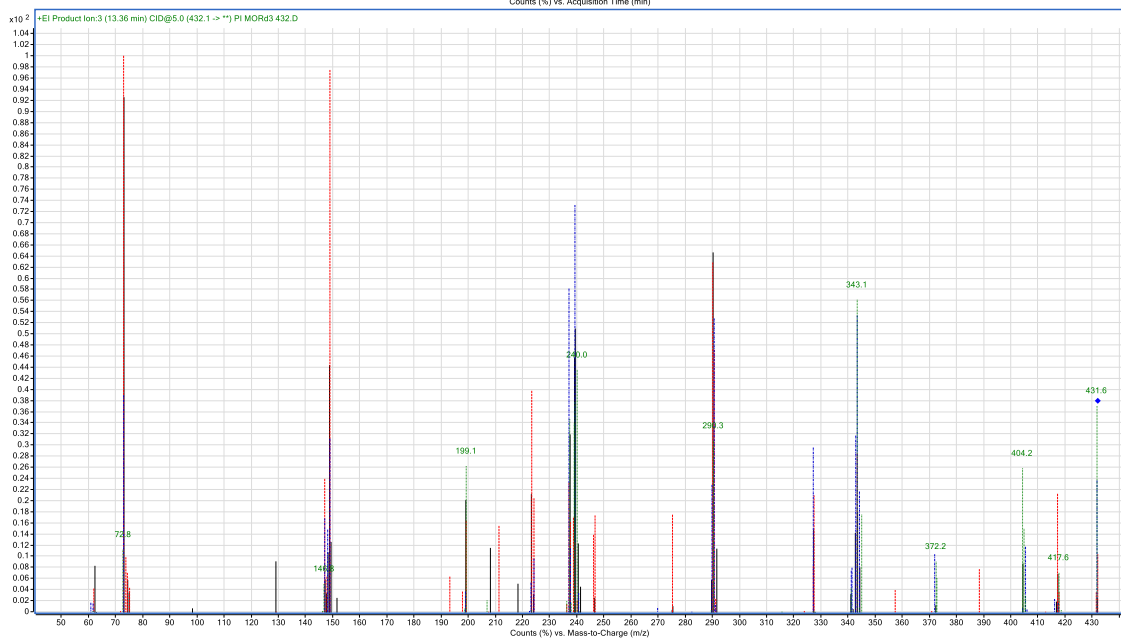
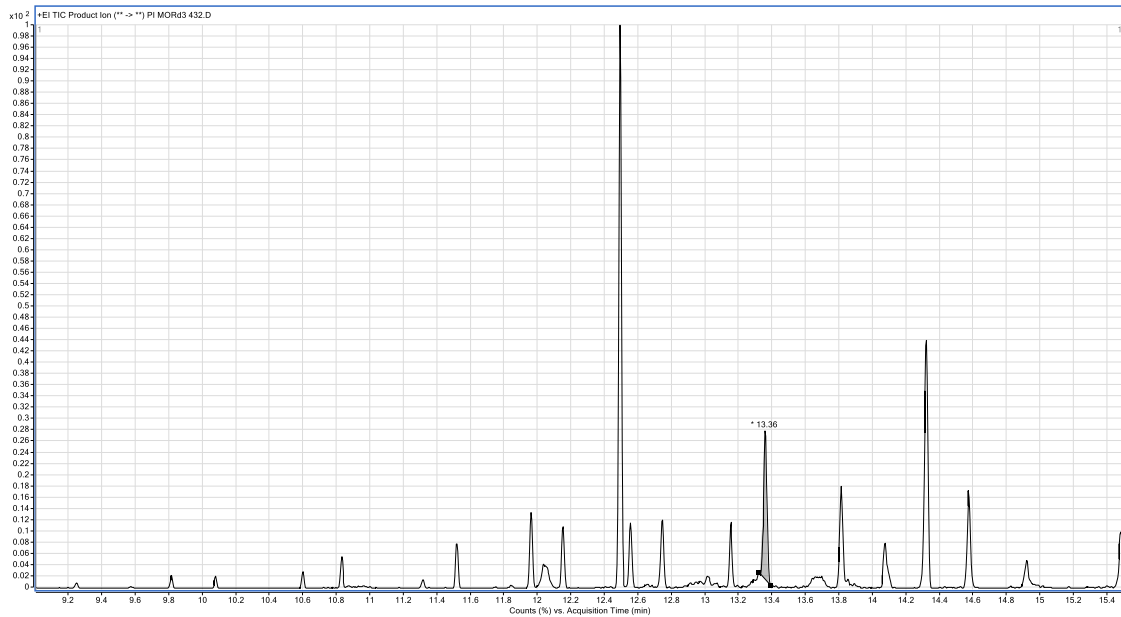
- https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despacho_1051-2000.pdf
13. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02 [Internet]. 2004;129:3441-5. [cited 2018 Jun 29]; Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>
 14. Medicamentos manipulados - Medicamentos de uso humano - INFARMED, I.P. [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 29]. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed%2Fentidades%2Fmedicamentos-u
 15. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Nutrição Artificial [Internet]. 2004 [cited 2018 Jun 29]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/bibliografia_2018_atualizacao_13140756905b06c4e878eb1.pdf
 16. Desenvolvimento Profissional Contínuo - Formação Contínua - Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [cited 2018 Jun 29]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/formacao-continua/desenvolvimento-profissional-continuo/>
 17. Comissões Técnicas Categoria - Unidade Local de Saúde de Guarda [Internet]. [cited 2018 Jun 29]. Available from: <http://www.ulsguarda.min-saude.pt/category/institucional/comissoes-tecnicas/>
 18. Infarmed. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada [Internet]. 2003 [cited 2018 Jun 29]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/despacho_1083-2004.pdf
 19. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio. Diário da República n.º 108/1995, Série I-A de 1995-05-10 [Internet]. 1995. [cited 2018 Jun 29]; Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/513633>
 20. Ministério da Saúde. Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro - Programa de Prevenção e Controlo da Infecção e Resistência aos Antimicrobianos. Diário da República, 2ª série - n.º 38 de 22 de fevereiro de 2013 [Internet]. 2013;2ª série(38):7179-80. [cited 2018 Jun 29]; Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/1937340>

Anexos

Anexo 1. Cromatograma e respetivo espetro de massa (Product Ion) da MOR.



Anexo 2. Cromatograma e respetivo espetro de massa (Product Ion) da MOR-d₃.



**Anexo 3. Lista de situações passíveis de automedicação.
(Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho)**

Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfartamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo do movimento. f) Higiene oral e da orofaringe. g) Endoparasitoses intestinais. h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites. i) Odontalgias. j) Profilaxia da cárie dentária. k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio. l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral. m) Estomatite aftosa.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal. d) Tosse e rouquidão. e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hiperssecção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares. b) Verrugas. c) Acne ligeiro a moderado.
	<ul style="list-style-type: none"> d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas. e) Micoses interdigitais. f) Ectoparasitoses. g) Picadas de insectos. h) Pitiríase capitis (caspa). i) Herpes labial. j) Feridas superficiais. l) Dermatite das fraldas. m) Seborreia. n) Alopecia. o) Calos e calosidades. p) Frieiras. q) Tratamento da pitiríase versicolor. r) Candidíase balânica. s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.

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

Anexo 4. Documento para aquisição de estupefacientes e psicotrópicos. (Portaria n.º 981/98, de 8 de junho)

ANEXO VII

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES
 COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
 ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM
 RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ / _____
 Nota de encomenda N.º _____ / _____


(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		

Anexo 5. Documento de requisição de Hemoderivados.

Número de série 2211857 VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos*)

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____ <small>(Nome legível)</small> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <small>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</small> <small>Apor etiqueta autocolante, cópia ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.</small>	QUADRO A
---	--	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ <small>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</small> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	QUADRO B
--	-----------------

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

*) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

<p>I. Instruções relativas à documentação:</p> <p>A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.</p> <p>VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.</p> <p>VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <i>Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</i></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</p> <p>a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;</p> <p>b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>	QUADRO D
--	-----------------

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 6. Documento de requisição de Estupefacientes e Psicotrópicos.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ Anexo X

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____


Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código	

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 8. Ficha de preparação e rótulo de uma suspensão oral de Pirazinamida 50mg/mL.

SERVIÇOS FARMACÊUTICOS		SERVIÇOS FARMACÊUTICOS			
		Guia de Preparação – Pirazinamida 50mg/ml suspensão oral			
Lote	Data de Preparação	Serviço / Doente			
B140518	14 / 05 / 2018	Pneumologia - [redacted]			
Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 100mL	Quantidade pesada
Pirazinamida 500 mg	3003	10/2021	Sanoji	10 cápsulas	10 cápsulas
Xarope comum	C080518	8/6/2018	SF ULS Guarda	q.b.p. 100 mL	9,67 100ml
Preparação					
1. Desinfectar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador. 2. Abrir as cápsulas e reduzir o pó. 3. Juntar o xarope comum até completar o volume. 4. Homogeneizar. 5. Acondicionar e rotular.					
Material utilizado: proveta, vareta.					
Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Anotações		
Frasco âmbar	Temperatura de 4 a 8°C.	1 mês	Tuberculostático. Agitar antes de usar.		
Verificação					
Ensaio			Especificação		
<input checked="" type="checkbox"/> Aprovado			<input type="checkbox"/> Rejeitado		
Operador	Data	Supervisor	Data		
[Signature]	14 / 05 / 2018	[Signature]	14 / 05 / 2018		
SF.Imp.000.00					
Serviços Farmacêuticos Pirazinamida 50mg/ml suspensão oral Agitar antes de usar. Conservar no frigorífico.					
Doente: [redacted] Lote: B140518 Usar até: 14/06/2018 Posologia:					

Anexo 9. Certificado da formação “Adverse Drug Reactions: Reporting makes medicines safer”.



This certificate confirms that

Margarida De Jesus Prata

completed the 45 - 60 minute e-learning module

**Adverse Drug Reactions:
reporting makes medicines safer**

on 6/4/2018

Keep this certification as a record for your
Continuing Professional Development (CPD) or Continuing Medical Education (CME).

The European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) accredits this e-learning across
EU and beyond as CME activity for doctors and medical specialists.

EACCME awards 1 European CME credit (ECMEC)* for this e-learning.

EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS)



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Mitul Jadeja".

Mr Mitul Jadeja, Special Projects Manager

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Rafe Suvarna".

Dr Rafe Suvarna, Expert Medical Assessor

Authors, working for the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), UK.

Anexo 10. Posters e Publicações.

O presente trabalho foi apresentado como Poster no *56TH Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2018 Conference)*, que se realizou na Bélgica entre os dias 26 e 30 de agosto de 2018:

DETERMINATION OF OPIATES IN WHOLE BLOOD USING MICROEXTRACTION BY PACKED SORBENT

Prata M., Ribeiro A., Figueirinha D., Rosado T., Oppolzer D., Restolho J., Araújo A., Costa Suzel, Barroso M., Gallardo E.

Estando o mesmo publicado na revista “*TIAFT 2018 26-30/08 Ghent Belgium Program & Abstract Book*”:

P012

Determination of opiates in whole blood using microextraction by packed sorbent

Prata M.¹, Ribeiro A.¹, Figueirinha D.¹, Rosado T.^{1,2}, Oppolzer D.¹, Restolho J.^{1,3}, Araújo A.^{4,5}, Costa S.⁶, Barroso M.⁶, Gallardo E.^{1,2}

¹Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã, Portugal; ²Laboratório de Fármaco-Toxicologia-UBIMedical, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal; ³Nal von Minden, GmbH, Regensburg, Germany.; ⁴Instituto Politécnico da Guarda (IPG), Escola Superior de Saúde, Guarda, Portugal; ⁵Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior do IPG (UDI/IPG), Guarda, Portugal; ⁶Serviço de Química e Toxicologia Forenses, Instituto de Medicina Legal e Ciências Forenses - Delegação do Sul, Rua Manuel Bento de Sousa, Lisboa, Portugal

Background & Aims: In Portugal (also worldwide) the abuse of psychoactive substances is growing each day, with a significant increase of deaths related to its consumption. As opiates are one of the most prevalent substances in that context, it is necessary to equip labs with faster and effective methods to identify and quantify these substances. Therefore, this work describes the development and validation of an analytical method for the simultaneous determination of selected opiates, morphine (MOR), codeine (COD) and 6- monoacetylmorphine (6-MAM) in blood samples by GC-MS/MS, using microextraction in packed sorbent (MEPS) for sample preparation. **Methods:** The deuterated analogues were used as internal standards. We proceeded to the optimization of the extraction technique using the fractional factorial planning (2k-1), a statistical tool applied to the decision process that assesses in a multivariate way the factors involved in the extraction (strokes, amount of washing and elution solutions, number of washes of the sorbent and number of elution cycles). **Results:** The final optimized conditions were: number of strokes (20), amount of formic acid in the washing solution (3.36%), number of washes of the sorbent (1), amount of ammonium hydroxide in the elution solution (2.36%) and number of elution cycles (11). Using a sample volume of 250 µL, the method was validated according to internationally accepted standards, the Food and Drug Administration (FDA) and the Scientific Working Group of Forensic Toxicology (SGWTOX) for the validation of bioanalytical methods. The studied parameters included selectivity, calibration model and linearity, limit of detection (LOD) and limit of quantification (LLOQ), precision, accuracy, stability, dilution integrity and recovery. The method proved to be linear in the range of 5-1000 ng/mL, with coefficients of determination greater than 0.99 for all analytes. Intra- and inter-day accuracy and precision were in accordance with the above-mentioned criteria, presenting coefficients of variation of less than 15% and bias within a range of ± 15% of the theoretical concentration. Regarding the obtained absolute recoveries, the values ranged between 6% and 23%.

POSTERS

Foi também submetido para publicação para a revista *Forensic Sciences International*:

DETERMINATION OF OPIATES IN WHOLE BLOOD USING MICROEXTRACTION BY PACKED SORBENT AND GC-MS/MS

Prata Margarida, Ribeiro Andreia, Figueirinha David, Rosado Tiago, Oppolzer David, Restolho José, Araújo André RTS, Costa Suzel, Barroso Mário, Gallardo Eugenia

➤ **Outros trabalhos realizados no decorrer desta dissertação:**

Comunicação em formato Poster apresentado no *16º Congresso Nacional De Medicina Legal e Ciências Forenses*, que se realizou em Coimbra entre os dias 16 e 18 de novembro de 2017:

DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DE METADONA E DO SEU METABOLITO EDDP EM AMOSTRAS DE FLUIDO ORAL COM RECURSO A MANCHAS DE SALIVA SECA E GC/MS/MS

C. Vaz, A. Ribeiro, M. Prata, T. Rosado, M. Barroso, A. Araújo, E. Gallardo



Comunicação em formato Poster apresentado no *56TH Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2018 Conference)*, que se realizou na Bélgica entre os dias 26 e 30 de agosto de 2018:

DETERMINATION OF METHADONE AND ITS METABOLITE EDDP IN ORAL FLUID USING THE DRIED SALIVA SPOT SAMPLING APPROACH AND GAS CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY

Ribeiro A., Prata M., Vaz C., Rosado T., Restolho J., Barroso M., Araújo A.R.T.S., Gallardo E.

Estando o mesmo publicado na revista "TIAFT 2018 26-30/08 Ghent Belgium Program & Abstract Book":

P033

Determination of methadone and its metabolite EDDP in oral fluid using the dried saliva spot sampling approach and gas chromatography-tandem mass spectrometry

Ribeiro A.¹, Prata, M.¹, Vaz C.², Rosado T.^{1,3}, Restolho J.^{1,4}, Barroso M.⁵, Araújo A.R.T.S.^{2,6}, Gallardo E.^{1,3}

¹Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã, Portugal; ²Instituto Politécnico da Guarda (IPG), Escola Superior de Saúde, Guarda, Portugal; ³Laboratório de Fármaco-Toxicologia-UBIMedical, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal; ⁴Nal von Minden, GmbH, Regensburg, Germany; ⁵Serviço de Química e Toxicologia Forenses, Instituto de Medicina Legal e Ciências Forenses - Delegação do Sul, Lisboa, Portugal; ⁶Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior do IPG (UDI/IPG), Guarda, Portugal

Background & Aims: Methadone (MTD) is widely used for opiate substitution or maintenance treatments and pain management programs. MTD exhibits a narrow therapeutic range that displays large inter-individual variability, both in terms of pharmacokinetics and pharmacodynamics, which leads to considerable variability in terms of response and tolerance. Following administration, MTD is extensively metabolized, with 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP) being its main metabolite. Oral fluid can be an alternative matrix for analysis of MTD when testing compliance in patients enrolled in maintenance treatment or pain management programs, since it is non-invasively and easily collected, providing useful data regarding the patient's compliance status. The present work describes the development and validation of a novel analytical method for the determination of MTD and EDDP in oral fluid, using the Dried Saliva Spot (DSS) approach for sampling, by GC-MS/MS. **Methods:** Sample extraction was carried out by spotting the oral fluid sample (50 µL) onto the filter paper card and immersion in isopropyl alcohol, followed by centrifugation and extract concentration. Chromatographic separation was achieved using a 5% phenylmethylsiloxane column. **Results:** All chromatographic conditions and mass spectrometric parameters were optimized to enhance the signal. The method was validated following internationally accepted criteria, and the studied parameters included selectivity, linearity, limits of detection (LOD) and quantification (LLOQ), precision and accuracy, stability, dilution integrity and recovery. The procedure was linear for concentrations ranging from 10 to 250 ng/mL for both compounds, with determination coefficients higher than 0.99 for all analytes. Intra- and inter-day precision was lower than 15% for all analytes at the studied concentrations, while accuracy remained within a ±15% interval. Recoveries ranged from 45% to 74%. Low LODs were achieved for both compounds (5 ng/mL), using only 50 µL as sample volume. **Conclusion:** All studied parameters complied with the defined criteria and the sampling approach enabled the successful determination of methadone and its main metabolite in low volume oral fluid samples of patients undergoing opiate substitution/maintenance treatment.

O artigo deste trabalho foi submetido para publicação para a revista *Journal of Analytical Toxicology*:

DETERMINATION OF METHADONE AND EDDP IN ORAL FLUID USING THE DRIED SALIVA SPOTS SAMPLING APPROACH AND GAS CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY

Andreia Ribeiro, Margarida Prata, Cristiana Vaz, Tiago Rosado, José Restolho, Mário Barroso, André RTS Araújo, Eugenia Gallardo