

**Deteção de marcadores de consumo de heroína  
e opioides em amostras de urina por  
microextração em seringa empacotada  
Experiência Profissionalizante na Vertente de  
Investigação e Farmácia Comunitária**

**Ana Catarina Aguiar Monteiro**

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Mestrado Integrado)

Orientadora: Mestre Ana Aysa da Rocha Simão  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba

**outubro de 2023**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Ana Catarina Aguiar Monteiro, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 35525 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 09 /10 /2023



# Dedicatória

À minha avó Matilde.

Muito obrigada por tudo o que foste para mim e por tudo o que continuarás a representar na minha vida! Faz-me todo o sentido dedicar este trabalho a ti, porque ninguém melhor que tu me ensinou o verdadeiro significado de resiliência, paciência e capacidade de trabalho. Mesmo com diagnóstico de demência, tu nunca te esqueceste de mim, sempre perguntaste pelos meus estudos e demonstraste interesse acerca do meu futuro emprego. Infelizmente, não me conseguiste ver a terminar o curso, mas quero dizer-te que eu consegui, avó! E, agora, este trabalho é também teu. Onde quer que estejas, espero que tenhas orgulho de mim...



# Agradecimentos

Com a elaboração deste Relatório de Estágio, encerra-se mais um capítulo na minha vida e, como tal, não podia deixar de agradecer às pessoas que, de uma forma ou de outra, trilharam este caminho comigo, todos aqueles que, mesmo sem saberem, apoiaram-me e tornaram-me na pessoa que sou hoje.

Primeiramente, agradeço à Prof.<sup>a</sup> Doutora Luiza Granadeiro, pelo apoio e conhecimentos transmitidos ao longo desta jornada académica, e ao Prof. Doutor Gilberto Alves, pelo seu comprometimento admirável como Diretor de Curso, pela persistência e orientação incansável, essencialmente, no decorrer desta última etapa do curso. A ambos, pela oportunidade de estágio.

Agradeço à minha orientadora, Mestre Ana Aysa Simão, e à minha coorientadora, Prof.<sup>a</sup> Doutora Gallardo Alba, por me terem proporcionado a possibilidade de desenvolver este trabalho na área da Toxicologia. Sou-vos verdadeiramente grata pela orientação intelectual perspicaz, pelos ensinamentos transmitidos, pela capacidade de esforço, flexibilidade e, principalmente, por não terem desistido de mim. Quero, ainda, gratificar o Prof. Doutor Tiago Rosado, pela ajuda prestada no laboratório, assim como agradecer a todos os investigadores envolvidos no desenvolvimento deste projeto.

À Diretora Técnica da Farmácia da Sé, Dr.<sup>a</sup> Maria João Grilo, e restante equipa da Farmácia da Sé, pela partilha de conhecimentos, pela dedicação e acolhimento demonstrados durante o período de estágio.

À Sofia, que, para além de ser a minha irmã gémea, é, também, a minha alma gémea. Os teus conselhos, em momentos menos positivos, deram-me o impulso de que precisava. Obrigada por existires!

Um enorme obrigada à minha família: à minha mãe e ao meu pai, às minhas primas e primo, tias e tios, por me apoiarem, incentivarem a continuar e por acreditarem em mim! Quero deixar um agradecimento especial à minha avó Matilde, pela preocupação e por cada palavra amiga que sempre me confortou. És a minha saudade eterna!

Ao André B., pelo carinho, pela paciência infindável, pelas conversas profundas e por veres, em mim, a pessoa que sou e a que posso vir a ser, mesmo quando nem eu própria consigo!

Aos meus amigos, que são mesmo a família que escolhi. Dizem que somos a média das pessoas com quem mais convivemos, pelo que fico feliz por saber que sou um bocadinho de cada um de vocês. Obrigada pelo amor platónico e por me darem a mão nesta caminhada, sem pensar duas vezes: André G., André M., Beatriz, Catarina, Inês e Rita, Maria, Mariana M., Mariana S., Micaela, Rafael, Sara, Susana, Vanessa, Vera, amigos da cantina, e todos os que, de alguma forma, não se encontrem aqui representados e que tenham contribuído para a minha formação pessoal e académica.



# Resumo

O presente Relatório de Estágio encontra-se dividido em dois capítulos elaborados no âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, com a finalidade de obter o grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo descreve o trabalho realizado na vertente de investigação, o qual se intitula “Deteção de marcadores de consumo de heroína e opioides em amostras de urina por microextração em seringa empacotada”. Este projeto laboratorial foi desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS), da Universidade da Beira Interior (UBI), sob orientação da Mestre Ana Aysa da Rocha Simão e coorientação da Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba. O trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um método analítico para a deteção de tramadol (TRM), codeína (COD), morfina (MOR), 6-acetilcodeína (6-AC), 6-monoacetilmorfina (6-MAM) e fentanilo (FNT), em amostras de urina, recorrendo-se à microextração em seringa empacotada (MEPS), seguida de análise por cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massa em *tandem* (GC-MS/MS). O procedimento envolveu a utilização da MEPS como estratégia de purificação da amostra, visto que esta é uma técnica bastante vantajosa, pelo facto de permitir a reutilização do sorvente, o uso de pequenos volumes de solventes orgânicos (2,7 mL) e de baixos volumes de amostra (250 µL) e, ainda, o alcance de baixos limites de deteção (LOD) para os compostos em estudo. De modo a minorar o dispêndio de solventes, fez-se uso de um sorvente de composição mista. O processo de validação parcial seguiu as normas internacionalmente aceites da *Food and Drug Administration* (FDA) e do *Scientific Working Group for Forensic Toxicology* (SWGTOX) e incluiu o estudo da seletividade, do LOD, da recuperação (eficiência de extração) e da estabilidade (de amostras processadas, à temperatura ambiente/a curto prazo e a ciclos de congelação e descongelação). O método validado demonstrou ser seletivo para os compostos em análise. No que tange aos LOD, estes foram calculados com base no *signal-to-noise* de brancos de amostra e comparados com o sinal obtido a diferentes concentrações. Os valores de LOD obtidos foram de 1 a 10 ng/mL para os analitos sob investigação. A recuperação dos analitos de interesse com este método variou de 12 a 108%, o que, de uma maneira geral, são melhores resultados comparativamente aos de outros estudos. O método desenvolvido mostrou ser rápido, eficiente (em termos de tempo de análise) e sensível, com capacidade de deteção e identificação de todos os opioides suprarreferidos, em pequenos volumes de amostra de urina (250 µL). A simplicidade deste método torna-o adaptável à integração em análises de

rotina ou de despiste de consumo de heroína, em laboratórios de Toxicologia Clínica e Forense.

O segundo capítulo é referente ao Estágio Curricular exercido na vertente de Farmácia Comunitária (FC), no caso, na Farmácia da Sé (FS), na Guarda, de 1 de março a 19 de julho de 2021, sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Maria João Coelho Tavares Madeira Grilo. Este período de estágio revelou-se uma experiência imprescindível para a minha formação enquanto futura profissional de saúde, mais especificamente, futura farmacêutica. No decorrer desta fase, foi-me possível consolidar conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, assim como obter novas competências técnico-científicas que puderam ser transportadas para a prática diária da FC. Assim sendo, neste capítulo, abordo as diferentes dimensões que constituem o papel do farmacêutico comunitário e, ainda, o enquadramento legal intrínseco à profissão.

## **Palavras-chave**

Opioides; Microextração em Seringa Empacotada; Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa em *Tandem*; Urina; Farmácia Comunitária



# Abstract

This Internship Report is divided into two chapters prepared within the scope of the "Internship" Curricular Unit, with the aim of obtaining a Master's degree in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter describes the work carried out in the research, entitled "Detection of heroin consumption markers and opioids in urine samples by microextraction by packed sorbent". This laboratory project was carried out at the Research Center in Health Sciences (CICS), at the University of Beira Interior (UBI), under the supervision of Master Ana Aysa da Rocha Simão and co-supervision of Professor Maria Eugenia Gallardo Alba. The aim of this study was to develop an analytical method for detection of tramadol (TRM), codeine (COD), morphine (MOR), 6-acetylcodeine (6-AC), 6-monoacetylmorphine (6-MAM) and fentanyl (FNT) in urine samples, using microextraction by packed sorbent (MEPS), followed by analysis by gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS). The procedure involved the use of MEPS as a sample purification strategy, as this is a very advantageous technique, as it allows the reuse of the sorbent, the use of small volumes of organic solvents (2,7 mL) and low sample volumes (250  $\mu$ L) and, also, the achievement of low limits of detection (LOD) for the compounds under study. In order to minimize the use of solvents, a mixed composition sorbent was used. The partial validation process followed the internationally accepted standards of the Food and Drug Administration (FDA) and the Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) and included the study of selectivity, LOD, recovery (extraction efficiency) and stability (of processed samples, at room temperature/short term and during freezing and thawing cycles). The validated method proved to be selective for the compounds under analysis. Regarding the LOD, these were calculated based on the signal-to-noise of blank samples and compared to the signal obtained at different concentrations. The LOD values obtained ranged from 1 to 10 ng/mL for the analytes under investigation. The recovery of the analytes of interest with this method ranged from 12 to 108%, which are generally better results compared to other studies. The method developed proved to be fast, efficient (in terms of analysis time) and sensitive, with the ability to detect and identify all the above-mentioned opioids in small volumes of urine samples (250  $\mu$ L). The simplicity of this method makes it suitable for integration into routine analysis or heroin consumption screening in Clinical and Forensic Toxicology laboratories.

The second chapter refers to the Curricular Internship carried out in the Community Pharmacy (FC), in this case, at Farmácia da Sé (FS), in Guarda, from March 1 to July 19, 2021, under the guidance of Dr.<sup>a</sup> Maria João Coelho Tavares Madeira Grilo. This internship period proved to be an essential experience for my training as a future health professional, more specifically, as a future pharmacist. During this phase, I was able to consolidate theoretical knowledge acquired throughout the course, as well as acquire new technical-scientific skills that could be transferred to the daily practice of FC. Therefore, in this chapter, I address the different dimensions that constitute the role of the community pharmacist and, also, the legal framework intrinsic to the profession.

## **Keywords**

Opioids;Microextraction by Packed Sorbent;Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry;Urine;Community Pharmacy



# Índice

## Capítulo 1 - Detecção de marcadores de consumo de heroína e opioides em amostras de urina por microextração em seringa empacotada.....1

1. Introdução.....	1
1.1. Opioides .....	1
1.1.1. Heroína.....	2
1.1.1.1. História .....	2
1.1.1.2. Síntese.....	3
1.1.1.3. Propriedades físico-químicas .....	4
1.1.1.4. Vias de administração.....	7
1.1.1.5. Farmacocinética.....	8
1.1.1.6. Efeitos a curto prazo .....	11
1.1.1.7. Efeitos a longo prazo.....	12
1.1.2. Marcadores de consumo de heroína.....	13
1.1.2.1. Tramadol (TRM).....	13
1.1.2.1.1. Propriedades físico-químicas .....	14
1.1.2.1.2. Farmacocinética .....	15
1.1.2.2. Codeína (COD).....	15
1.1.2.2.1. Propriedades físico-químicas .....	16
1.1.2.2.2. Farmacocinética .....	17
1.1.2.3. Morfina (MOR).....	17
1.1.2.3.1. Propriedades físico-químicas .....	18
1.1.2.3.2. Farmacocinética .....	19
1.1.2.4. 6-acetilcodeína (6-AC).....	19
1.1.2.4.1. Propriedades físico-químicas .....	19
1.1.2.4.2. Farmacocinética .....	20
1.1.2.5. 6-monoacetilmorfina (6-MAM).....	20
1.1.2.5.1. Propriedades físico-químicas .....	20
1.1.2.5.2. Farmacocinética .....	21

1.1.2.6.	Fentanilo (FNT) .....	21
1.1.2.6.1.	Propriedades físico-químicas .....	22
1.1.2.6.2.	Farmacocinética .....	23
1.2.	Farmacodinâmica.....	23
1.2.1.	Recetores opioides .....	25
1.2.1.1.	Recetores $\mu$ .....	25
1.2.1.2.	Recetores $\kappa$ .....	26
1.2.1.3.	Recetores $\delta$ .....	26
1.2.2.	Tolerância .....	26
1.2.3.	Síndrome de abstinência .....	27
1.2.4.	Dependência .....	27
1.3.	Tratamento.....	28
1.3.1.	Tratamento da dependência .....	29
1.3.1.1.	Tratamento de substituição .....	29
1.3.1.1.1.	Fármacos de substituição de opioides receitados em países europeus.....	31
1.3.1.2.	Intervenções psicossociais .....	32
1.3.2.	Tratamento da <i>overdose</i> .....	32
1.3.3.	Papel do farmacêutico .....	34
1.4.	Matriz biológica e procedimentos laboratoriais utilizados para a detecção de marcadores de consumo de opioides .....	35
1.4.1.	Urina.....	35
1.4.2.	Técnicas de extração .....	36
1.4.2.1.	Microextração em Seringa Empacotada (MEPS).....	37
1.4.3.	Técnicas de separação e de detecção .....	39
1.4.3.1.	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa em <i>Tandem</i> (GC-MS/MS).....	39
2.	Justificação do tema e objetivos.....	40
3.	Parte experimental.....	41
3.1.	Materiais e métodos.....	41
3.1.1.	Reagentes.....	41
3.1.2.	Padrões analíticos .....	42
3.1.3.	Instrumentação.....	42
3.1.4.	Preparação de soluções .....	43

3.1.5. Sistema cromatográfico e condições cromatográficas e espetrométricas .....	45
3.1.6. Matriz biológica .....	45
3.1.7. Preparação da amostra .....	46
3.1.8. Procedimento de extração .....	46
4. Resultados e discussão.....	47
4.1. Identificação dos compostos em análise .....	47
4.2. Validação do método .....	48
4.2.1. Seletividade.....	49
4.2.2. Limite de Detecção (LOD) .....	51
4.2.3. Recuperação .....	53
4.2.4. Estabilidade.....	55
4.2.4.1. Estabilidade de amostras processadas .....	55
4.2.4.2. Estabilidade à temperatura ambiente/a curto prazo .....	56
4.2.4.3. Estabilidade a ciclos de congelação e descongelação .....	57
5. Considerações finais e conclusões.....	58
6. Referências bibliográficas.....	59
<b>Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....</b>	<b>73</b>
1. Introdução.....	73
2. Caracterização e organização da farmácia.....	74
2.1. Contextualização .....	74
2.2. Localização e horário de funcionamento .....	74
2.3. Instalações e equipamentos .....	74
2.3.1. Caracterização do espaço exterior.....	75
2.3.2. Caracterização do espaço interior .....	75
2.4. Recursos humanos.....	81
2.5. Sistema informático .....	82
3. Informação e documentação científica.....	83
4. Medicamentos e outros produtos de saúde.....	84
4.1. Definição de conceitos .....	85
4.2. Sistemas de classificação de medicamentos .....	86
5. Aprovisionamento e Armazenamento.....	87
5.1. Critérios de seleção de um fornecedor/armazenista .....	88
5.2. Critérios de aquisição de encomendas.....	88
5.3. Elaboração de encomendas .....	89
5.4. Receção e conferência de encomendas .....	91
5.5. Marcação de preços e etiquetagem .....	93

5.6.	Armazenamento .....	94
5.7.	Controlo de temperatura e de humidade .....	95
5.8.	Controlo de prazos de validade .....	95
5.9.	Devoluções e quebras .....	96
6.	Interação farmacêutico-utente-medicamento.....	98
6.1.	Princípios éticos e interação com o utente no atendimento .....	98
6.2.	Programa VALORMED .....	100
6.3.	Farmacovigilância .....	101
7.	Dispensa de medicamentos.....	103
7.1.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) .....	104
7.1.1.	Modelos de receita médica .....	104
7.1.1.1.	Receita manual.....	105
7.1.1.2.	Receita eletrónica materializada.....	105
7.1.1.3.	Receita eletrónica desmaterializada .....	106
7.1.2.	Validação das prescrições médicas .....	106
7.1.3.	Dispensa de medicamentos prescritos .....	108
7.1.4.	Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes .....	109
7.1.5.	Regimes de participação .....	111
7.1.5.1.	Participação de produtos destinados ao autocontrolo da diabetes <i>mellitus</i> .....	113
7.1.5.2.	Protocolo “Solidariedade e Saúde” com a Câmara Municipal da Guarda.....	113
7.2.	Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) .....	114
7.2.1.	Automedicação e aconselhamento farmacêutico .....	114
8.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	116
8.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene .....	116
8.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial .....	118
8.3.	Produtos dietéticos infantis .....	119
8.4.	Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....	120
8.5.	Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) e Produtos de Uso Veterinário (PUV).....	122
8.6.	Medicamentos homeopáticos.....	123
8.7.	Dispositivos médicos.....	123
9.	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia.....	125
9.1.	Determinação de parâmetros antropométricos .....	125
9.1.1.	Peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC).....	125

9.2.	Determinação de parâmetros fisiológicos .....	126
9.2.1.	Pressão Arterial (PA) .....	126
9.3.	Determinação de parâmetros bioquímicos.....	127
9.3.1.	Glicémia capilar .....	128
9.3.2.	Colesterol total e triglicéridos.....	129
9.3.3.	Ácido úrico e creatinina.....	130
9.3.4.	Razão Normalizada Internacional (RNI) .....	131
9.3.5.	Antígeno Específico da Próstata (PSA) .....	132
9.4.	Administração de vacinas e injetáveis .....	133
9.5.	Serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM).....	133
9.6.	Serviços de consulta de nutrição, avaliação capilar, dermocosmética e podologia.....	135
10.	Preparação de medicamentos.....	135
10.1.	Medicamentos manipulados .....	135
10.2.	Preparações extemporâneas.....	138
11.	Receituário e faturação.....	139
12.	<i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)</i> .....	141
12.1.	Medidas adotadas e aconselhamento ao utente.....	141
12.2.	Limite nas margens de comercialização de equipamento de proteção individual, álcool e testes da COVID-19.....	142
12.3.	Testagem à COVID-19 .....	143
12.4.	Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias.....	144
12.5.	Entrega de medicamentos ao domicílio .....	144
13.	Outras atividades realizadas durante o período de estágio.....	144
14.	Conclusão.....	145
15.	Referências bibliográficas.....	146
	Anexos.....	155



# Índice de Figuras

## Capítulo 1 - Detecção de marcadores de consumo de heroína e opioides em amostras de urina por microextração em seringa empacotada

Figura 1 - Cápsulas da papoila de ópio, da espécie <i>Papaver somniferum</i> .....	1
Figura 2 - Representação da reação química de síntese da heroína .....	4
Figura 3 - Heroína em pó branco (à esquerda) e heroína em pó castanho (à direita) .....	5
Figura 4 - Heroína “ <i>black tar</i> ” .....	5
Figura 5 - Representação da estrutura química da heroína .....	6
Figura 6 - Via metabólica maioritária da heroína .....	10
Figura 7 - Representação da estrutura química do TRM .....	14
Figura 8 - Representação da estrutura química da COD .....	16
Figura 9 - Representação da estrutura química da MOR .....	18
Figura 10 - Representação da estrutura química da 6-AC .....	20
Figura 11 - Representação da estrutura química da 6-MAM .....	21
Figura 12 - Representação da estrutura química do FNT .....	22
Figura 13 - Mecanismo de ação dos opioides .....	25
Figura 14 - Percentagem de utentes a realizar diferentes tratamentos de substituição de opioides em países europeus .....	32
Figura 15 - Etapas que constituem o procedimento de MEPS .....	38
Figura 16 - Fluxograma do processo de MEPS utilizado para o procedimento de extração	47
Figura 17 - Cromatogramas obtidos de amostras de urina branca e de amostras de urina fortificadas à concentração de 1 ng/mL para todos os analitos em estudo, exceto para o FNT (10 ng/mL) .....	50



# Índice de Tabelas

## Capítulo 1 - Detecção de marcadores de consumo de heroína e opioides em amostras de urina por microextração em seringa empacotada

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas da heroína e do cloridrato de heroína .....	6
Tabela 2 - Propriedades físico-químicas do TRM .....	15
Tabela 3 - Propriedades físico-químicas da COD .....	17
Tabela 4 - Propriedades físico-químicas da MOR .....	18
Tabela 5 - Propriedades físico-químicas da 6-AC .....	20
Tabela 6 - Propriedades físico-químicas da 6-MAM .....	21
Tabela 7 - Propriedades físico-químicas do FNT .....	23
Tabela 8 - Condições espectrométricas do método desenvolvido .....	48
Tabela 9 - Limites descritos na literatura para compostos opioides presentes em amostras biológicas.....	52
Tabela 10 - Recuperações, obtidas por MEPS, dos opioides em estudo presentes nas amostras de urina (n=3).....	54
Tabela 11 - Estabilidade dos opioides em estudo em amostras processadas, armazenadas no amostrador automático, por um período de 24 h (n=3).....	55
Tabela 12 - Estabilidade dos opioides em estudo à temperatura ambiente/a curto prazo, por um período de 24 h (n=3) .....	56
Tabela 13 - Estabilidade dos opioides em estudo a ciclos de congelação, por um período de 24 h, e descongelação total (n=3) .....	57

## Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Tabela 1 - Recursos humanos da FS.....	81
Tabela 2 - Valores de referência do IMC para adultos.....	126
Tabela 3 - Valores de referência da PA para adultos.....	127
Tabela 4 - Valores de referência da glicémia, em jejum, e, em pós-prandial de 2 h.....	128
Tabela 5 - Valores de referência do colesterol total e dos triglicéridos.....	130
Tabela 6 - Valores de referência do ácido úrico no sangue.....	131
Tabela 7 - Valores de referência da creatinina no sangue.....	131
Tabela 8 - Valores de referência de RNI.....	132



# Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
6-AC	6-acetilcodeína
6-MAM	6-monoacetilmorfina
6-MAM-d <sub>3</sub>	6-monoacetilmorfina deuterada
Ac <sub>2</sub> O	Anidrido acético
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AT	Autoridade Tributária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
BIN	<i>Barrel Insert and Needle</i>
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O	Isopropanol
C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	Acetato de etilo
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
CCF	Centro de Conferência de Faturação
CE	Eletroforese Capilar
CEDIME	Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ácido fórmico
CH <sub>3</sub> COOH	Ácido acético
CICS	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
CIM	Centro de Informação do Medicamento
C <sub>máx</sub>	Concentração máxima
CNPEN	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
COD	Codeína
COD-d <sub>3</sub>	Codeína deuterada
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CQ	Controlo de Qualidade
CTT	Correios e Telecomunicações de Portugal
CV	Coeficiente de Variação
CVP	Cruz Vermelha Portuguesa
DAD	Detetor <i>Diode-Array</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DLLME	Microextração Líquido-Líquido Dispersiva
DOE	<i>Design Of Experiments</i>
DOR	<i>Delta Opioid Receptor</i>
DSNA	Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação
DT	Diretora Técnica
EUA	Estados Unidos da América
F.S.A.	Faça Segundo a Arte

FC	Farmácia Comunitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FIFO	<i>First In, First Out</i>
FNT	Fentanilo
FP	Farmacopeia Portuguesa
FS	Farmácia da Sé
GC	Cromatografia Gasosa
GC-MS/MS	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa em <i>Tandem</i>
Glintt	Global Intelligent Technologies
H <sub>2</sub> O	Água
HCl	Ácido clorídrico
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
K <sup>+</sup>	Potássio
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Fosfato dipotássico
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato monopotássico
KOR	<i>Kappa Opioid Receptor</i>
LC	Cromatografia Líquida
LLE	Extração Líquido-Líquido
LLOQ	Limite Inferior de Quantificação
LOD	Limite de Detecção
log <i>P</i>	Coefficiente de partição
LOQ	Limite de Quantificação
LPME	Microextração em Fase Líquida
<i>m/z</i>	Massa/carga
M1	O-desmetiltramadol
M2	N-desmetiltramadol
M3	N,N-didesmetiltramadol
M-3-G	Morfina-3-Glucuronídeo
M4	N,N,O-tridesmetiltramadol
M5	N,O-desmetiltramadol
M-6-G	Morfina-6-Glucuronídeo
MeOH	Metanol
MEPS	Microextração em Seringa Empacotada
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MOR	Morfina
MOR-d <sub>3</sub>	Morfina deuterada
<i>M<sub>r</sub></i>	Massa molecular relativa
MRM	<i>Multiple Reaction Monitoring</i>
MS	Espectrometria de Massa
MS/MS	Espectrometria de Massa em <i>Tandem</i>
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MSTFA	N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoroacetamida

MUV	Medicamento de Uso Veterinário
n.d.	Não detetado
NH <sub>4</sub> OH	Hidróxido de amónio
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PI	Padrão Interno
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PMME	Microextração em Polímero Monolítico
PRM	Problema Relacionado com o Medicamento
PSA	Antigénio Específico da Próstata
PT	Prontuário Terapêutico
PUV	Produto de Uso Veterinário
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
Q	Quadrupolo
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RNI	Razão Normalizada Internacional
RNM	Resultado Negativo Associado à Medicação
rpm	Rotação por minuto
SABA	Solução Antisséptica de Base Alcoólica
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SBSE	Extração Sortiva em Barra de Agitação
SE	<i>Surfactant Enhanced</i>
SFO	Gota Orgânica Flutuante
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SIM	<i>Selected Ion Monitoring</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPDE	Extração Dinâmica em Fase Sólida
SPE	Extração em Fase Sólida
SPME	Microextração em Fase Sólida
SSCGD	Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos
SWGTOX	<i>Scientific Working Group for Forensic Toxicology</i>
t <sub>1/2</sub>	Tempo de semivida
TMCS	Trimetilclorosilano
TMS	Trimetilsilil
TOF-MS	Espetrometria de Massa de Tempo de Voo
TRAg	Teste Rápido de Antigénio
TRM	Tramadol
UBI	Universidade da Beira Interior

ULS	Unidade Local de Saúde
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
WADA	<i>World Anti-Doping Agency</i>
$\delta$	<i>Delta</i>
$\kappa$	<i>Kappa</i>
$\mu$	<i>Mu</i>



# Capítulo 1 - Deteção de marcadores de consumo de heroína e opioides em amostras de urina por microextração em seringa empacotada

## 1. Introdução

### 1.1. Opioides

O ópio (do grego, “*opion*”, que significa “sumo” (1,2)) é uma substância obtida das cápsulas da papoila da espécie *Papaver somniferum* (Figura 1), também denominada, vulgarmente, de “papoila dormideira” (3). A maior parte desta droga provém do Afeganistão, que se mantém na linha da frente como principal produtor de ópio ilegal em todo o Mundo (4).



Figura 1 - Cápsulas da papoila de ópio, da espécie *Papaver somniferum* (5)

Desde os tempos antigos, a papoila do ópio é reconhecida pelas suas propriedades medicinais associadas ao seu teor de metabolitos secundários. Os seus metabolitos secundários mais significativos, na área farmacêutica, são os alcaloides benzilisoquinolínicos. Alguns destes possuem aplicações clínicas específicas, afetando também o Sistema Nervoso Central (SNC) (p. ex.: como euforizantes e analgésicos). É, por isso, que a história do ópio envolve questões como vício, conflitos e perdas em larga escala, ao longo de anos (6), motivos estes que levaram à restrição do seu uso.

Os opiáceos são alcaloides naturais derivados da papoila do ópio, como a morfina (MOR), a codeína (COD), incluindo, ainda, os seus derivados semissintéticos, tais como, a heroína, a

hidrocodona, a oxicodona e a buprenorfina (7). Estes derivados semissintéticos são obtidos por modificações estruturais parciais das substâncias naturais (3). Em contrapartida, o termo “opioide” é um termo mais abrangente, dado que engloba os opiáceos e os seus análogos sintéticos (7). Portanto, os opioides são todas as substâncias, quer sejam naturais, semissintéticas ou sintéticas, que atuam nos recetores agonistas e antagonistas opioides, exercendo atividades depressoras no SNC (3).

Cada vez mais, os opioides fomentam uma crescente preocupação em toda a Europa, devido ao seu impacto no aumento da taxa de mortalidade. Além disto, estão associados a problemas sociais e de saúde pública, incluindo violência e disseminação de doenças infecciosas, uma vez que os seus consumidores, muitas vezes, adotam comportamentos de risco. Segundo dados do Relatório Europeu sobre Drogas, de 2019, divulgado pelo Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, aproximadamente, 1,3 milhões de indivíduos, na União Europeia, foram considerados consumidores de opioides de alto risco, dos quais cerca de 654000 encontravam-se em tratamento de substituição, em 2017. No mesmo ano, o uso de opioides foi identificado como um dos principais motivos para o tratamento especializado da toxicodependência (4). Em Portugal, embora os opioides não sejam a categoria de drogas mais amplamente consumida, de acordo com o Relatório de 2019, do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, estima-se que, em 2015, existiam, aproximadamente, 33290 consumidores de opioides em situação de alto risco. Em muitos dos casos de óbitos relacionados com o uso de substâncias, os opioides foram identificados como uma das substâncias maioritariamente presentes (8).

Nas subsecções seguintes, segue-se uma breve revisão bibliográfica, essencialmente, das propriedades físico-químicas e da farmacocinética de cada composto objeto de estudo, neste trabalho. Saliento que se fez uma abordagem mais detalhada para a heroína, dado que é desta substância que derivam os marcadores de consumo sob investigação.

### **1.1.1. Heroína**

#### **1.1.1.1. História**

Em 1874, C. R. A. Wright sintetizou, pela primeira vez, a diacetilmorfina, através de uma reação química entre a MOR e um excesso de anidrido acético (9) (abreviadamente, Ac<sub>2</sub>O). Alguns anos mais tarde, em 1898, a empresa farmacêutica alemã, Bayer, continuou o trabalho de Wright, refinando o processo de síntese desta substância e realizando administrações da mesma em humanos (10). Com estes estudos, pensou-se ter encontrado o substituto ideal da MOR (um alcaloide natural do ópio que deprime o SNC e que causa dependência) (11). Assim, no final do século XIX, a Bayer patenteou a nova substância

produzida com o nome comercial de Heroína (9,10). A palavra “heroína” surgiu do termo alemão “*heros*”, por referência a um antigo herói grego (12).

Durante alguns anos, acreditou-se que a heroína era mais segura e eficaz que a MOR (11), dado que se supunha não causar tolerância ou dependência, até porque podia ser usada em doses muito mais baixas comparativamente à MOR, para os fins terapêuticos pretendidos (10). A heroína passou, então, a ser utilizada como fármaco para: alívio dos sintomas de abstinência de MOR (11); tratamento de casos de alcoolismo (11) e de doenças pulmonares, tendo sido usada como antitússico para a tuberculose e pneumonia (10).

Mais tarde, a heroína revelou-se mais viciante que a MOR, podendo causar dependência em poucas semanas, após o início da sua utilização (11). Por esta razão, em 1912, os Estados Unidos da América (EUA) assinaram um Tratado Internacional, com o intuito de abolir o comércio de ópio, a nível mundial (11). Posteriormente, a produção e a posse de heroína passaram a ser tidas como ilegais (11). A heroína foi, ainda, inserida nas listas de substâncias com propriedades viciantes sujeitas a controlo, de acordo com o Direito Internacional (10).

Atualmente, a heroína não é usada como medicamento, excetuando em programas de desintoxicação (9,10). O seu consumo recreativo tornou-a uma das drogas de abuso mais problemáticas dos dias de hoje, no que toca ao tratamento de intoxicações; número de *overdoses*, de hospitalizações e de mortalidades; prática de crimes e violência (9). Assim sendo, a heroína é uma droga interessante de ser estudada do ponto de vista toxicológico.

#### **1.1.1.2. Síntese**

Conforme a literatura, a heroína pode ser obtida mediante síntese química total ou semissíntese (12). Na síntese total, parte-se de uma MOR produzida laboratorialmente, a qual é, posteriormente, utilizada para originar heroína (12). Este processo revela-se difícil e dispendioso (12). Atualmente, a semissíntese é considerada o método mais prático para obtenção de heroína, uma vez que a MOR usada é proveniente de uma fonte natural, o látex seco de cápsulas da papoila de ópio (12), da espécie *Papaver somniferum* (13).

O processo de semissíntese principia-se com a trituração e agitação do ópio bruto em água quente e óxido de cálcio (12). Depois, é adicionado cloreto de amónio e o precipitado é filtrado (12). Como resultado, obtém-se MOR de base livre (12). Este produto pode ser tratado com  $\text{Ac}_2\text{O}$ , em combinação com piridina, benzeno ou acetato de sódio (9). Recentemente, encontra-se, também, descrito um método rápido para obtenção de heroína que consiste na utilização de 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP), um catalisador da reação que acetila os grupos hidroxilo alcoólicos e fenólicos da MOR (9). No entanto, a reação a

que se recorre, frequentemente, assenta na exposição da MOR a um excesso de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , na presença de temperaturas elevadas (13). Deste modo, a MOR sofre uma acetilação no grupo hidroxilo na posição 3, obtendo-se a 3-acetilmorfina; e, neste último composto, ocorre uma acetilação no grupo hidroxilo na posição 6, formando-se a 3,6-diacetilmorfina (heroína) (10,13) (Figura 2).

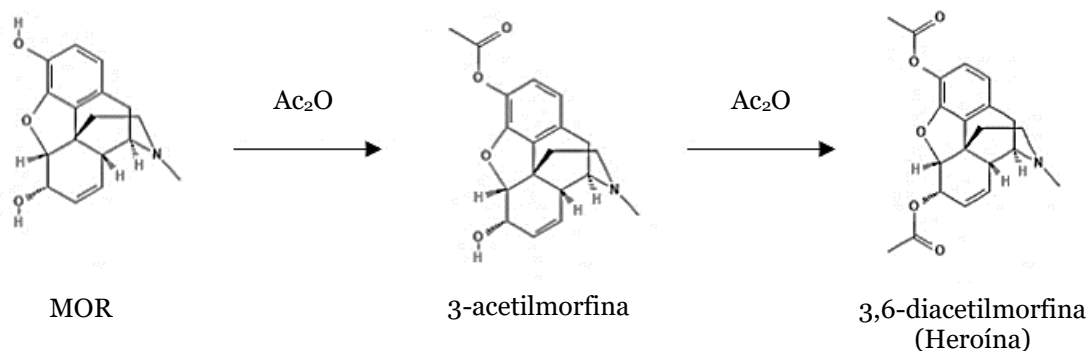


Figura 2 - Representação da reação química de síntese da heroína (14)

A primeira acetilação, do grupo 3-hidroxilo (fenólico) da MOR, é considerada um processo rápido (9). Em contrapartida, a acetilação do grupo 6-hidroxilo, que leva à obtenção da heroína, processa-se de forma mais lenta (9). Na literatura, é mencionado que o tempo necessário para que esta síntese se dê por completo é de várias horas a alguns dias (9). Após a acetilação, a solução é neutralizada com carbonato de sódio (12,13,15), sendo obtida heroína de base livre (12). Em seguida, o sólido é tratado com ácido clorídrico (HCl) concentrado, por forma a produzir-se um precipitado sob a forma de sal, o cloridrato de heroína (12,13). Este produto final é separado da restante mistura por filtração (15).

### 1.1.1.3. Propriedades físico-químicas

O ópio bruto é constituído sobretudo por alcaloides, álcoois, esteróis, resinas, partículas vegetais, etc. Muitas destas substâncias podem estar presentes na heroína como contaminantes, se não forem removidas aquando da sua síntese. Para além disto, a heroína ilícita é comumente misturada com diluentes, tais como, quinina, manitol, dextrose, lactose e bicarbonato de sódio, de modo a auxiliar a administração injetável. Por vezes, encontra-se, ainda, adicionado paracetamol, lidocaína e procaína, com a finalidade de exacerbar o efeito da heroína ou aliviar a dor da injeção. Todos estes compostos podem ser separados da heroína e identificados, com recurso a métodos estatísticos, para detetar a origem da droga (13).

A aparência e a composição química da heroína são diversificadas, dependendo da sua proveniência e do processo de síntese a que foi sujeita (13). A heroína pode variar de branca a castanho-escuro (Figura 3) e preta (13,16).



Figura 3 - Heroína em pó branco (à esquerda) e heroína em pó castanho (à direita) (17)

Quando pura, ou seja, na forma de sal de cloridrato de heroína, apresenta-se como um pó branco (13,18), fino (13), de sabor amargo (18). Este tipo de heroína tem origem, maioritariamente, na América do Sul e, em menor escala, no Sudeste Asiático (18). Existe, ainda, a heroína “*black tar*” (13,16,18) que é produzida, predominantemente, no México (18), e que se apresenta como um produto pegajoso (16,18), como o alcatrão, ou duro, como o carvão (18), e de cor castanho-escuro ou, até mesmo, preta (13) (Figura 4).



Figura 4 - Heroína “*black tar*” (17)

A quantidade e a pureza da heroína ilícita podem variar em função do conteúdo alcaloide, dos procedimentos de extração da MOR e das técnicas usadas nos processos de acetilação e purificação. Assim sendo, nos EUA, a pureza da heroína “de rua” (geralmente, encontrada

na forma de sal de cloridrato) pode oscilar de 1-60%. Já a pureza da heroína “*black tar*” é mais elevada, podendo variar entre 40 e 80% (13).

Como se pode observar na Figura 5, a heroína exibe uma estrutura química penta cíclica, sendo diacetilada no grupo hidroxilo fenólico na posição 3 e no grupo hidroxilo na posição 6, comparativamente à MOR (12).

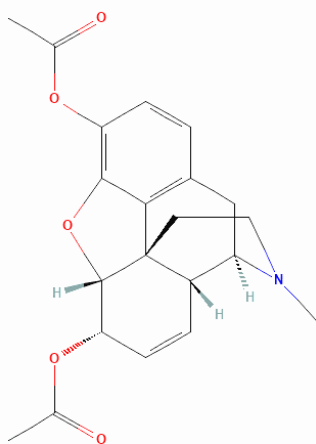


Figura 5 - Representação da estrutura química da heroína (19)

A fórmula molecular da heroína é  $C_{21}H_{23}NO_5$  e a sua massa molecular relativa ( $M_r$ ) (ou peso molecular) é de 369,4 g/mol (13). Devido à presença de um átomo de azoto no anel de piperidina (12), a heroína é uma base forte (13), com um  $pK_a$  de 7,6 (12,13,20) e um coeficiente de partição ( $\log P$ ) de 0,2 (13). O seu ponto de fusão é de 173 °C (13,20), por outro lado, o ponto de fusão do cloridrato de heroína, é de 244 °C (13). A heroína é solúvel em álcool, clorofórmio e éter e insolúvel em água, enquanto o seu sal dissolve-se em álcool, clorofórmio e água (13). As características físico-químicas da heroína e do cloridrato de heroína encontram-se resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas da heroína e do cloridrato de heroína (12,13,20)

	<b>Heroína</b>	<b>Cloridrato de heroína</b>
Fórmula molecular	$C_{21}H_{23}NO_5$	$C_{21}H_{24}ClNO_5$
$M_r$ (g/mol)	369,4	405,9
$pK_a$	7,6	
$\log P$	0,2	
Ponto de fusão (°C)	173	244
Solubilidade	Álcool, clorofórmio e éter	Álcool, clorofórmio e água

#### **1.1.1.4. Vias de administração**

A heroína pode ser consumida ou administrada por diversas vias de administração. Em seguida, saliento as mais notórias, concretamente, administração intravenosa, “*chasing the dragon*”, inalação e ingestão oral.

##### **Administração intravenosa**

Na Europa, incluindo Reino Unido, e na América do Norte, a administração intravenosa representa uma das formas mais "populares" de consumo de heroína. Esta via de administração pode comportar inúmeros riscos para a saúde, nomeadamente, dependência severa e transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), que causa Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), e do Vírus da Hepatite B (VHB) e Vírus da Hepatite C (VHC), dado que os utilizadores, por vezes, partilham agulhas e fazem uso de outras técnicas de injeção inadequadas. Adicionalmente, importa ressaltar que a via intravenosa está intimamente relacionada a um maior risco de *overdoses* fatais e não fatais (21).

Geralmente, a heroína para injeção encontra-se em pó, sendo diluída em água e acidificada com um pouco de sumo de limão, o que ajuda a solubilizar (22). Para este fim, a forma mais utilizada é, especificamente, o sal de cloridrato de heroína, que é mais solúvel em água (10,22). Preliminarmente à aspiração do produto para uma seringa, procede-se à sua esterilização, misturando-o numa pequena colher sobre a chama de uma vela, isqueiro ou do fogão a gás (22). Muitas vezes, antes de proceder à injeção do líquido na veia escolhida, o indivíduo toxicodependente fá-lo passar através de um filtro, de forma a garantir que toda a heroína em pó está bem dissolvida (22).

##### **“*Chasing the dragon*”**

O método “*chasing the dragon*” consiste na inalação de vapores produzidos aquando do aquecimento sobre uma chama de heroína de base livre (mais volátil (22)) envolta em papel de alumínio (22,23). Os consumidores procedem à inalação dos vapores resultantes do aquecimento, através da colocação de cartão ou de papel enrolado na boca (22). Eventualmente, estes vapores podem aparentar a forma de um dragão, daí o nome atribuído a esta via de administração (22).

Ao longo dos anos, este tipo de consumo de heroína expandiu-se em virtude de se associar a um menor risco de transmissão de doenças infecciosas, bem como a uma heroína considerada de qualidade superior, a heroína castanha (habitualmente, paquistanesa) (10).

## **Inalação**

A heroína inalada atravessa a mucosa nasal antes de chegar ao sangue (10). No entanto, uma quantidade variável pode ser ingerida durante este processo, reduzindo, assim, a concentração da forma ativa que, efetivamente, atinge a circulação (22). É, portanto, o método menos eficaz de consumo de heroína (22).

A administração intranasal de heroína está associada a um menor risco de *overdose* (23) e a um menor número de mortes (21). Isto pode ser explicado pelo facto de que os utilizadores controlam o consumo por meio de inalações graduais (23).

## **Ingestão oral**

A ingestão oral de heroína é muito incomum (22) e pouco viável (10), uma vez que a absorção por esta via se dá de forma lenta, sem produzir um efeito de “*rush*”<sup>1</sup> (22). Outra razão assenta no facto de que a maior parte da dose é metabolizada pelo fígado antes de alcançar lentamente a corrente sanguínea (22), o que limita a sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, se revela numa atividade muito baixa (10).

Há registos de casos raros de suicídio e homicídio que envolvem a ingestão oral de heroína. As “mulas” são o caso mais comum em que este tipo de administração é utilizado. Referem-se a indivíduos que introduzem e transportam droga no corpo, neste caso, heroína, podendo fazê-lo através da deglutição de sacos de látex ou plástico que contêm esta substância. Em caso de fuga do conteúdo do saco para o organismo, pode ocorrer obstrução intestinal e, até mesmo, intoxicação (22).

### **1.1.1.5. Farmacocinética**

A farmacocinética é o estudo do que o corpo faz ao fármaco (24) ou à substância química, desde a sua absorção, distribuição e metabolismo, até à excreção do organismo (24,25). Para além da análise destes quatro processos, compreende o estudo dos mesmos ao longo do tempo (25). Abaixo, descreve-se a farmacocinética da heroína.

## **Absorção**

A heroína é absorvida rapidamente por todas as vias de administração. A título de exemplo, a absorção de heroína administrada por via intravenosa é de 68% a nível cerebral. É esta alta lipossolubilidade apresentada pela heroína que permite a sua rápida deposição e dos

---

<sup>1</sup> “*Rush*” é um termo em inglês usado para descrever a “onda de prazer” ou euforia sentida por indivíduos utilizadores de heroína, após o seu consumo (16).

seus metabolitos no SNC e noutros órgãos, sendo, ainda, determinante para a toxicidade e sensação de “rush” que acometem os consumidores (21).

### **Distribuição**

A heroína possui uma capacidade de ligação à albumina sérica ou aos eritrócitos de 20-40%. A pH fisiológico, uma média de 40% da heroína está na forma não ionizada e, por isso, acessível para transporte através da membrana celular. Desta forma, o volume de distribuição da heroína pode alcançar 60 a 100 L, aproximadamente (20).

A heroína é mais lipossolúvel do que a MOR e restantes opioides, razão pela qual atravessa a barreira hematoencefálica mais rapidamente, em 15 a 20 s, atingindo níveis cerebrais significativos (21).

A Concentração Máxima ( $C_{máx}$ ) de heroína é dependente da dosagem utilizada e das características intrínsecas a cada indivíduo, pelo que é difícil determinar este parâmetro com exatidão (12). A injeção intravenosa de heroína resulta numa  $C_{máx}$  mais alta do que as obtidas por outras vias de administração, nomeadamente, de  $3960 \pm 1369$  ng/mL (12). Girardin *et al.* observaram que utentes tratados com heroína administrada por via intramuscular em doses comparáveis às da injeção intravenosa obtiveram, também, um alto valor de  $C_{máx}$ , o que indica uma elevada concentração sérica da droga (12). Por outro lado, a  $C_{máx}$  de heroína é bastante baixa quando administrada por via oral ou por via intranasal (12). O tempo para se atingir a  $C_{máx}$  varia de acordo com a via de administração em questão, assim: com uma administração intravenosa, atinge-se a  $C_{máx}$  em menos de 1 min (17); em 3 a 5 min, atinge-se o pico plasmático de uma administração intranasal e intramuscular (18) e, ao fim de 5 a 10 min, obtém-se a  $C_{máx}$  de uma administração subcutânea (21).

O tempo de semivida ( $t_{1/2}$ ) da heroína, que é o tempo necessário para que a sua concentração plasmática diminua em 50%, é bastante curto (12,20), especificamente, de 1,3 a 7,8 min (20), não ultrapassando os 10 min (10).

### **Metabolismo**

Independentemente da via de administração pela qual é consumida ou administrada, a heroína sofre um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado (12). Todavia, é maioritariamente metabolizada nos tecidos periféricos e na circulação sanguínea (20). Pouco tempo depois desta substância entrar na corrente sanguínea, ocorre uma rápida conversão da mesma num intermediário relativamente instável, a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) (22), principalmente, por ação da enzima butirilcolinesterase (12). Este intermediário, muito potente em termos farmacológicos, é, por sua vez, convertido

rapidamente em MOR, num período de 0,5 a 1 h, mediante um processo de desacetilação (22). No fígado, a MOR é metabolizada por meio de glucuronidação, uma reação baseada num processo de conjugação de glucuronídeos (22). Nesta etapa, moléculas hidrossolúveis de ácido glucurónico são conjugadas com MOR, formando-se Morfina-3-Glucuronídeo (M-3-G) e Morfina-6-Glucuronídeo (M-6-G) (22). O principal produto deste processo é a M-3-G (12,22,23), sendo este composto, um metabolito inativo da MOR (22). Porém, a M-6-G é extremamente ativa e tem a capacidade de potenciar a ação da MOR no organismo (22). Uma vez que o tempo de deteção da heroína é curto, os seus metabolitos ativos (6-MAM e MOR) assumem um papel importante a nível toxicológico, isto porque a sua deteção permite averiguar se houve ou não consumo de heroína (26). A Figura 6 representa um esquema da principal via metabólica da heroína.

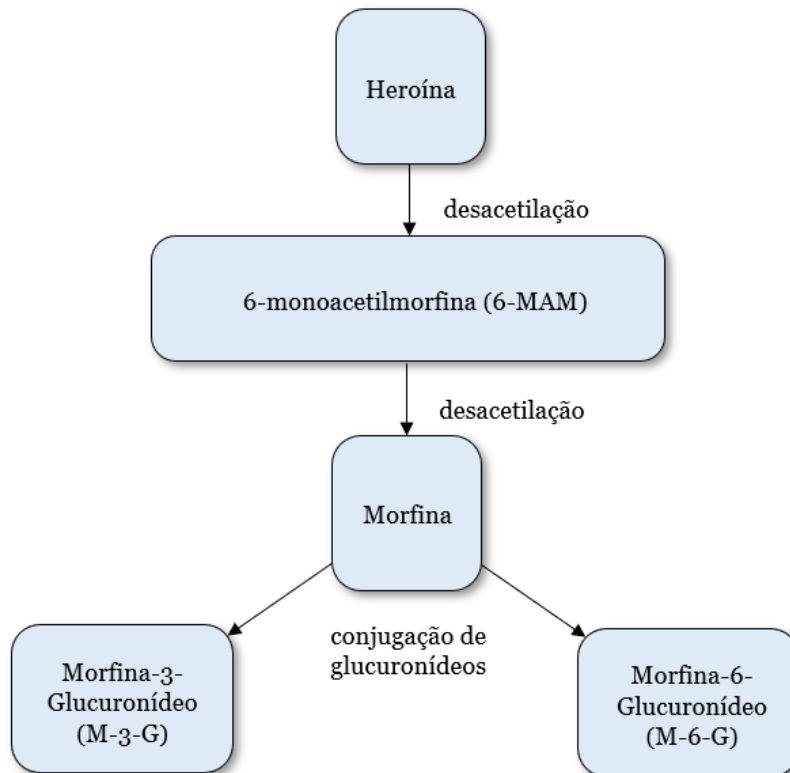


Figura 6 - Via metabólica maioritária da heroína (20,22,23)

Resultados de estudos farmacocinéticos da heroína revelaram que, após administração intravenosa desta droga, os seus níveis na corrente sanguínea diminuem exponencialmente. Tendo em conta que o limite de quantificação (LOQ) desta substância encontra-se entre 5 e 50 ng/mL, é possível assegurar que, ao fim de 10 a 40 min, a sua quantificação torna-se inexequível, pois já não se deteta heroína no sangue.

## **Excreção**

O parâmetro de depuração varia em função da dose de heroína administrada, constatando-se que ocorre uma maior depuração nos casos em que esta é inalada. Além do fator dose, as principais causas de alta depuração plasmática de heroína são a extensa distribuição desta molécula, a sua rápida eliminação por esterases e a sua hidrólise no ambiente básico do fluido corporal (12).

Nenhum vestígio de heroína foi recuperado na urina (10,20), exceto num estudo de Elliot *et al.*, em que 0,13% da dose total de heroína foi recuperada na urina na forma inalterada, após administração intravenosa contínua a longo prazo (12,20). Este resultado sugere que a heroína é quase totalmente convertida nos seus metabolitos, antes da excreção renal (20). Até 7 h após o consumo de heroína, pode ser detetada 6-MAM na urina (10). É também comum encontrar-se MOR e COD na urina de indivíduos viciados em heroína (10). Aproximadamente 70% da dose total de heroína administrada por via intravenosa, é recuperada na urina, sob a forma de compostos conjugados de MOR (55%) (12). A M-3-G e a M-6-G são facilmente excretadas na bÍlis (21) ou na urina, visto serem solúveis em água (21,22).

Em conclusão, a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da heroína é dificultada por fatores, como as suas diferentes vias de administração, a sua rápida absorção, o seu curto  $t_{1/2}$  no plasma, a sua conversão nos metabolitos previamente mencionados e, ainda, o uso concomitante de outras drogas e/ou medicamentos. Para além disto, note-se que o fígado e os rins de consumidores de heroína encontram-se, frequentemente, danificados, o que tem impacto nos processos de metabolismo e de excreção desta droga e dos seus metabolitos, resultando, conseqüentemente, em informações inconsistentes (12).

### **1.1.1.6. Efeitos a curto prazo**

Os utilizadores de heroína relatam experienciar um efeito agradável de "*rush*" (16–18). A intensidade deste ímpeto é determinada pela dose de droga consumida, bem como pela rapidez com que a esta se liga aos recetores opioides localizados no cérebro (18). Alguns sintomas que, geralmente, acompanham o êxtase da heroína são: euforia (27), analgesia (27); disforia (27); comichão (16,18,27); miose significativa (10,27); náuseas (16–18,27) e vômitos (16,18,27); boca seca; sensação de braços e pernas pesadas; e rubor quente na face (16–18). Ocorre, ainda, uma perda de apetite e uma redução da motilidade gastrointestinal, que pode resultar em obstipação (27). A temperatura corporal diminui ligeiramente, seguindo-se episódios de sudorese (27). Após estes primeiros efeitos, os consumidores de

heroína apresentam, frequentemente, sonolência (17,18); confusão mental (16,18); comprometimento da memória, da capacidade de concentração e da acuidade sensorial (27); diminuição da frequência cardíaca (10,18,27); e redução significativa na velocidade de respiração (18,27), o que pode causar lesões permanentes no cérebro, coma e morte (18).

#### **1.1.1.7. Efeitos a longo prazo**

O consumo continuado de heroína provoca alterações na estrutura e fisiologia do cérebro, resultando em desequilíbrios do sistema neuronal e hormonal (18). Estudos científicos comprovam que a heroína afeta a substância branca cerebral, comprometendo a capacidade de controlo do comportamento, de tomada de decisão e de resposta ao *stress* (18).

Independentemente da via de administração pela qual a heroína é consumida, destacam-se as seguintes condições médicas decorrentes do uso prolongado deste opioide (16,18): insónia (16,18), cólicas estomacais (16), obstipação (16,18), cicatrizes (18), veias colapsadas (16,18), doença hepática e renal (16), infeções bacterianas nos vasos sanguíneos (18) e nas válvulas cardíacas (16,18) e, também, abscessos (16,18). A saúde precária do indivíduo toxicodpendente, aliada aos efeitos de depressão respiratória provocados pela heroína, podem resultar em complicações pulmonares (16,18), como pneumonia (16,18) e tuberculose (18). Além disto, o uso prolongado de opioides leva à perda gradual de massa óssea e, eventualmente, à osteoporose (27). O consumo deste tipo de substâncias, associado a uma higiene pobre, bem como a uma dieta desequilibrada, justificam o surgimento de problemas dentários (27). Muitos indivíduos desenvolvem, ainda, doenças do foro mental, particularmente, depressão e perturbação de personalidade antissocial (16,18). Os homens apresentam, regularmente, disfunção sexual; por outro lado, as mulheres evidenciam ciclos menstruais irregulares (18).

Normalmente, a heroína “de rua” contém aditivos que podem obstruir os vasos sanguíneos e levar, conseqüentemente, a danos nos órgãos vitais (16,18). Estes contaminantes podem causar reações imunológicas que se manifestam sob doenças reumatológicas, como a artrite (18).

Algumas das repercussões mais graves derivadas do consumo a longo prazo de heroína incluem infeções por VIH (16,18), VHB (18) e VHC (16,18), que podem ser transmitidas por meio de partilha de objetos utilizados na administração injetável da droga (16,18) ou mediante troca de fluidos orgânicos (16,18).

### **1.1.2. Marcadores de consumo de heroína**

Como esclarecido anteriormente, a heroína é metabolizada pelo fígado em vários compostos. Alguns destes compostos podem ser utilizados como marcadores de consumo de heroína, o que significa que permitem indicar se determinado indivíduo consumiu ou não esta droga, recentemente, mediante a deteção de substâncias específicas ou dos seus metabolitos (14) em matrizes biológicas. Por recurso a análises toxicológicas, pode, então, confirmar-se a presença destes marcadores na urina, durante um determinado intervalo de tempo.

A 6-MAM é um metabolito exclusivo da heroína, não sendo apresentada com o consumo de outros opioides (28). Assim sendo, quando presente na urina, a 6-MAM é considerada o marcador específico de consumo de heroína (29). É importante acrescentar que, nesta matriz biológica, a janela de deteção de 6-MAM é estreita (29), entre 2 a 8h (30).

Outro composto detetável na urina e que pode ser utilizado como marcador de consumo de heroína é a MOR. Rotineiramente, a MOR é utilizada para rastrear heroína, dado que a sua janela de deteção na urina é longa, podendo ser encontrada, sensivelmente, até 3 a 4 dias. No entanto, a MOR não é um marcador específico de consumo de heroína, pois é, igualmente, metabolito da COD, podendo resultar da administração desta última (e, eventualmente, não da primeira). Além disto, foi demonstrado que a MOR está presente na urina até 2 dias posteriores à ingestão de sementes de papoila. Normalmente, a maioria dos testes de deteção de heroína, na urina, principiam-se com o rastreamento de MOR, por recurso a um imunoensaio. A carência de uma fonte identificável que justifique evidências de MOR, na urina, é um forte indicador de abuso de heroína por parte de um dado indivíduo (30).

#### **1.1.2.1. Tramadol (TRM)**

O TRM é um analgésico opioide (31–33), de ação central (32). Este opioide tornou-se o mais prescrito em todo o Mundo (32), dado que apresenta grande aplicação no tratamento de diferentes tipos de dor, nomeadamente, dor moderada, grave e crónica, abrangendo, ainda, a dor pós-operatória e a oncológica (31). Adicionalmente, o TRM mostrou-se eficaz no tratamento da abstinência de opioides (33). Não obstante, exhibe uma limitação notável, a sua curta duração de ação, o que exige que se administrem doses repetidas ou que se recorra à infusão contínua, com vista a manter uma analgesia prolongada (31).

A ação terapêutica deste composto é desempenhada através da sua relação de agonismo (parcial (33)) com o recetor opioide  $\mu_1$  e, simultaneamente, através da inibição da

recaptação neuronal de monoaminas (31,32). Relativamente aos recetores opioides  $\kappa$  e  $\delta$ , demonstra uma afinidade relativamente reduzida para estes subtipos (32).

Apesar de apresentar semelhanças estruturais com a COD e com a MOR, em termos de potência analgésica, o TRM é muito menos potente do que a MOR, quando ambos são administrados por via parenteral (34,35), o que também se verifica em comparação com a COD, uma vez que a potência do TRM também é menor (35).

Os efeitos adversos do TRM, mais comumente relatados, incluem náuseas e vômitos, convulsões e sonolência, embora a incidência destes efeitos seja menor relativamente aos opioides clássicos, como é o caso da MOR e do FNT (31).

#### 1.1.2.1.1. Propriedades físico-químicas

O TRM apresenta-se na forma de um pó cristalino e branco, que não possui odor perceptível. O seu sabor é amargo (36).

Quanto à sua estrutura química, este opioide é um análogo 4-fenil-piperidina da COD (33), tal como se pode observar na Figura 7.

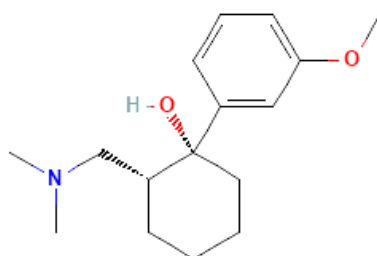


Figura 7 - Representação da estrutura química do TRM (36)

A fórmula molecular do TRM é C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> e a sua  $M_r$  é de 263,37 g/mol (35,36). O TRM possui um log  $P$  de 1,35 (36) e um pK<sub>a</sub> de 9,41 (35,36), constatando-se, através deste último parâmetro, que esta substância pode atuar como uma base fraca (36). O seu ponto de fusão é de 180-181 °C (35,36). O TRM apresenta solubilidade em água (35,36). As características físico-químicas do TRM constam na Tabela 2.

Tabela 2 - Propriedades físico-químicas do TRM (35,36)

<b>TRM</b>	
Fórmula molecular	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>
<i>M<sub>r</sub></i> (g/mol)	263,37
pK <sub>a</sub>	9,41
log <i>P</i>	1,35
Ponto de fusão (°C)	180-181
Solubilidade	Água

#### **1.1.2.1.2. Farmacocinética**

Após administração por via oral, o TRM é rapidamente absorvido pelo organismo.

Este opioide distribui-se facilmente pela corrente sanguínea, sendo que, aproximadamente, 20% se liga às proteínas plasmáticas. Ao fim de 2 h, a C<sub>máx</sub> do TRM é atingida, com uma biodisponibilidade de cerca de 70% (34,35). O t<sub>1/2</sub> desta droga é de 6 h (34).

A principal via do metabolismo do TRM envolve processos de O-desmetilação e N-desmetilação (34), conjuntamente com reações de conjugação, que formam glucuronídeos e sulfatos (34,35). Os principais metabolitos ativos resultantes da extensa metabolização do TRM são o O-desmetiltramadol (M1) (6 vezes mais potente que o composto original (33)) e o N-desmetiltramadol (M2) (32,34,35). Por sua vez, estes transformam-se em três outros metabolitos secundários, o N,N-didesmetiltramadol (M3), o N,N,O-tridesmetiltramadol (M4) e o N,O-desmetiltramadol (M5) (32,35).

O TRM e os seus metabolitos são eliminados, sobretudo, por via renal (34,35). Cerca de 30% da dose excretada na urina encontra-se na sua forma inalterada e 60% da mesma é excretada na forma de metabolitos (35). O remanescente da droga é eliminado nas fezes (35).

#### **1.1.2.2. Codeína (COD)**

A COD foi isolada por Pierre-Jean Robiquet, em 1832 (3). Esta substância constitui, aproximadamente, 0,5% dos alcaloides presentes no ópio (3). Devido às suas propriedades analgésicas, é utilizada, comumente, no alívio da dor pós-cirúrgica, sendo, frequentemente, empregue em tratamentos para crianças (37).

É considerada o protótipo dos analgésicos opioides de baixa potência, com uma afinidade limitada pelos recetores opioides  $\mu$ . A capacidade analgésica da COD é de, aproximadamente, 50% da obtida com a MOR (33).

O perfil de efeitos adversos da COD é semelhante ao de outros agonistas opioides. Recentemente, a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um alerta para um efeito adverso extremamente raro, porém grave, observado em bebês amamentados por mães que utilizam COD. Este efeito manifesta-se, principalmente, em mães metabolizadoras ultrarrápidas de COD, evidenciando-se níveis elevados de MOR no leite materno, o que pode levar, subsequentemente, a uma potencial depressão respiratória fatal nos recém-nascidos (33).

#### 1.1.2.2.1. Propriedades físico-químicas

A COD é encontrada na forma de um sólido cristalino que pode variar de incolor a branco, podendo, ainda, ser encontrada sob a forma de pó branco. Não possui odor discernível e tem um sabor amargo (38).

A nível estrutural, a COD é uma MOR que sofreu uma metilação, na posição 3 (33). Por esta razão, a COD é igualmente designada de metilmorfina (2,3) ou de éter monometílico de MOR (2) (Figura 8).

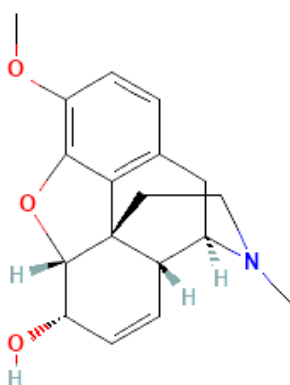


Figura 8 - Representação da estrutura química da COD (38)

A fórmula molecular da COD é  $C_{18}H_{21}NO_3$  e a sua  $M_r$  é de 299,4 g/mol (2,15,38). A COD é uma base fraca com um  $pK_a$  de 8,2 e um  $\log P$  de 1,19 (38,39). O seu ponto de fusão é de 154-156 °C (2,15,38). A COD é solúvel em água e em álcool, à temperatura ambiente (2,38). Na Tabela 3, apontam-se as características físico-químicas da COD.

Tabela 3 - Propriedades físico-químicas da COD (2,15,38,39)

COD	
Fórmula molecular	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>
M <sub>r</sub> (g/mol)	299,4
pK <sub>a</sub>	8,2
log P	1,19
Ponto de fusão (°C)	154-156
Solubilidade	Álcool e água

#### 1.1.2.2.2. Farmacocinética

As vias metabólicas principais da COD incluem a glucuronidação e a desmetilação (2). Mediante metabolização pela CYP2D6 (33,37), a COD perde um grupo metilo (2), metabolizando-se em MOR (2,33), composto este que possui efeitos narcóticos substancialmente mais potentes que os da COD (2). A maior parte da COD é convertida num metabolito inativo, a codeína-6-glucuronídeo (2). Em menor quantidade, a COD é biotransformada em norcodeína, a qual se suspeita que detenha efeitos psicoativos (2). Como resultado do metabolismo da COD, obtêm-se três compostos distintos com efeitos psicoativos conhecidos: MOR, normorfina e M-6-G (2).

O  $t_{1/2}$  da COD é de 2,5 a 3 h (33). Assim sendo, todos os compostos derivados do seu metabolismo são excretados na urina, com uma eliminação de 90% da dose em 48h (2,33), essencialmente, sob a forma de codeína-6-glucuronídeo (2).

#### 1.1.2.3. Morfina (MOR)

Em 1805, Sertürner descobriu a MOR (2,33), tendo atribuído o nome de “*morphium*” a esta substância, em homenagem ao Deus do sono (33). Só em 1952, Gates e Tschudi realizaram, pela primeira vez, a síntese total de MOR (2). Após a Guerra Civil Americana, cerca de cem mil soldados mostraram-se dependentes de MOR (33). Atualmente, este opioide é utilizado no controlo da dor moderadamente grave a grave (33).

A MOR é o protótipo dos opioides que atuam ao nível dos recetores  $\mu$ , sendo um opioide de ação relativamente longa (33).

Por último, a MOR é uma substância com um perfil de efeitos adversos complexo, pelo que se torna fundamental a sua adequada monitorização no tratamento da dor. Os seus efeitos adversos relacionam-se com a libertação de histamina, que pode causar broncoespasmo e hipotensão, bem como depressão respiratória. A MOR pode, também, provocar náuseas e vômitos, retenção urinária, obstipação, vasodilatação, hipotensão ortostática (33), entre outros.

### 1.1.2.3.1. Propriedades físico-químicas

Quanto às características organoléticas, a MOR pode encontrar-se na forma de um pó branco e cristalino ou na forma de pequenos cristais. O seu sabor é amargo e não possui odor (40).

É derivada do fenantreno. A MOR é composta por um anel de benzeno com um grupo hidroxilo fenólico, na posição 3, e um grupo hidroxilo alcoólico, na posição 6. O átomo de azoto é essencial para a ação analgésica da MOR (33) (Figura 9).

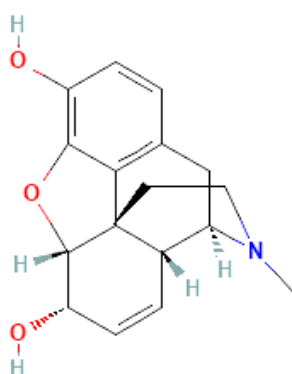


Figura 9 - Representação da estrutura química da MOR (40)

A fórmula molecular da MOR é  $C_{17}H_{19}NO_3$  e a sua  $M_r$  é de 285,34 g/mol (40). Devido à presença de um átomo de azoto na sua estrutura química, a MOR revela-se uma base fraca com um  $pK_a$  de 8,2 e um  $\log P$  de 0,89 (39,40). O seu ponto de fusão varia de 255 °C a 257 °C (15). A MOR é relativamente solúvel em água (40). As características físico-químicas da MOR encontram-se reunidas na Tabela 4.

Tabela 4 - Propriedades físico-químicas da MOR (15,39,40)

MOR	
Fórmula molecular	$C_{17}H_{19}NO_3$
$M_r$ (g/mol)	285,34
$pK_a$	8,2
$\log P$	0,89
Ponto de fusão (°C)	255-257
Solubilidade	Água

### **1.1.2.3.2. Farmacocinética**

Após a administração oral de MOR, 40 a 50% da dose alcança o SNC (33).

Em relação ao volume de distribuição desta droga, os valores reportados variam de um mínimo de 2,1 L/kg a um máximo de 4,0 L/kg (2).

A principal via de metabolização da MOR envolve a sua conjugação com o ácido glucurónico (33,41), resultando na formação de M-3-G e de M-6-G (33). Este último metabolito possui uma atividade farmacológica semelhante à da MOR, sendo que as atividades de ambos são praticamente idênticas (41). Já a M-3-G, quando presente em concentrações suficientemente elevadas, pode levar à hiperalgesia (33). Uma pequena quantidade de MOR, concretamente 5%, sofre desmetilação, obtendo-se normorfina (33).

Este opioide é excretado, maioritariamente, por via urinária (41), mediante um  $t_{1/2}$  médio de 1,4 a 3,4 h. É importante referir que grande parte da MOR encontrada na urina está na forma do seu metabolito inativo, isto é, M-3-G (41).

### **1.1.2.4. 6-acetilcodeína (6-AC)**

A 6-AC surge como um subproduto resultante do fabrico de heroína ilegal (42,43), pelo que diversos estudos confirmam a sua eficácia como um marcador da presença de heroína ilícita em amostras de urina (42). A quantidade de 6-AC existente na heroína ilegal pode variar de 1 a 15% do peso total da amostra ou de 1 a 80%, em relação à quantidade de heroína (43).

Estudos em camundongos demonstraram que a 6-AC pode ser duas vezes mais tóxica e apresentar uma atividade convulsiva três vezes maior, relativamente à heroína. Comparativamente à MOR, a 6-AC detém um décimo da sua potência (43).

#### **1.1.2.4.1. Propriedades físico-químicas**

A 6-AC pertence à classe de compostos orgânicos denominada de morfínanos (44). Os morfínanos são substâncias policíclicas que apresentam uma estrutura composta por quatro anéis, sendo que três destes estão ligados de forma condensada, formando uma porção parcialmente hidrogenada do fenantreno (44). Um dos anéis é de natureza aromática, enquanto os outros dois são de natureza alicíclica (44), como se pode visualizar na Figura 10.

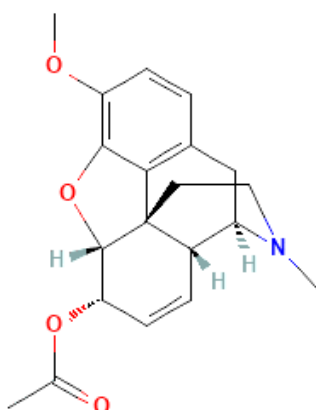


Figura 10 - Representação da estrutura química da 6-AC (45)

A fórmula molecular da 6-AC é  $C_{20}H_{23}NO_4$  e a sua  $M_r$  é de 341,4 g/mol (44,45). O pka desta substância é de 9,16 (44), o que significa que a 6-AC é uma base fraca. Na Tabela 5, apontam-se as características físico-químicas da 6-AC.

Tabela 5 - Propriedades físico-químicas da 6-AC (44,45)

6-AC	
Fórmula molecular	$C_{20}H_{23}NO_4$
$M_r$ (g/mol)	341,4
pK <sub>a</sub>	9,16

#### 1.1.2.4.2. Farmacocinética

Até ao momento, não existem, praticamente, estudos sobre a farmacocinética da 6-AC, já que esta substância é uma impureza encontrada em pequenas quantidades na heroína ilícita. Para além disto, esta não é amplamente utilizada na prática clínica. Portanto, as informações disponíveis sobre 6-AC, neste sentido, são limitadas. Contudo, uma vez que a estrutura química da 6-AC é semelhante à da COD, supõe-se que os perfis farmacocinéticos de ambas sejam similares em alguns aspetos.

#### 1.1.2.5. 6-monoacetilmorfina (6-MAM)

##### 1.1.2.5.1. Propriedades físico-químicas

A estrutura química da 6-MAM, representada na Figura 11, apresenta uma notável semelhança com os compostos mencionados anteriormente, uma vez que é composta pela fusão de cinco anéis rígidos, estando a principal diferença evidenciada nos grupos funcionais.

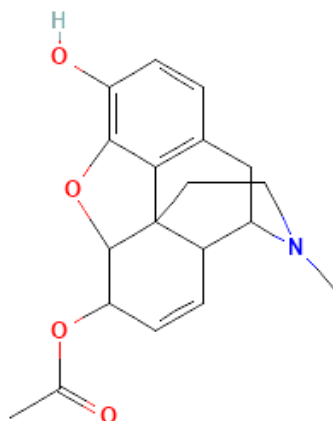


Figura 11 - Representação da estrutura química da 6-MAM (46)

A fórmula molecular da 6-MAM é  $C_{19}H_{21}NO_4$  e a sua  $M_r$  é de 327,4 g/mol (46–48). A 6-MAM apresenta um  $pK_a$  de 8,9 (47). As características físico-químicas da 6-MAM encontram-se reunidas na Tabela 6.

Tabela 6 - Propriedades físico-químicas da 6-MAM (46–48)

6-MAM	
Fórmula molecular	$C_{19}H_{21}NO_4$
$M_r$ (g/mol)	327,4
$pK_a$	8,9

#### 1.1.2.5.2. Farmacocinética

A 6-MAM é um produto ativo do metabolismo da heroína. Esta substância atinge os seus níveis plasmáticos máximos em, aproximadamente, 5 min, após a administração. Possui um  $t_{1/2}$  de 15 a 30 min (49). De seguida, a 6-MAM passa por um processo de hidrólise, convertendo-se em MOR. Como clarificado anteriormente, a MOR é metabolizada, por sua vez, noutros produtos, como a M-3-G e a M-6-G (49–52).

Devido ao curto tempo de deteção da heroína no organismo, as análises para identificar o seu consumo concentram-se na deteção dos seus metabolitos ativos, como a 6-MAM (e a MOR), dado que estas substâncias permanecem por mais tempo no organismo, o que as torna fortes indicadores do consumo de heroína.

#### 1.1.2.6. Fentanilo (FNT)

O FNT é um poderoso agonista opioide, com principal interação nos recetores  $\mu$  (2,33). A sua potência é cerca de 80 vezes superior à da MOR (33).

No início dos anos 1990, a maioria das mortes relacionadas com FNT ocorreu entre consumidores de drogas. No período de 1990 a 1996, a quantidade de FNT prescrito, nos EUA, aumentou de 3263 g para 41371 g, devido, principalmente, à prescrição generalizada de adesivos transdérmicos de FNT (2).

O FNT exibe efeitos adversos comuns a outros opioides, como náuseas e vômitos, obstipação e sedação. No entanto, além destes efeitos adversos expectáveis, o FNT pode ocasionar rigidez nos músculos da parede torácica, resultando numa condição médica designada de "síndrome do peito rígido". O tratamento com FNT provoca, também, um efeito adverso considerável, um aumento da pressão intracraniana. A perda de consciência ocorre com concentrações plasmáticas de FNT de  $34 \pm 7$  ng/mL. Já a depressão respiratória, pode ser observada com níveis baixos de FNT, entre 1 a 5 ng/mL (2).

#### 1.1.2.6.1. Propriedades físico-químicas

O FNT é notavelmente lipofílico, mais do que qualquer outro opioide disponível atualmente. Por exemplo, em comparação com a MOR, o FNT exibe uma capacidade lipofílica 570 vezes superior (2).

É um opioide sintético derivado da fenilpiperidina, que tem semelhanças, a nível estrutural, com a meperidina (2) (Figura 12).

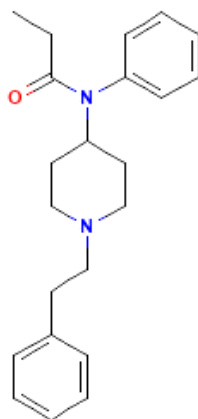


Figura 12 - Representação da estrutura química do FNT (53)

A fórmula molecular do FNT é C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O (2,53) e a sua M<sub>r</sub> é de 336,5 g/mol (53). O FNT apresenta um valor de pK<sub>a</sub> de 8,4 e um log P de 4,05 (53). O seu ponto de fusão é de 83-84 °C (2,53). Abaixo, na Tabela 7, constam as características físico-químicas do FNT.

Tabela 7 - Propriedades físico-químicas do FNT (2,53)

FNT	
Fórmula molecular	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O
M <sub>r</sub> (g/mol)	336,5
pK <sub>a</sub>	8,4
log P	4,05
Ponto de fusão (°C)	83-84

### 1.1.2.6.2. Farmacocinética

O FNT é rapidamente absorvido pelos pulmões e tecido adiposo, sendo libertado, a *posteriori*, de forma gradual no organismo (2).

Após a administração oral de uma dose de 15 µg/kg de FNT, voluntários saudáveis apresentaram, em média, uma C<sub>máx</sub> de 3,0 ng/mL. Quando a mesma quantidade é administrada por via intravenosa, a C<sub>máx</sub> é quase 10 vezes superior. No entanto, o t<sub>1/2</sub>, após administração intravenosa ou oral, é de, aproximadamente, 7 h. Com uma administração transdérmica, obtém-se um t<sub>1/2</sub> mais longo, variando de 13 a 25 h (2).

O FNT sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, sendo, também, metabolizado pela CYP3A4 (2,33), no duodeno (2). A principal via metabólica envolve a desalquilação da piperidina (2), resultando na formação de norfentanilo (2,33). Pequenas quantidades de FNT sofrem hidrólise da amida, para produzir despropionilfentanilo, e hidroxilação alquil (2), para formar hidroxifentanilo (2,33). São, ainda, produzidos metabolitos secundários (2).

O FNT não metabolizado é apresentado na urina pouco tempo após a sua administração, permanecendo, maioritariamente, por 24 h. Após as 72 h, não é possível detetar FNT. O norfentanilo, por outro lado, é detetado na urina em concentrações significativamente mais elevadas e até 96 h, em 50% dos indivíduos (2).

### 1.2. Farmacodinâmica

A farmacodinâmica é descrita como a ação do fármaco (ou de outra substância química) no organismo humano (54,55), considerando o estudo dos seus efeitos fisiológicos, moleculares e bioquímicos no corpo (55). De forma resumida, apresenta-se, de seguida, o mecanismo de ação dos opioides no organismo.

Especificamente, a nível molecular, os recetores opioides encontram-se acoplados à proteína G (10,12,56), sendo constituídos por uma cauda N-terminal extracelular, sete

domínios transmembranares, três *loops* extracelulares e intracelulares, e uma cauda C-terminal intracelular (33).

Quando opioides endógenos ou opioides derivados do ópio, como a heroína, ativam um recetor opioide, ocorre a dissociação da subunidade  $G\alpha$  inibitória (57). Desta forma, inicia-se uma cascata de eventos intracelulares, a qual se pode resumir nas seguintes premissas:

- Inibição da enzima adenilato ciclase (12,58) pela dissociação da proteína G nas subunidades  $G\alpha$  e  $G\beta\gamma$ , o que diminui a síntese de Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPC) intracelular (58);
- Inibição dos canais de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) (12,33), dada a inibição de AMPC (33);
- Ativação dos canais de potássio ( $K^+$ ) (12) dependentes de Adenosina Trifosfato (ATP), aumentando as concentrações extracelulares de  $K^+$ .

Como consequência da diminuição do influxo de  $Ca^{2+}$ , ocorre a inibição da libertação de neurotransmissores da dor (10,12,33) (p. ex.: glutamato, substância P, calcitonina (33)), das vias nociceptivas aferentes para a fenda sinática, traduzindo-se em efeitos analgésicos (10,33). Por outro lado, a ativação dos canais de  $K^+$  leva à hiperpolarização da membrana plasmática, impossibilitando a propagação do potencial de ação do neurónio (58) e, desta forma, resulta num bloqueio da sensação de dor.

Todo este mecanismo de ação encontra-se esquematizado na Figura 13, abaixo exibida. De realçar que, nesta figura, os opioides são representados pela MOR, o opioide arquétipo.

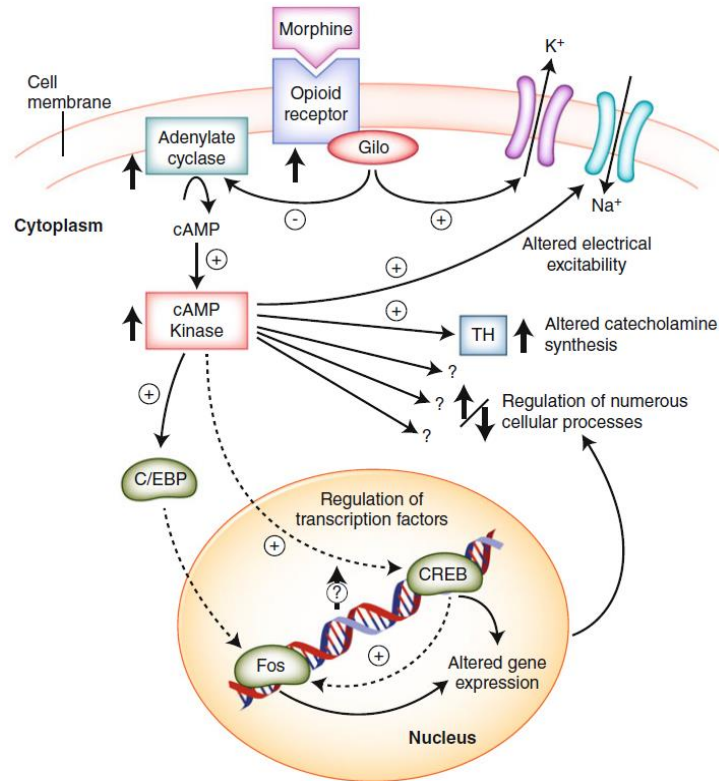


Figura 13 - Mecanismo de ação dos opioides (59)

### 1.2.1. Recetores opioides

No SNC e tecidos periféricos, existem recetores opioides (33), entre os quais se destacam três principais tipos: *mu* ( $\mu$ ), *kappa* ( $\kappa$ ) e *delta* ( $\delta$ ) (12). Dependendo da localização específica dos diferentes recetores opioides e do grau de afinidade dos opioides para os mesmos, esperam-se múltiplos efeitos farmacológicos e clínicos. Assim:

#### 1.2.1.1. Recetores $\mu$

Os recetores  $\mu$  são também designados de OP3 (33), atuando a MOR como agonista nos mesmos (33). Estes recetores opioides podem encontrar-se, essencialmente, no tronco cerebral e no tálamo medial (33). De maneira geral, os recetores  $\mu$  são responsáveis por conferir: analgesia supraespinal, euforia, depressão respiratória, sedação, redução da motilidade gastrointestinal (o que se pode revelar em obstipação), dependência (33), etc. Porém, os efeitos decorrentes da ativação destes recetores podem estar mais relacionados com um dos subtipos de recetores  $\mu$ :  $\mu_1$  ou  $\mu_2$  (33). Deste modo, o subtipo  $\mu_1$  encontra-se relacionado à analgesia, euforia e serenidade, enquanto o subtipo  $\mu_2$  está associado à sedação, dependência, depressão respiratória, prurido, libertação de prolactina, anorexia (33), miose e motilidade gastrointestinal reduzida (60). É importante denotar que as respostas comportamentais e neurofisiológicas produzidas pela ativação de recetores  $\mu$

dependem de determinados fatores, como: a localização do recetor (no SNC ou nos tecidos periféricos), o tipo de proteínas G que acopla ao recetor ativado, e a frequência e a duração dessa mesma ativação (61).

#### **1.2.1.2. Recetores $\kappa$**

No que diz respeito aos recetores  $\kappa$ , estes são, ainda, denominados de OP2 ou KOR (*Kappa Opioid Receptors*) (33). Têm a cetociclazocina como seu agonista (33). Estes recetores situam-se no sistema límbico, tronco cerebral e medula espinhal (33). São responsáveis pela analgesia espinhal, sedação, disforia, dispneia, dependência, depressão respiratória (33), diurese e efeitos psicomiméticos (62). Os recetores  $\kappa$  estão, também, envolvidos no controlo da secreção neuroendócrina e da termorregulação (63).

#### **1.2.1.3. Recetores $\delta$**

Por fim, tem-se os recetores  $\delta$  que são igualmente nominados de OP1 ou DOR (*Delta Opioid Receptors*) (33). Estabelecem uma relação de agonismo com a delta-alanina-delta-leucina-encefalina (33). Estes recetores encontram-se sobretudo no cérebro (33). Apesar de os seus efeitos não estarem ainda bem esclarecidos, sabe-se que a ativação destes recetores pode levar ao desenvolvimento de efeitos psicomiméticos, disfóricos (33) e à analgesia espinhal (60).

Os conhecimentos adquiridos sobre estes três tipos de recetores opioides foram fulcrais para a posterior descoberta de ligandos endógenos, uma vez que seria extremamente improvável a presença de recetores no corpo humano sem a existência de substâncias endógenas que a estes se vinculassem (3). Estas substâncias endógenas são, de facto, péptidos opioides endógenos (12,33), que se dividem em três famílias distintas: endorfinas, encefalinas e dinorfinas (3,12,33). Aquando de uma estimulação nociva (ex.: colocar a mão numa superfície abrasadora), estes opioides endógenos são libertados (33), atuando como neurotransmissores ao nível da regulação da dor e da produção de uma sensação de bem-estar (18).

#### **1.2.2. Tolerância**

A tolerância surge quando uma dose específica de um opioide é administrada repetidamente e se observa um efeito diminuído, ou, quando têm de ser administradas doses cada vez maiores, de modo a alcançar os efeitos obtidos com a dose inicial (58), ou ambos (56).

Alguns trabalhos relacionaram o desenvolvimento de tolerância a opioides com uma redução no número de recetores opioides e com uma diminuição da sensibilidade dos mesmos, devido à sua estimulação contínua (56). Este fenómeno é denominado de *down-regulation* e permite evitar a estimulação excessiva do neurónio e, em consequência, impedir o esgotamento da sua capacidade de resposta a essa mesma estimulação (10). A *down-regulation* explica a tolerância e, em parte, a dependência (10) (Ver subsecção 1.2.4.). A dessensibilização dos recetores é temporária. Resulta na diminuição da afinidade dos recetores, por uma possível alteração na sua conformação espacial (o que leva a que o agonista se ligue menos a estes), ou no seu desacoplamento de estruturas celulares (10).

### **1.2.3. Síndrome de abstinência**

A síndrome de abstinência revela-se com a interrupção abrupta (58,64) ou com a redução da dose de determinada droga, podendo surtir efeitos a nível fisiológico e psicológico (64). Em termos farmacodinâmicos, a síndrome de abstinência reflete-se num aumento do número de recetores e numa diminuição da quantidade de endorfinas, aquando da súbita descontinuação do consumo de heroína (10), por exemplo. Esta abstinência quase que imediata pode ocorrer com a administração de um antagonista opioide (58). Por outro lado, os agonistas opioides levam ao rápido desaparecimento dos sintomas de abstinência (58). Por este motivo, os toxicodependentes que sofrem de síndrome de abstinência veem-se impelidos a retomar o uso da droga para atenuar ou evitar os sintomas físicos (56), podendo-se concluir que, a este ponto, começam a desenvolver um quadro clínico de dependência (10).

Os sinais e sintomas associados à abstinência de opioides incluem: midríase, arrepios, diarreia (58,64), cólicas gastrointestinais, fotofobia, rinorreia, taquicardia, aumento da pressão arterial, dores articulares e musculares, hiperalgesia, ansiedade, humor deprimido (64), inquietação, desejo de consumo de drogas (58) e disforia (56). A rapidez com que estes sintomas se apresentam depende da celeridade da eliminação do opioide do corpo (58).

### **1.2.4. Dependência**

A utilização contínua de opioides, por longos períodos, causa dependência física e psicológica (58). A dependência física de opioides evidencia-se em situação de: abstinência de opioides, redução acentuada e/ou cessação do uso destes, ou administração aguda de um antagonista opioide (64). A dependência física deve ser distinguida da dependência psicológica, uma vez que esta última compreende uma compulsão pelo consumo de drogas (58) e efeitos eufóricos (10). Neste tipo de dependência, o prazer proporcionado pelo uso de drogas é a principal motivação para manter o vício (10).

A Classificação Internacional de Doenças (10.<sup>a</sup> edição) destaca as seguintes características presentes em contexto de dependência de opioides (65):

- um forte desejo ou sensação de compulsão pelo consumo de opioides;
- dificuldades em controlar o uso de opioides;
- um estado de abstinência fisiológica;
- tolerância;
- negligência progressiva de outros prazeres ou interesses, devido ao uso de opioides;
- aumento da quantidade de tempo gasto na obtenção de opioides ou na recuperação dos efeitos provocados por estes;
- persistência com o uso de opioides, apesar de evidências claras acerca das suas consequências prejudiciais.

Se se evidenciarem três ou mais destes critérios durante o ano anterior, é necessário efetuar-se o diagnóstico definitivo de dependência de opioides (65).

Os fatores ambientais estão ligados à dependência e permitem explicitar as frequentes recaídas e enfatizar a importância do ambiente para a origem da adição, mesmo em indivíduos que realizaram um processo completo de desintoxicação. Os estímulos que afetam os consumidores podem ser de vários tipos, nomeadamente, ambientes específicos, efeitos sensoriais relacionados com o ritual de consumo e sensações causadas por outra substância aditiva (10).

### **1.3. Tratamento**

A dependência de drogas é um grave problema de saúde pública a nível mundial, pelo que devem ser instituídas estratégias de prevenção, cuidados de saúde e tratamentos seguros e eficazes que visem uma minimização dos custos associados ao vício e um aumento da qualidade de vida dos indivíduos toxicodependentes (12).

Em 2014, na Suíça, foi demonstrado, através de um ensaio clínico, que a ausência da administração de somente uma dose de heroína leva à melhoria de determinadas áreas cerebrais, no que diz respeito a uma melhor conectividade e funcionamento das mesmas (66). Para além da desintoxicação, o tratamento farmacológico em consumidores de opioides é de extrema importância, na medida em que alivia o desejo pelo consumo e os sintomas de abstinência resultantes da sua descontinuação (dores, suores, diarreia, entre outros), que podem ser graves e incitar a recaídas (18). Pesquisas científicas evidenciam, também, que o tratamento farmacológico aumenta a permanência dos toxicodependentes em programas de desintoxicação, resultando numa redução do uso de drogas, da

transmissão de doenças infecciosas (por ex.: VIH e VHC), da atividade criminosa (18) e das taxas de mortalidade.

O tratamento elementar para a dependência de opioides é a associação do tratamento farmacológico (de substituição, que irei abordar de seguida) com intervenções psicossociais. Esta estratégia mostra-se eficaz no tocante à permanência no tratamento e à notificação de comportamentos de risco, como também, contribui para uma diminuição da mortalidade e de danos relativos ao uso de drogas (4).

Visto que a *overdose* é a face mais visível dos casos agudos (4) e que o número de mortes relacionadas com heroína e outros opioides tem vindo a aumentar na Europa (67), recentemente, torna-se cada vez mais imperativo intervir estrategicamente, com vista a combater este problema de forma precoce e, assim, evitar-se o risco de morte. Por este motivo, é também, aqui, discutido o tratamento da *overdose* de opioides.

### **1.3.1. Tratamento da dependência**

#### **1.3.1.1. Tratamento de substituição**

Atualmente, a prática médica mais recorrida para o tratamento farmacológico da dependência de opioides é o tratamento de substituição (4). Este tratamento assenta na substituição do opioide em questão por outra molécula semelhante, cujas doses são gradualmente reduzidas até serem totalmente interrompidas (68). Por exemplo, a heroína, euforizante de curta ação, deve ser substituída por um euforizante de longa ação e de menor potência (68), o que permite diminuir a síndrome de abstinência aguda e manter a abstinência por um extenso período, de forma segura. A escolha do medicamento ideal a administrar depende das necessidades médicas particulares de cada indivíduo (18). Até então, os fármacos aprovados pela FDA para o tratamento da dependência opioide são: metadona (agonista total nos recetores opioides  $\mu$  (69)), buprenorfina (agonista parcial nos recetores opioides  $\mu$  (64,69)) e naltrexona (antagonista nos recetores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  (33)) (70). Passo, agora, a descrever cada um destes três fármacos.

#### **Metadona**

A metadona é o fármaco mais usado no tratamento da dependência de opioides (64) (concretamente da heroína, desde 1960 (18)), sendo a primeira opção no tratamento da abstinência dos mesmos (64). Em adição, é uma excelente escolha para toxicodependentes que não respondem bem a outros medicamentos (18).

É uma substância lipofílica (33), de elevada biodisponibilidade oral (40-100%) e longo  $t_{1/2}$  (> 24 h) (33,64). Uma única administração diária, por via oral (64), permite que atue

lentamente, a nível cerebral (18), o que é suficiente para suprimir sintomas de abstinência de opioides que se manifestam por outras vias de administração (18,64). De salientar, ainda, que a metadona produz poucos efeitos adversos (64).

Se se verificar que determinado indivíduo apresenta sinais e sintomas característicos de síndrome de abstinência, deve administrar-se uma primeira dose de metadona de 10 mg. A cada 4 h, monitoriza-se o quadro clínico do doente durante o primeiro dia no hospital, sendo-lhe administrada uma outra dose de 10 mg, se continuar a apresentar dois desses sinais e/ou sintomas. A dose total de metadona administrada durante as primeiras 24 h não deve ser superior a 50 mg, que é definida como a dose de estabilização do doente. Por aí adiante, a dose de metadona é deplecionada em 5 mg/dia, até à sua descontinuação (64).

### **Buprenorfina**

A buprenorfina segue o sucesso da metadona no tratamento da dependência de opioides (69,70), bloqueando os seus efeitos eufóricos (64) e aliviando o seu desejo de consumo (18). É útil no tratamento da síndrome de abstinência de opioides (64). Além disto, possui uma eficácia similar à da metadona no tratamento de manutenção da dependência de opioides, pelo que pode ser utilizada como fármaco de segunda linha para este propósito (64). A buprenorfina é, igualmente, adequada como medicamento de transição do tratamento de manutenção com metadona para um antagonista opioide, como é o caso da naltrexona (64).

Em comparação com a metadona, a buprenorfina demonstrou ser: mais segura em casos de sobredosagem; de menor potencial de abuso e de dependência física; e de mais fácil suspensão, uma vez que produz poucos sintomas de abstinência, após a sua retirada (64).

Este agonista parcial dos recetores opioides caracteriza-se por ter uma alta lipossolubilidade (64) e uma baixa biodisponibilidade oral (33,64,70), sendo por isto empregue por via sublingual ou parentérica (64). Evidencia um  $t_{1/2}$  longo, de 12 h (64). Por fim, destaca-se o facto de a buprenorfina não produzir efeitos adversos significativos, quando comparada com outras medicações (64).

No tratamento de manutenção, a dose recomendada de buprenorfina é de 8-16 mg/dia, podendo ser administrada três vezes por semana, o que possibilita uma maior flexibilidade das aplicações aos doentes (64).

### **Naltrexona**

A ligação da naltrexona aos recetores  $\mu$  (principalmente), para os quais tem elevada afinidade (33), impede que os opioides atuem neste tipo de recetores (70). Portanto, a

naltrexona apresenta-se como um antagonista opioide (33,64). É, por esta razão, que se dá o bloqueio dos efeitos dos opioides no organismo.

Este fármaco tem uma longa duração de ação (33), sendo adequado para a dissuasão de abuso de opioides, desintoxicação e tratamento de manutenção da dependência opioide (33), ou seja, situações em que é desejável um antagonismo mais prolongado (71). Salienta-se, também, o facto de não ser viciante, nem sedativo, e de, adicionalmente, não desencadear dependência física (18).

O tratamento com naltrexona deve ser iniciado 10 a 15 dias, após o último consumo do opioide (64). A via de administração utilizada é a oral e as doses estabelecidas são de 50 a 100 mg, durante três dias úteis da semana, ou, de 100 a 150 mg, aos fins de semana (64). Para além da formulação oral, a FDA aprovou, em 2010, uma formulação injetável de naltrexona de longa duração (18). A sua indicação terapêutica assenta na prevenção da recaída da dependência de opioides, após a desintoxicação (18). Uma vez que é de longa duração, pode ser administrada apenas uma vez por mês (18). Isto é, efetivamente, um grande passo para a adesão à terapêutica por parte dos indivíduos toxicodependentes, pois suprime a necessidade de aplicações diárias (18).

Existe, ainda, a possibilidade da naltrexona poder ser combinada com agonistas  $\mu$  ou com agonistas parciais (33).

#### **1.3.1.1.1. Fármacos de substituição de opioides receitados em países europeus**

Na Europa, a metadona é o fármaco de substituição de opioides mais receitado, tendo sido administrado a 63% dos utentes em tratamentos de substituição (4,67). Contabiliza-se que outros 34% dos indivíduos que se encontram a realizar tratamentos de substituição são tratados com medicamentos à base de buprenorfina (4). Os restantes 3% utilizam outro tipo de fármacos, entre estes, MOR oral de libertação lenta e diacetilmorfina (4). Em Portugal, a metadona e a buprenorfina são os dois fármacos mais utilizados para o tratamento farmacológico da dependência de opioides (Figura 14).

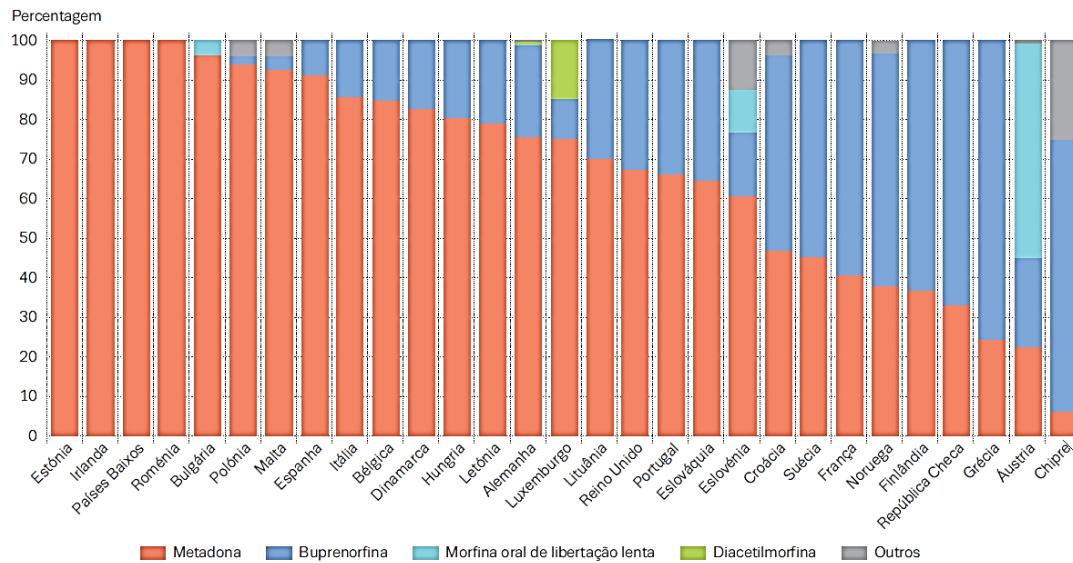


Figura 14 - Percentagem de utentes a realizar diferentes tratamentos de substituição de opioides em países europeus (4)

### 1.3.1.2. Intervenções psicossociais

Está comprovado, por dados disponíveis, que a aplicação de intervenções psicossociais é eficaz no tratamento da dependência de opioides, especialmente, como complemento do tratamento de substituição (4). Uma das principais abordagens compreende a terapia cognitivo-comportamental (18), dado que existem doentes diagnosticados com transtornos mentais (psicológicos ou psiquiátricos), comportamentais e sociais, pelo que pode ser relevante uma intervenção multidisciplinar neste sentido. O acompanhamento do foro psicológico ou psiquiátrico, realizado ao longo destas intervenções, incide numa alteração das expectativas e comportamentos do doente relacionados com o uso de drogas e numa melhoria das suas capacidades para lidar com os diferentes *stresses* decorrentes de uma vida normal (18).

### 1.3.2. Tratamento da *overdose*

“*Overdose*” é um termo médico que significa sobredose ou dose excessiva (72) e é utilizado quando uma substância foi ingerida ou administrada numa quantidade superior à normal ou à recomendada (73). Essa substância, normalmente, é uma droga ou um fármaco (72). Uma *overdose* pode resultar em sintomas ou complicações graves (73), como convulsões e coma (17), e, até mesmo, em morte (72,73).

A nível europeu, os consumidores de opioides têm um risco de morte 5 a 10 vezes superior ao dos não consumidores de opioides, da mesma idade e do mesmo sexo (4). O Relatório Europeu sobre Drogas, de 2018, revelou que os opioides estão na origem de 84% das *overdoses* fatais, sendo que 1,3 milhões de consumidores desta classe de drogas são

considerados de alto risco (74). Concretamente, a heroína e os seus metabolitos são encontrados na maioria de casos de *overdoses* fatais, na Europa (67).

Os dados supramencionados evidenciam a relevância de minimizar a mortalidade relacionada com a *overdose* de opioides, visto que este cenário tem um impacto significativo no Sistema de Saúde. Há, por isso, uma diversidade de estratégias de mitigação de risco de *overdose* por opioides, tais como: avaliação desse mesmo risco, promoção da consciencialização acerca do assunto e tratamentos de toxicod dependência seguros e eficazes (4). Além disto, encontram-se em vigor programas de administração domiciliar de naloxona (antagonista nos recetores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  (33)), em determinados países europeus (4,75), incluindo Portugal (75). Deste modo, pretende-se, igualmente, reduzir a mortalidade provocada por *overdoses* ao disponibilizar o medicamento junto das pessoas mais suscetíveis e das suas famílias (4,16), em combinação com uma formação educativa nesta área (16).

### **Naloxona**

Tal como a naltrexona, a naloxona é um antagonista opioide (4,18,33,59,64). Este fármaco é particularmente indicado no tratamento de *overdose* de opioides (4,18,59,64), visto que é capaz de reverter, rapidamente, os efeitos agudos originados por estes (33), sobretudo a depressão respiratória. Contrariamente à naltrexona, apresenta uma curta duração de ação, pelo que não é adequada para o tratamento de dissuasão de abuso de opioides ou para o tratamento de manutenção da dependência opioide (33).

A naloxona tem um rápido início de ação e atinge facilmente o SNC, quando administrada por via parenteral (intravenosa, intramuscular e subcutânea) ou por entubação endotraqueal, isto porque tem elevada solubilidade lipídica (21). No entanto, a sua administração oral resulta numa baixa biodisponibilidade (21,33), pois sofre um extenso efeito de primeira passagem no fígado (21).

Numa situação concreta de *overdose* de opioides, é necessário avaliar, prontamente, a ventilação do doente (21), porque pode ocorrer desenvolvimento de depressão respiratória (59). Se este não conseguir respirar naturalmente, deve colocar-se, de imediato, uma máscara de oxigénio para fornecimento de ventilação artificial (21,59). Depois, administra-se naloxona com o objetivo de reverter o quadro clínico (21,59). A dose recomendada deste medicamento é de 0,4 mg. Seguidamente, pode administrar-se uma dose mais elevada, de 1 a 2 mg, se não se verificarem melhoras nos 3 a 5 min posteriores à primeira dose (21). Todo este ato médico é tempo-dependente, dado que, quanto menos tempo se passar,

maiores são as probabilidades de evitar lesões cerebrais irreversíveis e de aumentar a taxa de sobrevivência do indivíduo (59).

Este antagonista opioide pode, ainda, ser combinado com agonistas  $\mu$  ou com agonistas parciais (33) (p. ex.: Suboxone® - associação de buprenorfina + naloxona).

### **1.3.3. Papel do farmacêutico**

O farmacêutico deve primar pelo saúde e bem-estar do doente, fazendo parte do seu papel a prestação de serviços de redução de riscos e de minimização de danos associados ao consumo de drogas (76). Para tal, é imprescindível o envolvimento deste profissional de saúde no desenvolvimento de estratégias (76) relacionadas, neste caso, com o uso de opioides.

Com este propósito, foram criados programas terapêuticos de administração de metadona, buprenorfina e naltrexona nas farmácias (77). A intervenção do farmacêutico comunitário, nestes programas, permitia um alargamento da rede de distribuição de fármacos no combate à dependência de opioides. Desta forma, era possível que um indivíduo toxicod dependente pudesse dar seguimento ao tratamento sem sair da sua área de residência (77,78), o que contribuía para a sua reintegração no seio familiar e social (78). No entanto, em 2012, devido à crise económica que se enfrentava no setor, a Associação Nacional de Farmácias (ANF) informou que as farmácias deixariam de colaborar gratuitamente com estes serviços (77).

O Programa de Troca de Seringas é outro dos programas implementado nas farmácias portuguesas, encontrando-se em vigor até aos dias de hoje. O objetivo é limitar a partilha de agulhas e seringas (79) e, assim, prevenir a disseminação de doenças infecciosas (4) (especificamente, a transmissão de VIH (67,80)), padronizando práticas e atitudes adequadas à resolução desta problemática (81). Em cada contacto, o farmacêutico deve reforçar que nenhum método de lavagem assegura a total eliminação de quaisquer microrganismos que possam estar presentes na seringa (81), devendo existir a constante preocupação, por parte do utilizador de droga injetável, de trocar as seringas usadas por outras novas (80), na farmácia. Por fim, é essencial que se aconselhe melhores hábitos de higiene e a adoção de medidas e comportamentos de injeção mais seguros (81), bem como que se promova o uso do preservativo nas relações sexuais (79,81).

É parte integrante da atividade farmacêutica atentar à dispensa de fármacos destinados a tratamentos de substituição de opioides, uma vez que estes apenas podem ser dispensados mediante apresentação de uma receita médica especial. Em caso de alegada necessidade, e,

estando tudo em conformidade, o farmacêutico tem de se certificar que o doente sabe como utilizar o medicamento prescrito de forma racional, alertando sobre os perigos do uso indevido destas substâncias para a sua saúde física e mental. O acompanhamento da farmacoterapia estabelecida é fundamental para uma melhor adesão à terapêutica, devendo apoiar-se psicologicamente o doente, motivando-o a continuar o tratamento. Para que todo este aconselhamento seja o mais eficiente possível, o farmacêutico tem de estar em contínua atualização de conhecimentos sobre os opioides e outras novas substâncias que possam surgir. Só desta forma se consegue promover a saúde aos utentes e controlar a ameaça para a saúde pública que é o uso recreativo de drogas.

#### **1.4. Matriz biológica e procedimentos laboratoriais utilizados para a deteção de marcadores de consumo de opioides**

##### **1.4.1. Urina**

Em contexto de análises toxicológicas clínicas e forenses, pode utilizar-se diversas amostras biológicas para detetar e quantificar analitos em estudo. A escolha da matriz deve ter em conta as características toxicocinéticas dos compostos de interesse, bem como o propósito da análise laboratorial (82). Os fatores que influenciam esta escolha da matriz são: a facilidade de colheita da amostra, a sua natureza e integridade, o tipo de investigação (*ante mortem* ou *post mortem*) e as considerações analíticas em conjunto com a interpretação de resultados (83).

Uma das amostras mais utilizadas, neste contexto, em investigação *ante mortem*, é a amostra de urina. A urina consiste num ultrafiltrado do sangue produzido pelos rins, sendo constituída por substâncias químicas orgânicas (como ácido úrico, ureia e creatinina) e inorgânicas (como iões cloreto e sódio) dissolvidas em água (84). É a principal via de eliminação de substâncias do corpo humano, pelo que um indivíduo saudável produz, em média, 1200 mL de urina por dia (83). Por esta razão, a urina é a matriz biológica mais convencionalmente utilizada em análises toxicológicas forenses (83), especificamente, em testes de drogas de abuso (85), permitindo detetar um consumo recente de determinada droga (83,85), correspondente a um período de 2 a 5 dias antes da colheita (83). Um resultado positivo para uma droga ou para um dos seus metabolitos presentes na urina indica que essa droga foi consumida há relativamente pouco tempo. No entanto, não se pode recorrer a esse resultado para calcular o momento específico do consumo, assim como a dose administrada/ingerida, e inferir acerca do estado de comprometimento do sujeito envolvido (85).

No que concerne às suas vantagens, a urina é uma amostra que:

- É de colheita fácil (83) e não invasiva (83,86).
- Contém poucos interferentes endógenos (82,83,87), visto ser composta, principalmente, por água (82).
- Está disponível em volumes significativos para análise (83).
- Detém concentrações mais elevadas de drogas ou dos seus metabolitos (82,83).
- Tem uma janela de deteção maior, comparativamente ao sangue (87), permitindo a deteção de compostos por um período mais longo (85,87).
- É bastante estável sob congelamento, o que possibilita o armazenamento a longo prazo de amostras positivas (83).

Apesar de a urina ser a matriz mais comum (86), existem, igualmente, desvantagens que lhe são inerentes e que se encontram enumeradas abaixo:

- É necessário disponibilizar instalações apropriadas para a colheita da amostra (85).
- O processo de obtenção da amostra de urina pode ser moroso, uma vez que o dador nem sempre consegue fornecê-la no momento em que lhe é solicitado (85).
- A urina possui um alto potencial de adulteração (83,86).
- Não é possível correlacionar os níveis de droga presente na urina com os seus efeitos (82) farmacológicos e tóxicos.

A título de exemplo, além da urina, existe, ainda, outra amostra convencional bastante empregue, o sangue (83). Relativamente às amostras não convencionais utilizadas na área da Toxicologia, tem-se: a saliva, o cabelo, o suor, o mecónio (83), o humor vítreo (82), entre outras.

#### **1.4.2. Técnicas de extração**

De modo a efetuar a análise de amostras biológicas por recurso a técnicas cromatográficas altamente específicas (88,89), é necessário realizar, preliminarmente, uma etapa de pré-tratamento da amostra (88–90), dada a complexidade da matriz biológica (90), a presença de interferentes (88,89) e de analitos de interesse em baixas concentrações na mesma (89,90). As proteínas são um exemplo de interferentes endógenos que podem ser encontrados na amostra biológica escolhida (90) e que motivam a diminuição do desempenho deste processo (88), uma vez que estas substâncias são incompatíveis com as colunas cromatográficas (90). Como tal, o pré-tratamento tem como objetivo aumentar a sensibilidade e a seletividade da metodologia (89), através do isolamento e/ou da concentração dos analitos em estudo na matriz (88–90), de tal forma que seja possível uma

separação cromatográfica adequada (90). Uma preparação eficiente da amostra concentra-se na redução de perdas de amostra, na eliminação de compostos coexistentes (os interferentes), na recuperação do analito para obtenção de um bom rendimento final, na resolução de problemas do sistema cromatográfico, e, ainda, na execução deste procedimento de forma apropriada e rápida, o que permite reduzir o tempo e os custos envolvidos ao mínimo aceitável (89).

As técnicas de preparação de amostra mais frequentemente utilizadas são a Extração em Fase Sólida (SPE) e a Extração Líquido-Líquido (LLE) (88,89,91,92). Contudo, recentemente, tem-se demonstrado interesse por técnicas extrativas simples (91), céleres (88,91), mais ecológicas (88,89) e que apenas necessitem de uma pequena quantidade de solventes orgânicos (88,89,91). As razões que assentam na escolha destes requisitos prendem-se com o facto de se poder atenuar, desta forma, os custos (88,89) e reduzir o tempo gasto com esta etapa a nível laboratorial (88,89,91). Assim, a tendência atual é no sentido de se utilizar, progressivamente, técnicas totalmente automáticas e/ou miniaturizadas (88), como a Microextração em Seringa Empacotada (MEPS), a Microextração em Fase Sólida (SPME), a Microextração em Polímero Monolítico (PMME), a Extração Dinâmica em Fase Sólida (SPDE) e a Extração Sortiva em Barra de Agitação (SBSE), entre outras.

#### **1.4.2.1. Microextração em Seringa Empacotada (MEPS)**

Em 2004, Abdel-Rehim criou a técnica de MEPS (88). A MEPS é tida como uma miniaturização da técnica de SPE (88,89,92–94), porém, difere desta última no facto de se poder trabalhar com uma seringa, que contém um sorvente sólido, através do qual a amostra passa, não uma, mas várias vezes, de modo a aumentar a retenção e, por conseguinte, a recuperação dos analitos de interesse (88,91,92). Não existe, portanto, uma coluna à parte (92), de utilização única, para efetuar a aplicação da amostra, como acontece na SPE (88,91,92,95). Quando comparada com outras técnicas mais convencionais, a MEPS demonstra-se mais robusta (91,92), uma vez que não é sensível à natureza da matriz biológica (92), o que a torna apropriada para amostras complexas, como urina e plasma, assim como para amostras com alto teor de solventes orgânicos (91,92). Em comparação com a SPE e com a LLE, especificamente, a MEPS adequa-se a um grande intervalo de volumes de amostra (10–1000  $\mu\text{L}$ ) (91,92,95). Esta nova técnica possibilita, ainda, uma diminuição significativa do tempo de extração ( $< 1$  min) e uma redução do dispêndio de solventes orgânicos (88,91,92,95), traduzindo-se num menor custo de análise (88). Relativamente à SPME, a MEPS proporciona um rendimento de extração sensivelmente maior, de 60 a 90% (91,92), dado que, com a primeira, apenas se obtêm recuperações de 1 até 10% (92). Por fim, é importante referir que a MEPS pode ser acoplada a sistemas de

Cromatografia Líquida (LC) ou de Cromatografia Gasosa (GC), viabilizando um método completamente automatizado (88,89,91,94,95).

A técnica de MEPS caracteriza-se pela passagem de uma amostra líquida por um sorvente sólido, empacotado no interior de uma seringa de 100-250  $\mu\text{L}$  de capacidade (89,91,94). Primeiramente, procede-se ao acondicionamento (89,91), isto é, à ativação do material adsorvente com um solvente orgânico (88,91) (p. ex.: metanol (MeOH) (89,91)), por forma a favorecer a retenção dos analitos de interesse (88,91). Depois, a amostra é aspirada com a seringa (88,89,91), repetindo-se esta etapa as vezes que se considerarem necessárias para que os analitos fiquem retidos nesse suporte (88,91). No que diz respeito aos interferentes (p. ex.: proteínas), a sua remoção é processada por meio de uma lavagem da coluna com água (88,89,91). Após uma etapa de secagem, o analito de interesse é eluído com um solvente orgânico pelo qual tenha afinidade, por exemplo, MeOH (88,91), e injetado diretamente no sistema cromatográfico (88,89,91). Este processo (Figura 15) tem como resultado a obtenção de um extrato, no qual os analitos se encontram isolados e concentrados.

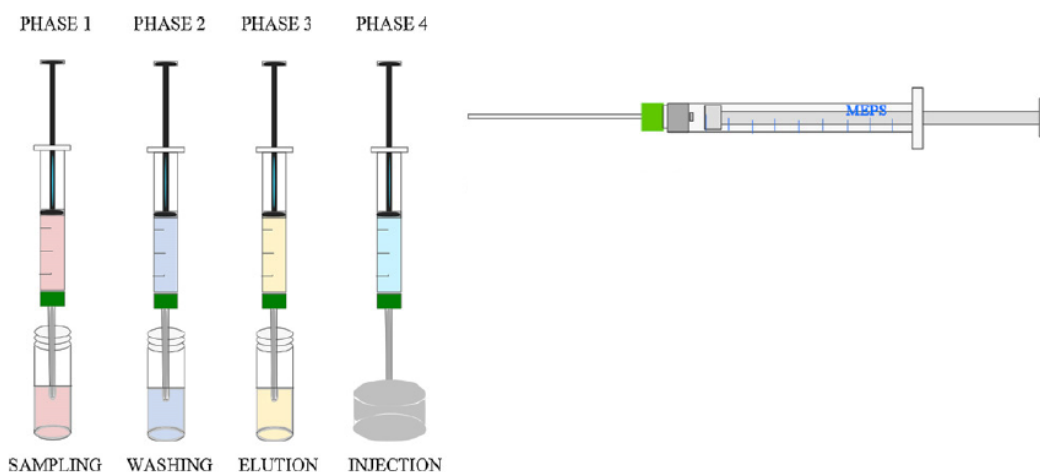


Figura 15 - Etapas que constituem o procedimento de MEPS (96)

O desempenho da MEPS depende de vários fatores que necessitam de ser otimizados, entre estes, os volumes e a composição das soluções de lavagem e de eluição, e a quantidade e o tipo de material adsorvente utilizado (88).

A seringa de MEPS, que está disponível comercialmente, é composta por duas partes distintas: um dispositivo cilíndrico, o *Barrel Insert and Needle* (BIN), que contém a coluna de SPE; e uma seringa semelhante às usadas na LC (100-250  $\mu\text{L}$ ) (89,94). Na fase estacionária, encontra-se 1 a 4 mg, aproximadamente, de sorvente sólido empacotado (94).

Com a finalidade de impedir que a fase estacionária se mova (88), existem dois discos quimicamente inertes à base de sílica (C2, C18, etc.) (89,94), por exemplo, a delimitar o cartucho.

### **1.4.3. Técnicas de separação e de deteção**

Dada a ampla prevalência do consumo de opioides à escala global, desenvolveram-se numerosos métodos analíticos para a deteção e quantificação destas substâncias em diferentes amostras biológicas. Imediatamente abaixo, passo a explicitar a Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa em *Tandem* (GC-MS/MS), a técnica de deteção utilizada neste trabalho.

#### **1.4.3.1. Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa em *Tandem* (GC-MS/MS)**

A GC-MS/MS é uma técnica de deteção que integra duas técnicas analíticas: a Cromatografia Gasosa (GC) e a Espectrometria de Massa (MS). É útil na separação, identificação e quantificação, com alta sensibilidade e seletividade, de diferentes compostos orgânicos presentes numa determinada amostra biológica. A GC-MS/MS foi a técnica instrumental utilizada para o desenvolvimento deste trabalho laboratorial, pelo que se segue, abaixo, um pequeno resumo sobre a mesma.

A GC é uma técnica empregue na separação de misturas que contenham componentes voláteis e termicamente estáveis (97). Esta técnica envolve o uso de um cromatógrafo gasoso, que é composto por um injetor, uma coluna cromatográfica, um forno de controlo de temperatura e um detetor. No procedimento, a amostra é introduzida no cromatógrafo por meio de diferentes modos de injeção, como “*split*”, “*splitless*” ou “*on-column*”. A amostra gasosa, ou um líquido volátil, é transportada ao longo da coluna cromatográfica pela fase móvel, que, geralmente, é um gás inerte, como o hélio. A manutenção do detetor a altas temperaturas, durante a análise, possibilita a contínua volatilização da amostra e, conseqüentemente, os constituintes vão sendo separados com base nos seus pontos de ebulição. Após percorrer a coluna cromatográfica, os compostos atingem o detetor, que facultar informações sobre os analitos presentes na amostra (98).

Neste estudo, foi usado um espectrómetro de massa composto por uma fonte de iões, um analisador e um detetor (99). Os dados obtidos são representados num espectro de massa distinto para cada um dos componentes.

A técnica de MS é amplamente reconhecida como um excelente complemento à GC, devido à sua notável sensibilidade na deteção de concentrações extremamente baixas de

compostos. Nesta abordagem, os compostos em análise passam por um processo de ionização, seguido da separação dos iões formados, de acordo com sua razão massa/carga ( $m/z$ ). Na Espectrometria de Massa em *Tandem* (MS/MS), em vez de se utilizar apenas um analisador de massa, são empregues dois ou mais dispositivos chamados de quadropolos (Q), que são dispostos em sequência, geralmente representados como Q1, Q2 e Q3. O Q1 e o Q3 desempenham o papel de analisadores de massa, sendo responsáveis por isolar seletivamente os iões precursores e os iões produto. Por sua vez, o Q2 atua como uma célula de colisão, no qual ocorre a fragmentação dos iões provenientes do Q1, antes de serem direcionados para o Q3. Este processo de dissociação controlada dos iões proporciona informações sobre a estrutura e a composição dos compostos analisados (100).

Os quadropolos têm a capacidade de operar em diversos modos, cada um adequado a diferentes objetivos analíticos. Entre esses modos, destacam-se (99,100):

- Modo de *SCAN (Full Scan)*: Neste modo, realiza-se uma varredura abrangente de todas as massas ou de uma faixa predefinida de  $m/z$  na amostra. Isto significa que todos os constituintes presentes na amostra são analisados quanto à sua massa.
- Modo de *Selected Ion Monitoring (SIM)* (ou monitorização seletiva de iões): Neste modo, concentra-se a análise numa única massa de ião específica. Em vez de se analisar todas as massas, monitoriza-se apenas a massa de um ião em particular.
- Modo de *Multiple Reaction Monitoring (MRM)* (ou monitorização de múltiplas reações): No MRM, ambos os quadropolos operam no modo SIM. No Q1, são selecionados iões específicos, que, ao passar pelo Q2, são fragmentados. O Q3, por sua vez, permite apenas a chegada ao detetor dos iões fragmentados desejados, característicos de cada analito de interesse.

O modo MRM oferece vantagens significativas, incluindo maior sensibilidade e seletividade. Além disso, contribui para a redução do limite de deteção (LOD) do equipamento analítico, tornando-o uma escolha valiosa para análises de compostos específicos em amostras complexas (99,100).

## **2. Justificação do tema e objetivos**

Uma vez que os opioides continuam a ser das substâncias mais consumidas e associadas ao abuso de drogas, é de grande importância estudar e desenvolver métodos para a identificação destas substâncias em amostras biológicas (74). Para além disto, é crucial detetar, também, os metabolitos da heroína (MOR e 6-MAM), que apresentam uma curta janela de deteção (cerca de 10 min) (41).

A urina é a amostra biológica mais utilizada nos métodos de *screening*, em análises toxicológicas, nomeadamente, em diagnóstico de Toxicologia Clínica, e, ainda, em situações de deteção de drogas em ambiente laboral (*workplace drug testing*). Trata-se de uma amostra vantajosa, dado que a sua colheita é fácil e não invasiva, podendo ser obtida em grandes quantidades, o que permite encontrar as substâncias e os seus metabolitos em concentrações consideráveis. Adicionalmente, é considerada a matriz biológica mais eficiente na monitorização de exposição às drogas de abuso e do seu consumo recente, pois apresenta uma grande janela de deteção (um máximo de 6 dias, para algumas substâncias) (101–103).

Nos últimos anos, verificou-se uma tendência para a miniaturização de técnicas de preparação de amostras, com a finalidade de implementar técnicas mais amigas do ambiente e do operador, uma vez que reduzem, consideravelmente, o uso de solventes orgânicos tóxicos. Além disto, estas técnicas mostram-se oportunas por serem mais rápidas e por possibilitarem o acoplamento *online* a equipamentos de cromatografia, reduzindo-se, assim, os custos de análise. Escolheu-se a técnica de MEPS, pois, à data da execução deste trabalho experimental, não existiam estudos divulgados que usassem esta técnica de extração para a determinação de opioides em amostras de urina.

Neste sentido, este trabalho tem por objetivo validar uma metodologia para a deteção de biomarcadores de consumo de heroína e opioides em amostras de urina, com recurso à MEPS.

### **3. Parte experimental**

#### **3.1. Materiais e métodos**

##### **3.1.1. Reagentes**

- Acetato de etilo ( $C_4H_8O_2$ ) – (Fisher Scientific, Loughborough, Reino Unido);
- Acetonitrilo (ACN) – (Fisher Scientific, Loughborough, Reino Unido);
- Ácido acético ( $CH_3COOH$ ) – VWR International (Carnaxide, Portugal);
- Ácido clorídrico (HCl) (37% vol.) – (Honeywell, Seelze, Germany);
- Ácido fórmico ( $CH_2O_2$ ) – (Chem-Lab, Zedelgem, Belgium);
- Água desionizada Milli-Q ( $H_2O$ ) – (Millipore, Billerica, MA, EUA);
- Diclorometano ( $CH_2Cl_2$ ) – (Fisher Scientific, Loughborough, Reino Unido);
- Fosfato dipotássico ( $K_2HPO_4$ ); – Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Fosfato monopotássico ( $KH_2PO_4$ ) – Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Hidróxido de amónio ( $NH_4OH$ ) – (J.T. Baker, Deventer, Holanda);

- Isopropanol (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O) – (Fisher Scientific, Loughborough, UK);
- Metanol (MeOH) – Merck & Co. (Darmstadt, Alemanha);
- N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoroacetamida (MSTFA) – Macherey-Nagel (Düren, Alemanha);
- Trimetilclorosilano (TMCS) – Macherey-Nagel (Düren, Alemanha).

### 3.1.2. Padrões analíticos

Os padrões analíticos de TRM, COD, MOR, 6-MAM e FNT encontravam-se em MeOH, excetuando a 6-AC, que se encontrava em ACN. Os padrões internos utilizados foram deuterados de alguns dos compostos de interesse, nomeadamente, codeína deuterada (COD-d<sub>3</sub>), morfina deuterada (MOR-d<sub>3</sub>) e 6-monoacetilmorfina deuterada (6-MAM-d<sub>3</sub>), à concentração de 100 µg/mL. Um Padrão Interno (PI) é uma substância que deve ser adicionada, imediatamente antes da extração (104), a todos os brancos, padrões de calibração e amostras, numa quantidade constante, de modo a garantir a reprodutibilidade da análise (105). Para a calibração, é necessário calcular a razão entre o sinal do analito e o sinal do PI (área ou altura do pico do PI) (105). Posto isto, pode determinar-se as concentrações de analito, através da construção de uma curva de calibração (105). Quando bem escolhido, um PI pode suprir determinados erros sistemáticos e aleatórios (105). Assim, um bom PI deve cumprir os seguintes requisitos (106): (1) estar ausente na amostra; (2) proporcionar uma boa resolução entre o pico do analito e o pico do PI, para que o sistema cromatográfico possa ser capaz de medir o tamanho destes picos, de forma independente; (3) ser eluído, preferencialmente, após o analito, garantindo que o tempo de retenção do analito está de acordo com o disposto, não tendo sofrido interferência de fatores externos; (4) ser estável, a ponto de não se deteriorar durante a preparação da amostra e no decorrer do processo de análise cromatográfica; (5) estar disponível na forma pura; (6) ser compatível com a resposta do detetor, pelo que é necessário que o PI seja facilmente detetável; e (7) apresentar uma estrutura química similar à do analito.

A título de exemplo, um PI pode ser um análogo deuterado, como os utilizados neste trabalho, ou isotopicamente marcado com carbono-13 ou azoto-15 (105).

Os PI utilizados foram fornecidos pela Sigma-Aldrich (Lisboa, Portugal). Estas soluções foram armazenadas a 4 °C.

### 3.1.3. Instrumentação

- Agitador vórtex 230 V – VWR International (Carnaxide, Portugal);
- Balança analítica, modelo CP225 – Sartorius S.A. (Lisboa, Portugal);

- Balões volumétricos de diversos volumes – VWR International (Carnaxide, Portugal);
- Bloco de aquecimento – J. P. Selecta, S.A., Abrera, (Barcelona, Espanha);
- Bomba de vácuo, modelo DOA-P505-BN – GAST (Califórnia, EUA);
- Câmara frigorífica (a 4 °C) – Dagard Ibérica (Odivelas, Portugal);
- Cartuchos de MEPS - modelo M1, com capacidade para 4 mg de sorvente (mistura de 80% de octilsilano (C<sub>8</sub>) e 20% de troca catiónica (SCX)) – SGE Analytical Science (Austrália), ILC (Porto, Portugal);
- Centrífuga Heraeus Multifuge IS-R – Thermo Scientific (Osterode, Alemanha);
- Coluna capilar (30 m × 0,25 mm de diâmetro interno, 0,25 µm de espessura de filme), com 5% de fenilmetilsiloxano (HP-5 MS) – J & W Scientific (Folsom, Califórnia, EUA);
- Cromatógrafo de gases (Agilent HP 7890A) – Soquímica (Lisboa, Portugal);
- Medidor de pH da Metrohm - modelo 744 – Soquímica (Lisboa, Portugal);
- Micro-ondas, Samsung (Lisboa, Portugal);
- Micropipetas automáticas da Gilson (volumes máximos de 20, 200, 1000 e 5000 µL) – VWR International (Carnaxide, Portugal);
- Placa de agitação magnética da J. P. Selecta - modelo ASINCRO – ILC (Porto, Portugal);
- Seringa de MEPS (250 µL) da SGE Analytical Science – ILC (Porto, Portugal);
- Sistema de purificação de água Milli-Q Advantage A10<sup>®</sup>, Millipore – Billerica (Massachusetts, EUA);
- Sistema de ultrassom da Elma - modelo Transonic 460/H – VWR International (Carnaxide, Portugal);
- Tubos de vidro com tampa de estanque – VWR International (Carnaxide, Portugal);
- Outro material de uso corrente no laboratório.

### 3.1.4. Preparação de soluções

#### Soluções de trabalho

As soluções de trabalho, dos opiáceos em estudo, foram preparadas mediante diluições sucessivas com MeOH, a partir de soluções *stock*<sup>2</sup>, excetuando a solução de 6-AC, que foi diluída com ACN. Para cada analito, preparou-se duas soluções de trabalho cujas concentrações finais foram de 0,25 µg/mL e de 2,5 µg/mL. Desenvolveu-se, ainda, uma

---

<sup>2</sup> Uma solução *stock* é uma solução concentrada que é utilizada como referência ou padrão para a obtenção de soluções de trabalho mais diluídas, à concentração desejada, através da sua dissolução num solvente adequado (138).

solução de mistura dos PI, à concentração de 0,5 µg/mL, por diluições sucessivas das soluções *stock* com MeOH.

### **Outras soluções preparadas**

#### **Solução de ácido fórmico (CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), a 2%, em água (H<sub>2</sub>O) (1 L)**

Num balão volumétrico de 1000 mL, colocou-se 500 mL de água Milli-Q® e, posteriormente, pipetou-se 20 mL de CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a 2%, para o mesmo. De seguida, adicionou-se água Milli-Q®, até perfazer o volume do balão, e homogeneizou-se a solução.

#### **Solução de ácido fórmico (CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), a 3,36%, em água (H<sub>2</sub>O) (25 mL)**

Num balão volumétrico de 25 mL, colocou-se 10 mL de água Milli-Q®. Depois, pipetou-se 840 µL de CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a 3,36%, para este balão. Por fim, perfez-se o volume com água Milli-Q® e homogeneizou-se a solução.

#### **Solução de hidróxido de amónio (NH<sub>4</sub>OH), a 2,36%, em metanol (MeOH) (250 mL)**

Num balão volumétrico de 250 mL, colocou-se 200 mL de MeOH. Seguidamente, pipetou-se 5,9 mL de NH<sub>4</sub>OH para este balão. Adicionou-se MeOH, até perfazer o volume, e efetuou-se a homogeneização da solução.

#### **Solução tampão de fosfato, a 0,1 M, pH=6 (50 mL)**

Pesou-se 0,680 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> e 0,871 g de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Após esta etapa, transferiu-se estes compostos para um balão volumétrico de 50 mL e dissolveu-se em 10 mL de água Milli-Q®. Adicionou-se mais água Milli-Q®, até perfazer o volume total do balão, e homogeneizou-se a solução.

#### **Solução de ácido clorídrico (HCl), a 1 M, em água (H<sub>2</sub>O) (100 mL)**

Num balão volumétrico de 100 mL, colocou-se um pouco de água Milli-Q®. Em seguida, pipetou-se 2,072 mL de HCl para este balão. Adicionou-se água Milli-Q®, até perfazer o volume, e efetuou-se a homogeneização da solução.

As soluções *stock*, bem como todas as soluções de trabalho suprarreferidas, foram armazenadas a 4 °C e ao abrigo da luz, até ao momento da sua utilização.

### **3.1.5. Sistema cromatográfico e condições cromatográficas e espetrométricas**

A análise das amostras em estudo foi realizada com recurso a um sistema de GC, modelo HP 7890A, acoplado a um detetor - o espetrómetro de massa triplo quadrupolo, modelo 7000B, ambos da Agilent Technologies (Soquímica, Lisboa, Portugal).

#### **Condições cromatográficas e espetrométricas**

Relativamente às condições cromatográficas, usou-se as mesmas que Rosado *et al.* (107). Foi utilizada uma coluna capilar (30 m × 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura de filme), com 5% de fenilmetilsiloxano (HP-5 MS), da J & W Scientific (Soquímica, Lisboa, Portugal). A temperatura inicial estabelecida para o forno foi 90 °C, tendo-se mantido durante 2 min. Depois, aumentou-se 20 °C/min, durante 10,5 min, até se atingir 300 °C, os quais permaneceram por 3 min. Assim sendo, o tempo total da corrida cromatográfica foi de 15,5 min. As temperaturas do injetor e da fonte de ionização foram predefinidas para 240 °C e 280 °C, respetivamente. O espetrómetro de massa operou com uma corrente de filamento de 35 µA e uma energia de eletrões de 70 eV, em modo de impacto eletrónico positivo. Os dados foram obtidos com o detetor de massa a operar em modo de MRM e com auxílio do programa *MassHunter WorkStation Acquisition Software* Rev. B.02.01 da Agilent Technologies (Soquímica, Lisboa, Portugal). A amostra foi injetada em modo de injeção *splitless*, tendo sido usado hélio como gás de arraste, a um fluxo constante de 0,8 mL/min.

### **3.1.6. Matriz biológica**

As amostras de urina (que não contêm opioides) foram cedidas por colegas de laboratório do Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS), da Universidade da Beira Interior (UBI), Covilhã, Portugal. No que diz respeito às amostras reais de urina enviadas ao Laboratório de Fármaco-Toxicologia da UBImedical (Covilhã, Portugal), estas foram obtidas de toxicodependentes do Centro de Atendimento ao Toxicodependente - Casas de Santiago (Belmonte, Portugal). A recolha destas amostras e a sua utilização, neste estudo, foi aprovada pelo Comité de Ética das Casas de Santiago. Além disto, importa referir que todo o presente trabalho de investigação cumpre elevados padrões e princípios éticos enunciados na Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial. Importante

referir, ainda, que todas as amostras foram conservadas em tubos Falcon® devidamente identificados, à temperatura de -20 °C.

### 3.1.7. Preparação da amostra

Precedentemente ao procedimento de extração, as amostras de urina foram submetidas a um pré-tratamento, por forma a reduzir a quantidade de interferentes. Para tal, começou-se por centrifugar as amostras a 3500 rotações por minuto (rpm), durante 15 min. Posteriormente, a cada amostra de urina de 250 µL, adicionou-se 250 µL de tampão de fosfato (0,1 M e de pH 6) e 125 µL de HCl (37% vol.). Este último passo teve como objetivo a precipitação de proteínas, por hidrólise ácida. Após agitação da mistura resultante no vórtex, procedeu-se ao seu aquecimento a 115 °C, por 38 min, sendo, desta forma, evaporado o sobrenadante - HCl, anteriormente adicionado. Depois, deixou-se arrefecer as amostras à temperatura ambiente, tendo-se adicionado, previamente à extração, 50 µL da solução de mistura dos PI às amostras de urina.

### 3.1.8. Procedimento de extração

A prévia otimização do procedimento de extração foi elaborada com recurso à ferramenta estatística de *Design Of Experiments* (DOE), ou desenho experimental, e as condições finais obtidas são descritas, em seguida, no fluxograma da Figura 16.

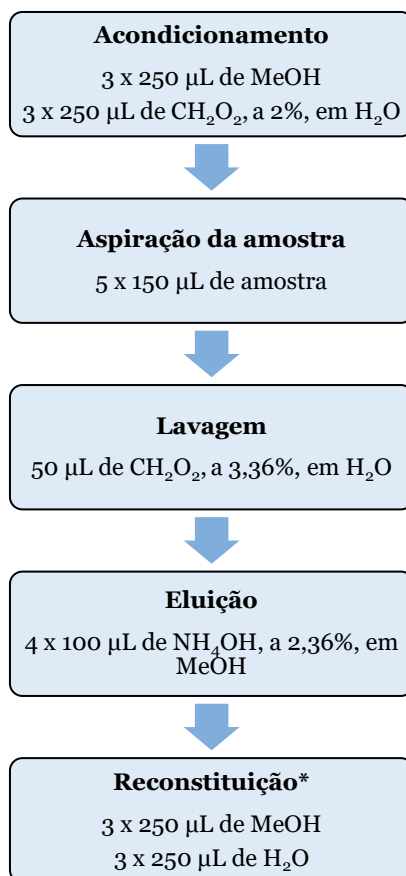


Figura 16 - Fluxograma do processo de MEPS utilizado para o procedimento de extração

\*O passo final visa colmatar o efeito de *carryover* (transferência de resíduos de analitos aderidos ao sorvente, para, assim, poder-se reutilizar o cartucho).

Este procedimento foi desenvolvido pela equipa de laboratório de Toxicologia, devido a restrições existentes por causa da pandemia da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Concluído o procedimento de extração, adicionou-se 50  $\mu\text{L}$  de uma mistura dos PI. O extrato resultante foi evaporado até à *secura*, sob corrente de azoto, e ressuspenso em 50  $\mu\text{L}$  de derivatizante (MSTFA e 5% de TMCS). Após a adição do derivatizante, agitou-se a amostra no vórtex e conferiu-se-lhe calor, colocando-a no micro-ondas, a 800 W, cerca de 2 min, com o propósito de acelerar a reação de derivatização. Da solução resultante, retirou-se uma alíquota de 2  $\mu\text{L}$  para um *vial* que foi injetado no sistema de GC-MS/MS. O MSTFA é um agente de derivatização usado em aplicações de GC-MS (108), cuja função é adicionar o derivado trimetilsilil (TMS) a moléculas polares (109). Ao inserir este grupo protetor, os produtos da reação tornam-se menos polares (mais apolares) e, como resultado, a volatilidade diminui. Subsequentemente, os derivados de TMS podem ser evaporados a temperaturas mais baixas, evitando-se, desta forma, a degradação do composto em estudo (109). O TMCS é um agente catalisador da reação de derivatização (110).

## 4. Resultados e discussão

### 4.1. Identificação dos compostos em análise

De modo a poder-se identificar os analitos de interesse (TRM, COD, MOR, 6-AC, 6-MAM e FNT) foram otimizados parâmetros de ajuste de equipamento (fluxo do gás, programa de temperaturas, energias de colisão para fragmentar o ião precursor e gerar iões produto, e janela de análise) e a injeção da amostra.

Após otimização dos parâmetros supramencionados, utilizou-se o espectrómetro de massa em modo de varrimento contínuo (modo de *SCAN*), num intervalo de razões  $m/z$  de 50 a 500. Deste espectro de massa, foi escolhido um ião precursor para cada analito que foi, posteriormente, fragmentado, sendo que foram, inicialmente, aplicadas diferentes energias de colisão (5, 10, 15, 20 e 30 eV), bem como diferentes *dwell time* (10-50  $\mu\text{s}$ ). A fragmentação resultou em espectros de massa com diferentes iões produto. O critério de seleção foi o ião mais abundante, com uma  $m/z$  elevada, mínimos interferentes e ausência de contribuições cruzadas com outros analitos em estudo, de modo a maximizar as relações sinal-ruído, o que permite melhor separar e identificar os analitos em estudo. Neste modo de operação de MRM, é observado um aumento significativo da seletividade e da sensibilidade do método. É, também, fundamental definir uma janela de análise, uma vez que esta está associada à precisão do instrumento no isolamento do ião. Dadas as vantagens

do analisador de massa em *tandem*, foi possível selecionar dois fragmentos característicos de cada composto: um ião quantificador e um ião qualificador (foi escolhido apenas um ião qualificador para os PI, a fim de aumentar a especificidade e sensibilidade do método analítico). As condições cromatográficas e espectrométricas de massa acima descritas encontram-se sintetizadas na Tabela 8.

Tabela 8 - Condições espectrométricas do método desenvolvido

Analito	Tempo de retenção (min)	Transição de quantificação (m/z)	Transição de qualificação (m/z)	Energia de colisão (eV)	Dwell time (µs)
TRM	10,68	334,0 – 84,1	334,0 – 210,1	5	50
COD	12,99	371,0 – 234,0	371,0 – 343,0	10	
COD-d <sub>3</sub> *	12,99	374,0 – 374,0	–	5	
MOR	13,20	429,1 – 236,1	429,1 – 287,2	10 (20)	
MOR-d <sub>3</sub> *	13,20	432,0 – 432,0	–	5	
6-AC	13,32	341,0 – 282,2	341,0 – 229,0	10	
6-MAM	13,54	399,0 – 287,3	399,0 – 340,3	15	
6-MAM-d <sub>3</sub> *	13,54	402,4 – 402,4	–	5	
FNT	14,39	244,0 – 146,1	244,0 – 189,2	15 (10)	

\*Padrão interno.

As energias de colisão usadas para as transições de qualificação encontram-se apresentadas entre parênteses. m/z (massa/carga); TRM (tramadol); COD (codeína); COD-d<sub>3</sub> (codeína deuterada); MOR (morfina); MOR-d<sub>3</sub> (morfina deuterada); 6-AC (6-acetilcodeína); 6-MAM (6-monoacetilmorfina); 6-MAM-d<sub>3</sub> (6-monoacetilmorfina deuterada); FNT (fentanilo).

#### 4.2. Validação do método

No processo de validação, deve incluir-se todos os parâmetros que demonstrem que um dado método analítico é adequado para a determinação quantitativa dos diferentes analitos em estudo, numa amostra biológica específica. A validação completa envolve a definição de todos os parâmetros de validação relevantes para a análise de amostras, com recurso ao método analítico escolhido (111). A validação parcial avalia modificações em métodos bioanalíticos que já se encontram validados. Exemplos de alterações a métodos bioanalíticos que se enquadram nesta categoria de validação parcial são: modificações/ajustes na metodologia analítica, alteração no volume de amostra utilizado e modificações da instrumentação usada, entre outros. No caso da validação parcial ser considerada adequada, não é necessário reanalisar as amostras já analisadas, previamente (111).

Para o presente trabalho, seguiu-se um protocolo de validação parcial de 5 dias, que considerou o estudo da seletividade, do LOD, da recuperação (eficiência de extração) e da

estabilidade (de amostras processadas, à temperatura ambiente/a curto prazo e a ciclos de congelação e descongelação). O método analítico concebido foi totalmente validado segundo as diretrizes da FDA (111) e do *Scientific Working Group for Forensic Toxicology* (SWGTOX) (112), de modo a garantir a sua utilidade, fiabilidade e reprodutibilidade.

#### **4.2.1. Seletividade**

A seletividade é a capacidade de identificação e de quantificação dos analitos de interesse, de forma inequívoca, em simultâneo com a avaliação da presença de interferentes endógenos, no mesmo tempo de retenção e nas transições escolhidas para os analitos-alvo. Os critérios para estudar este parâmetro tiveram em consideração os critérios da Agência Mundial Anti-Doping (*World Anti-Doping Agency* (WADA)) (113). O método foi considerado seletivo, uma vez que não foram observados quaisquer interferentes nos tempos de retenção dos analitos-alvo, nem nas respetivas transições monitorizadas, quando comparando amostras de urina branca (sem os analitos-alvo) com amostras fortificadas à concentração de 1-10 ng/mL. Na Figura 17, encontram-se representados cromatogramas de amostras de urina branca e de amostras de urina fortificadas à concentração do Limite Inferior de Quantificação (LLOQ), no tempo de retenção e nas transições monitorizadas, para cada um dos analitos.

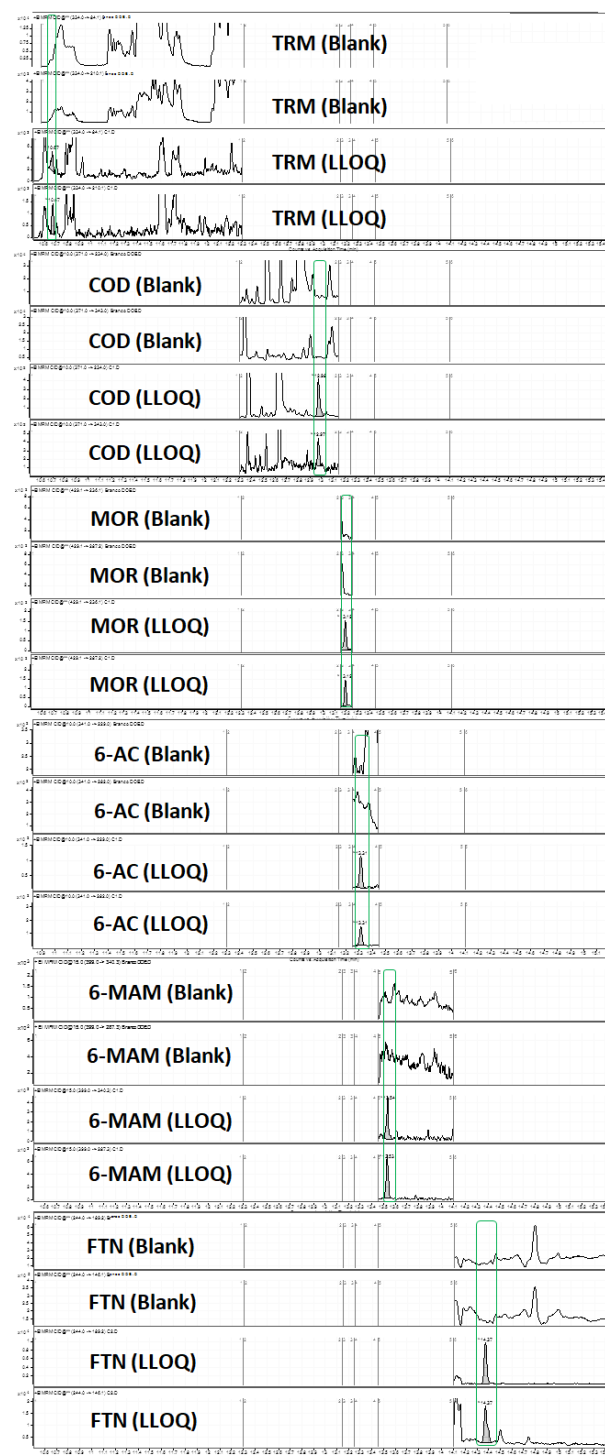


Figura 17 - Cromatogramas obtidos de amostras de urina branca e de amostras de urina fortificadas à concentração de 1 ng/mL para todos os analitos em estudo, exceto para o FNT (10 ng/mL)

Pelos cromatogramas apresentados, pode concluir-se que:

1. O método analítico é capaz de detetar os compostos de interesse presentes nas amostras de urina, visto que os cromatogramas das amostras de urina branca não

apresentam picos correspondentes a estes analitos, enquanto os cromatogramas das amostras fortificadas exibem picos que permitem a identificação dos mesmos.

2. É possível distinguir os analitos em estudo, dado que os picos correspondentes a cada um destes encontram-se bem separados.
3. O método não necessita de ajustes consideráveis, uma vez que os cromatogramas não mostram sobreposição de picos ou interferências significativas, de impurezas ou de outros componentes que possam estar presentes na matriz, a ponto de dificultar a deteção e a identificação dos compostos de interesse.
4. A identificação dos analitos é possível dada a sua consistente retenção ao longo do tempo, o que revela que o método é confiável.

Através destas deduções, pode constatar-se que o método analítico é seletivo, isto é, que é capaz de detetar e identificar, de forma confiável, os analitos em estudo, mesmo quando outros constituintes da amostra possam estar presentes, concomitantemente.

#### **4.2.2. Limite de Deteção (LOD)**

O LOD é descrito como a concentração mais baixa de um analito numa amostra que pode ser devidamente detetada e distinguida do nível de ruído de fundo pelo método (114), com uma probabilidade em que as transições selecionadas apresentem uma relação sinal-ruído de, pelo menos, 3, e tempos de retenção dentro de  $\pm 0,2$  min do tempo médio de retenção dos calibradores ( $n=3$ ) (115).

Neste estudo, foram fortificadas amostras de urina branca à concentração de 10 ng/mL para o FNT e de 1 ng/mL para os restantes compostos ( $n=10$ ). Os resultados obtidos foram comparados com estas amostras de urina branca ( $n=10$ ), tendo-se verificado uma relação sinal-ruído superior a 3, em todas as réplicas.

Por comparação com os resultados de estudos previamente conduzidos, e sumarizados na Tabela 9, pode concluir-se que os resultados obtidos com o método desenvolvido, no presente trabalho, são satisfatórios, especialmente, considerando o pequeno volume de amostra utilizado, 250  $\mu$ L de urina. Isto verifica-se, por exemplo, no estudo de Bin Li *et al.* (116), no qual foram detetadas MOR e 6-MAM em 500  $\mu$ L de urina, em contraposição, no presente trabalho, estes dois opioides foram detetados com o mesmo LOD (1 ng/mL) em metade do volume anterior. É relevante destacar que, até ao momento da realização deste trabalho laboratorial, não tinham sido publicados estudos de métodos de deteção de 6-MAM e TRM, na urina, por recurso à técnica de MEPS.

Tabela 9 - Limites descritos na literatura para compostos opioides presentes em amostras biológicas

<b>Analito</b>	<b>Amostra (volume)</b>	<b>Técnica de extração</b>	<b>Modo de detecção</b>	<b>LOD (ng/mL)</b>	<b>LLOQ (ng/mL)</b>	<b>Recuperação (%)</b>	<b>Referência</b>
MOR COD	Urina (500 µL)	SPME	HPLC-DAD	10	30	41,3 38,4	(117)
MOR COD	Cabelo (50 mg)	SE-LPME	HPLC-DAD	20	50	58 62	(118)
MOR COD	Urina (500 µL)	LPME	HPLC-DAD	21	100	8 17	(116)
MOR 6-MAM	Urina (500 µL)	SPME	GC-MS	1	35 7	n.d.	(119)
COD MOR	Urina (500 µL)	SPME	LC-MS	5	100	72 64	(120)
MOR COD 6-MAM	Urina (5 mL)	PMME	CE-UV	19,5 13,4 11,2	65,1 37,5 44,5	98 102 96	(121)
MOR COD 6-MAM	Cabelo (10 mg)	SPME	GC-MS	0,2 (ng/mg)	0,6 (ng/mg)	n.d.	(122)
MOR  COD  6-MAM	Cabelo (10 mg)	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	(123)
MOR COD	Urina (5 mL)	DLLME	HPLC-DAD	0,2	20 30	28,7 38,3	(124)
MOR COD	Plasma (1 mL)	DLLME-SFO	HPLC-DAD	5	25	97 93,7	(125)
MOR	Urina (5 mL)	LPME	HPLC-DAD	50	100	94,6	(126)
MOR 6-MAM	Plasma (500 µL)	SPME	LC-MS/MS	n.d.	0,5	90 95	(127)
MOR COD 6-MAM	Sangue (500 µL)	SPME	LC-MS/MS	n.d.	50	93 87 83	(128)
MOR COD	Urina (5 mL)	DLLME	HPLC-DAD	0,2	20 30	31,5 42,7	(125)
MOR COD 6-MAM	Cabelo (20 mg)	SPME	GC-MS	n.d.	0,5	35,2 37,87 34,15	(129)
MOR 6-MAM	Plasma (500 µL)	DLLME	HPLC-DAD	28,5 27,6	94,9 91,9	98 98,4	(130)

MOR	Sangue (1 mL)	SPE	LC-MS	2	5	90	(131)
TRM	Cabelo (50 mg)	MEPS	GC- MS/MS	0,010 (ng/mg)	0,010 (ng/mg)	74-90	(107)
COD				0,010 (ng/mg)	0,010 (ng/mg)	51-59	
MOR				0,025 (ng/mg)	0,025 (ng/mg)	22-36	
6-AC				0,010 (ng/mg)	0,010 (ng/mg)	69-99	
6-MAM				0,025 (ng/mg)	0,025 (ng/mg)	53-61	
FNT				0,025 (ng/mg)	0,025 (ng/mg)	75-86	
MOR	Plasma (0,5 mL)	SPE	GC-MS	0,1	0,5	96,4	(132)
MOR	Urina (4 mL)	DLLME	TOF-MS	n.d.	n.d.	0	(133)
COD				0,50	74		

TRM (tramadol); COD (codeína); MOR (morfina); 6-AC (6-acetilcodeína); 6-MAM (6-monoacetilmorfina); FNT (fentanilo); SPME (Microextração em Fase Sólida); LPME (Microextração em Fase Líquida); SE (*Surfactant Enhanced*); PMME (Microextração em Polímero Monolítico); DLLME (Microextração Líquido-Líquido Dispersiva); SFO (Gota Orgânica Flutuante); SPE (Extração em Fase Sólida); MEPS (Microextração em Seringa Empacotada); HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência); DAD (Detetor *Diode-Array*); GC (Cromatografia Gasosa); MS (Espetrometria de Massa); LC (Cromatografia Líquida); CE (Eletroforese Capilar); MS/MS (Espetrometria de Massa em *Tandem*); TOF-MS (Espetrometria de Massa de Tempo de Voo); LOD (Limite de Deteção); LLOQ (Limite Inferior de Quantificação); n.d. (não detetado).

#### 4.2.3. Recuperação

A recuperação permite avaliar a eficiência de extração do método analítico utilizado (111), através da relação entre a resposta obtida pelo detetor para uma quantidade de analito que foi adicionada à matriz biológica e, de seguida, extraída da mesma, e a resposta obtida para a quantidade teórica de analito, não sujeita a extração, que está presente na matriz (o que representa 100% de recuperação) (114). Desta forma, o cálculo da recuperação traduz-se na seguinte fórmula (Equação 1):

$$\text{(Equação 1) \% Recuperação} = \frac{\text{Área relativa do pico do analito sujeito a extração}}{\text{Área relativa do pico do analito não sujeito a extração}} \times 100$$

O processo demonstra-se tanto mais eficiente, quanto mais próximo de 100% de recuperação. Contudo, é importante referir que não é necessário atingir-se, forçosamente, uma recuperação de 100% do analito, desde que o método seja consistente, reprodutível e preciso (111,114).

Neste trabalho laboratorial, efetuou-se a comparação entre dois conjuntos de amostras de urina fortificadas com os analitos em estudo, a três níveis de concentração diferentes: 10, 100 e 800 ng/mL. Um conjunto de amostras de urina foi inicialmente fortificado com os analitos a estas três concentrações e, posteriormente, sujeito à extração e adição do PI. A outro conjunto, correspondente às amostras que representam 100% de recuperação, realizou-se primeiro a extração e, somente depois, a fortificação com os compostos de interesse nas três gamas de concentração suprarreferidas, bem como a adição do PI. Na Tabela 10, encontram-se os resultados do estudo da eficiência da extração, para todos os analitos, determinados através da fórmula anteriormente apresentada.

Tabela 10 - Recuperações, obtidas por MEPS, dos opioides em estudo presentes nas amostras de urina (n=3)

Analito	Recuperação (%)*		
	10 ng/mL	100 ng/mL	800 ng/mL
TRM	61,3 ± 9,4	52,6 ± 7,3	50,1 ± 8,2
COD	64,3 ± 6,8	46,3 ± 4,5	31,4 ± 2,7
MOR	17,1 ± 2,5	17,0 ± 0,8	12,3 ± 1,2
6-AC	57,4 ± 11,1	72,3 ± 15,5	79,9 ± 27,0
6-MAM	57,0 ± 6,5	51,5 ± 4,7	36,4 ± 4,4
FNT	85,0 ± 32,3	107,8 ± 47,7	74,5 ± 26,5

\*Valores expressos como média ± desvio padrão.

TRM (tramadol); COD (codeína); MOR (morfina); 6-AC (6-acetilcodeína); 6-MAM (6-monoacetilmorfina); FNT (fentanilo).

A eficiência de extração média foi superior a 57% para as concentrações mais baixas, 46 % para as concentrações intermédias e 31% para as concentrações mais elevadas, com exceção da MOR, para a qual a taxa de eficiência de extração foi de 15% para todas as concentrações testadas. Bévalot *et al.* (134) obtiveram resultados semelhantes para a MOR, porém, a técnica em questão foi a SPE. No entanto, não se pode fazer qualquer comparação com os resultados deste estudo, pois a matriz utilizada foi a medula óssea. Prata *et al.* (26) também usaram a MEPS para quantificar MOR, COD e 6-MAM, em amostras de sangue, obtendo percentagens de recuperações para estes analitos ainda mais baixas. O mesmo sucedeu a Li *et al.* (116), que obtiveram recuperações absolutas de 8% e 17%, para MOR e COD, respetivamente. Os criadores da técnica de MEPS, Abdel-Rehim *et al.* (135), estudaram a técnica miniaturizada e todos os fatores intrínsecos à mesma, demonstrando que o solvente de lavagem e a percentagem do mesmo são de grande importância na eficiência de recuperação. Assim sendo, é provável aferir que o uso de 3,36% (vol.) de CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tenha sido responsável pelas baixas percentagens de recuperação para a MOR, embora não se tenha verificado o mesmo para os restantes analitos.

#### 4.2.4. Estabilidade

Como parte integrante do processo de validação, faz-se a avaliação da estabilidade química dos analitos na matriz biológica escolhida, sendo este um parâmetro que deve ter em conta uma variedade de fatores, tais como: as propriedades físico-químicas dos analitos, da matriz e do recipiente de armazenamento (111). Neste trabalho, determinou-se a estabilidade de amostras processadas, a estabilidade à temperatura ambiente/a curto prazo e a estabilidade a ciclos de congelação e descongelação. De acordo com as *guidelines* (136) utilizadas, os analitos são considerados estáveis desde que os CV entre os dois conjuntos de amostras sejam inferiores a  $\pm 15\%$ .

##### 4.2.4.1. Estabilidade de amostras processadas

De modo a avaliar a estabilidade de amostras processadas, todo o procedimento de extração foi realizado em amostras a três níveis de concentrações diferentes: 10, 400 e 800 ng/mL (n=3), tendo-se armazenado estas amostras processadas no amostrador automático, por um período de 24 h, de forma a replicar circunstâncias imprevistas, como, por exemplo, a necessidade de reanalisar ou mesmo analisar as amostras no dia seguinte, devido a um mau funcionamento do equipamento (111,137). Os CV obtidos são inferiores a  $\pm 15\%$  e os BIAS estão dentro dos valores aceitáveis, podendo afirmar-se que os compostos em estudo são estáveis à temperatura ambiente, por um período de 24 h, à exceção do FNT, à concentração de 10 ng/mL. Os dados encontram-se compilados na Tabela 11.

Tabela 11 - Estabilidade dos opioides em estudo em amostras processadas, armazenadas no amostrador automático, por um período de 24 h (n=3)

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada (ng/mL)*	CV (%)	BIAS (%)
TRM	10	10,4 $\pm$ 0,1	14,1	95,8
	400	410,5 $\pm$ 60,8	14,8	97,4
	800	720,3 $\pm$ 93,4	12,9	110,0
COD	10	8,9 $\pm$ 0,8	8,8	110,7
	400	411,1 $\pm$ 36,5	8,9	97,2
	800	677,9 $\pm$ 13,6	2,0	115,3
MOR	10	9,7 $\pm$ 0,9	9,0	102,5
	400	382,0 $\pm$ 43,2	11,3	104,5
	800	885,4 $\pm$ 38	4,3	89,3
6-AC	10	10,9 $\pm$ 1,5	14,0	91,4
	400	409,0 $\pm$ 49,8	9,8	97,8
	800	845,2 $\pm$ 102,6	12,1	94,4
6-MAM	10	10,5 $\pm$ 0,8	8,0	95,4
	400	410,0 $\pm$ 13,1	3,2	97,5
	800	760,1 $\pm$ 53,6	7,1	105,0
	10	n.d.	n.d.	n.d.

FNT	400	412,7 ± 59,9	14,5	96,8
	800	744,5 ± 74,4	9,6	106,9

\*Valores expressos como média ± desvio padrão.

CV (Coeficiente de Variação); TRM (tramadol); COD (codeína); MOR (morfina); 6-AC (6-acetilcodeína); 6-MAM (6-monoacetilmorfina); FNT (fentanilo); n.d. (não detetado).

#### 4.2.4.2. Estabilidade à temperatura ambiente/a curto prazo

A estabilidade à temperatura ambiente, ou estabilidade a curto prazo, das amostras foi, igualmente, avaliada a três níveis de concentração diferentes: 10, 400 e 800 ng/mL (n=3). As amostras foram processadas e mantidas à temperatura ambiente, durante 24 h, e a sua extração, bem como injeção, foram realizadas após esse período, de modo a simular as condições do laboratório e do processo de preparação das amostras (114). Os valores de concentrações obtidos foram comparados com os valores teóricos. A COD e o FNT demonstraram-se instáveis à concentração de 10 ng/mL. Para os restantes analitos, os CV calculados foram inferiores a ± 20%, o que indica que se revelaram estáveis à temperatura ambiente durante um período de 24 h. Estes resultados são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Estabilidade dos opioides em estudo à temperatura ambiente/a curto prazo, por um período de 24 h (n=3)

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada (ng/mL)*	CV (%)	BIAS (%)
TRM	10	11,3 ± 0,4	3,3	86,9
	400	404,9 ± 5,1	1,3	98,8
	800	783,8 ± 31,7	4,1	102,0
COD	10	n.d.	n.d.	n.d.
	400	367,0 ± 15,2	4,2	108,3
	800	702,0 ± 17,4	2,5	112,1
MOR	10	10,0 ± 2,0	20,4	100
	400	389,2 ± 67,6	17,4	102,7
	800	811,3 ± 142,2	17,5	98,6
6-AC	10	8,4 ± 0,4	4,32	115,9
	400	350,1 ± 13,3	3,8	112,5
	800	794,0 ± 16,2	2,1	108,3
6-MAM	10	9,3 ± 0,8	8,5	107,2
	400	452,7 ± 5,9	1,3	86,8
	800	893,4 ± 28,1	3,1	88,3
FNT	10	n.d.	n.d.	n.d.
	400	339,1 ± 24,8	7,3	100,2
	800	767,9 ± 74	9,6	104

\*Valores expressos como média ± desvio padrão.

CV (Coeficiente de Variação); TRM (tramadol); COD (codeína); MOR (morfina); 6-AC (6-acetilcodeína); 6-MAM (6-monoacetilmorfina); FNT (fentanilo); n.d. (não detetado).

#### 4.2.4.3. Estabilidade a ciclos de congelação e descongelação

Quanto à estabilidade dos analitos a ciclos de congelação e descongelação, foram utilizadas amostras nas mesmas três gamas de concentração: 10, 400 e 800 ng/mL (n=3). As amostras foram fortificadas e submetidas a três ciclos de congelação (a -20 °C) e descongelação (à temperatura ambiente) (111,112,114). As amostras foram, portanto, congeladas durante 24 h e, posteriormente, descongeladas na sua totalidade (112,114). Uma vez concluídos os três ciclos, procedeu-se à adição do PI, à extração e à injeção das amostras. Por último, estas amostras foram comparadas com amostras de controlo de qualidade preparadas e analisadas no próprio dia. Todos os opioides permaneceram estáveis a ciclos de congelação, por 24 h, apresentando CV inferiores a  $\pm 20\%$ , bem como valores de BIAS satisfatórios e aceitáveis, exceto o FNT, que se assume que sofreu deterioração nas amostras de 10 ng/mL, nas quais não foi possível detetá-lo. Os resultados subsequentes desta análise constam na Tabela 13.

Tabela 13 - Estabilidade dos opioides em estudo a ciclos de congelação, por um período de 24 h, e descongelação total (n=3)

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada (ng/mL)*	CV (%)	BIAS (%)
TRM	10	10,9 $\pm$ 1,1	10,5	8,5
	400	376,7 $\pm$ 48,1	12,8	-0,1
	800	693,2 $\pm$ 50,5	7,1	-13,4
COD	10	8,8 $\pm$ 0,2	1,8	-12,3
	400	374,3 $\pm$ 49,8	13,3	-6,4
	800	718,0 $\pm$ 54,2	7,6	-10,3
MOR	10	11,5 $\pm$ 0,3	2,3	14,9
	400	446,3 $\pm$ 15	3,4	11,6
	800	846,0 $\pm$ 104	12,1	5,8
6-AC	10	8,2 $\pm$ 0,1	1,5	-17,8
	400	387,6 $\pm$ 58,4	15,1	0,0
	800	703,2 $\pm$ 8,1	8,1	-0,1
6-MAM	10	9,8 $\pm$ 1,2	11,7	0,0
	400	379,9 $\pm$ 11,2	3,0	-0,1
	800	749 $\pm$ 81,7	11,0	-0,1
FNT	10	n.d.	n.d.	n.d.
	400	441,1 $\pm$ 17,4	4,0	10,3
	800	810,7 $\pm$ 49	6,0	1,3

\*Valores expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

CV (Coeficiente de Variação); TRM (tramadol); COD (codeína); MOR (morfina); 6-AC (6-acetilcodeína); 6-MAM (6-monoacetilmorfina); FNT (fentanilo); n.d. (não detetado).

## 5. Considerações finais e conclusões

Este trabalho laboratorial teve como objetivo o desenvolvimento de um método analítico por MEPS e GC-MS/MS, para a deteção de marcadores de consumo de heroína e opioides (TRM, COD, MOR, 6-AC, 6-MAM e FNT), em amostras de urina.

O procedimento de extração utilizado, neste estudo, foi a MEPS. As diversas variáveis que podem afetar o desempenho da MEPS foram otimizadas previamente, o que proporcionou uma redução do número de experiências a realizar. Após este passo, procedeu-se à validação parcial da metodologia analítica. No que diz respeito à recuperação dos analitos de interesse, esta foi bem conseguida, mesmo com um pequeno volume de amostra de urina utilizado (250 µL), obtendo-se uma recuperação entre 12 e 108%. Em síntese, o método de extração proposto mostrou-se de fácil e rápida execução; amigável ao ambiente, visto poder reutilizar-se o sorvente (cerca de 80 vezes); de baixo custo, específico; sensível (LOD de 1-10 ng/mL) e seletivo.

Este método é o primeiro a associar a MEPS a GC-MS/MS para detetar e identificar estes opioides, em amostras de urina, não tendo sido publicada, até à data da realização do trabalho prático (janeiro de 2021), nenhuma pesquisa científica com este objeto de estudo. Os resultados promissores obtidos com esta metodologia tornam-na atrativa do ponto de vista analítico, económico e ambiental, referenciando-a como uma alternativa vantajosa aos métodos convencionais existentes. Adicionalmente, este método pode ser uma opção viável na prática clínica, principalmente, em análises de despiste de consumo de heroína, assim como no estudo de casos de *overdoses* fatais provocadas por esta droga, no âmbito da Toxicologia Forense.

O trabalho resultante deste Relatório de Estágio encontra-se publicado num artigo intitulado “Analysis of opiates in urine using microextraction by packed sorbent and gas Chromatography- Tandem mass spectrometry”, no *Journal of Chromatography B*, artigo n.º 123361, volume 1207, de 1 de setembro de 2022 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023222002653?via%3Dihub#b0100>) (Anexo 1).

## 6. Referências bibliográficas

1. Brownstein M. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(12):5391–3.
2. Karch S. *Karch's Pathology of Drug Abuse.* 3rd ed. CRC Press. 2002. 1–849 p.
3. Duarte DF. Uma Breve História do Ópio e dos Opióides. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(1):135–46.
4. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. Relatório Europeu sobre Drogas 2019: Tendências e evoluções. Serviço das Publicações da União Europeia. 2019.
5. Encyclopædia Britannica. opium poppy [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://www.britannica.com/plant/opium-poppy>
6. Labanca F, Ovesnà J, Milella L. *Papaver somniferum* L. taxonomy, uses and new insight in poppy alkaloid pathways. *Phytochem Rev.* 2018;17:853–71.
7. United Nations Office on Drugs and Crime. 3 - Depressants. *World Drug Report 2019* [Internet]. Viena: United Nations; 2019. Available from: <https://wdr.unodc.org/wdr2019/en/depressants.html>
8. EMCDDA. Portugal Country Drug Report 2019. 2019;1–31.
9. Klemenc S. 4-Dimethylaminopyridine as a catalyst in heroin synthesis. *Forensic Sci Int.* 2002;129(3):194–9.
10. Richard D, Senon JL, Hautefeuille M, Facy F. L' Héroïne. *Toxibase.* 1996;1:1–25.
11. SICAD. História e Legislação - A História da Heroína [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://www.sicad.pt/PT/Cidadao/Tu-alinhas/ComportamentosAditivos/HistoriaLegislacao/Paginas/detalhe.aspx?itemId=8&lista=HistoriaLegislacao&bkUrl=/BK/Cidadao/Tu-alinhas/ComportamentosAditivos>
12. Mella-Raipán J, Romero-Parra J, Recabarren-Gajardo G. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Heroin and Desomorphine. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(23):3905–27.

13. Merves ML, Goldberger BA. Heroin. In: Encyclopedia of Analytical Science. 2nd ed. Elsevier; 2005. p. 260–6.
14. Maas A, Madea B, Hess C. Confirmation of recent heroin abuse: Accepting the challenge. *Drug Test Anal.* 2017;10(1):54–71.
15. United Nations International Drug Control Programme. Laboratory Section. Recommended Methods for Testing Opium, Morphine and Heroin: Manual for Use by National Drug Testing Laboratories. UN. 1998. 1–82 p.
16. National Institute on Drug Abuse. Heroin DrugFacts. 2022;1–8.
17. Drug Enforcement Administration. Drug Fact Sheet - Heroin. 2022;
18. National Institute on Drug Abuse. Heroin Research Report [Internet]. 2018. Available from: <https://nida.nih.gov/download/37596/heroin-research-report.pdf?v=51a4d835474c19d304997b55486a00ec>
19. PubChem. Heroin [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Heroin#section=Structures>
20. Rook E, Huitema A, Brink W, Ree J, Beijnen J. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic Variability of Heroin and its Metabolites: Review of the Literature. *Curr Clin Pharmacol.* 2006;1(1):109–18.
21. Sporer K. Acute Heroin Overdose. *Ann Intern Med.* 1999;130(7):584–90.
22. Waring R, Steventon G, Mitchell S, editors. Molecules of Death. 2nd ed. Imperial College Press; 2007. 1–430 p.
23. Rook E, Ree J, Brink W, Hillebrand M, Huitema A, Hendriks V, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High Doses of Pharmaceutically Prepared Heroin, by Intravenous or by Inhalation Route in Opioid-Dependent Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(1):86–96.
24. Nebert D, Zhang G. Pharmacogenomics. In: Pyeritz R, Korf B, Grody W, editors. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics: Foundations. 7th ed. Academic Press; 2019. p. 445–86.

25. Elsohly MA. Marijuana and the Cannabinoids. ElSohly M, editor. Humana Press; 2007. 1–333 p.
26. Prata M, Ribeiro A, Figueirinha D, Rosado T, Oppolzer D, Restolho J, et al. Determination of opiates in whole blood using microextraction by packed sorbent and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2019;1602:1–10.
27. Demaret I, Lemaître A, Anseau M. L' Héroïne. *Rev Med Liege*. 2013;68(5–6):287–93.
28. Keary C, Wang Y, Moran J, Zayas L, Stern T. Toxicologic Testing for Opiates: Understanding False-Positive and False-Negative Test Results. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 15];14(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3505132/>
29. Musshoff F, Trafkowski J, Madea B. Validated assay for the determination of markers of illicit heroin in urine samples for the control of patients in a heroin prescription program. *J Chromatogr B*. 2004;811(1):47–52.
30. Wolf C, Pierce K, Goldfine B, Nanco C, Poklis J, Korzun W. Using Papaverine and Its Metabolites, 6-Desmethyl Papaverine and 4',6-Didesmethyl Papaverine as Biomarkers to Improve the Detection Time of Heroin Use. *J Anal Toxicol*. 2019;43(8):600–6.
31. Papini J, Cereda C, Júnior J, Calafatti S, Araújo D, Tofoli G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Evaluation of Tramadol in Thermoreversible Gels. *Biomed Res Int*. 2017;
32. Zhuo H, Jin H, Peng H, Huang H. Distribution, pharmacokinetics and primary metabolism model of tramadol in zebrafish. *Mol Med Rep*. 2016;14(6):5644–52.
33. Trescot A, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11:133–53.
34. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879–923.
35. Vazzana M, Andreani T, Fangueiro J, Faggio C, Silva C, Santini A, et al. Tramadol hydrochloride: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-

- administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomed Pharmacother.* 2015;70:234–8.
36. PubChem. Tramadol [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2023 Sep 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/compounds/Tramadol#section=Structures>
  37. Williams D, Patel A, Howard R. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth.* 2002;89(6):839–45.
  38. PubChem. Codeine [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2023 Sep 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Codeine>
  39. Concheiro M, Newmeyer M, Costa J, Flegel R, Gorelick D, Huestis M. Morphine and codeine in oral fluid after controlled poppy seed administration. *Drug Test Anal.* 2015;7(7):586–91.
  40. PubChem. Morphine [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2023 Sep 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morphine#section=Chemical-and-Physical-Properties>
  41. Barroso M, Gallardo E, Vieira D, Queiroz J, López-Rivadulla M. Bioanalytical procedures and recent developments in the determination of opiates/opioids in human biological samples. *Anal Bioanal Chem.* 2011;400:1665–90.
  42. Phillips S, Allen K. Acetylcodeine as a Marker of Illicit Heroin Abuse in Oral Fluid Samples. *J Anal Toxicol.* 2006;30(6):370–4.
  43. O’Neal C, Poklis A, Lichtman A. Acetylcodeine, an impurity of illicitly manufactured heroin, elicits convulsions, antinociception, and locomotor stimulation in mice. *Drug Alcohol Depend.* 2001;65(1):37–43.
  44. The Human Metabolome Database. 6-Acetylcodeine [Internet]. [cited 2023 Sep 18]. Available from: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0247930>
  45. PubChem. Acetylcodeine [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2023 Sep 13]. Available from:

- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetylcodeine>
46. PubChem. 6-Monoacetylmorphine [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2023 Sep 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6-Monoacetylmorphine>
  47. Chemical Book. 6-Acetylmorphine [Internet]. [cited 2023 Sep 18]. Available from: [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB7351174.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB7351174.htm)
  48. The Human Metabolome Database. 6-Acetylmorphine [Internet]. [cited 2023 Sep 18]. Available from: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0041812>
  49. 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 Sci Int.* 2002;127(1–2):136–41.
  50. Kamendulis L, Brzezinski M, Pindel E, Bosron W, Dean R. Metabolism of Cocaine and Heroin is Catalyzed by the Same Human Liver Carboxylesterases. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279(2):713–7.
  51. Lötsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G. Drug Interactions with Patient-Controlled Analgesia. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(1):31–57.
  52. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and Renal Function. *J Pain.* 2004;5(1):2–19.
  53. PubChem. Fentanyl [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2023 Sep 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fentanyl>
  54. Farinde A. Definição de farmacodinâmica [Internet]. Manual MSD. 2021 [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/medicamentos/farmacodinâmica/definição-de-farmacodinâmica>
  55. Farinde A. Visão geral da farmacodinâmica [Internet]. Manual MSD. 2021 [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-clínica/farmacodinâmica/visão-geral-da-farmacodinâmica>
  56. Camí J, Farré M. Drug Addiction. *N Engl J Med.* 2003;349:975–86.

57. Siegel G, Albers R, Brady S, Price D, editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. 7th ed. Elsevier Academic Press; 2005. 1–1020 p.
58. Zöllner C, Stein C. Opioids. In: Stein C, editor. *Analgesia. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2006. p. 31–63.
59. Trescot A. *Controlled Substance Management in Chronic Pain: A Balanced Approach*. Staats P, Silverman S, editors. Springer; 2016. 1–325 p.
60. Martin, Huecker; Koutsothanasis, George; Abbasy, Muhammad; Marraffa J. Heroin [Internet]. StatPearls Publishing. 2022 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441876/>
61. Strain E. Opioid use disorder: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, course, screening, assessment, and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=opioid-use-disorder-epidemiology-pharmacology-clinical-manifestations-course-screening-assessment-and-diagnosis>
62. El-Haj B, Ahmed S, Garawi M, Ali H. Linking Aromatic Hydroxy Metabolic Functionalization of Drug Molecules to Structure and Pharmacologic Activity. *Molecules*. 2018;23(2119):1–30.
63. Martins R, Almeida D, Monteiro F, Kowacs P, Ramina R. Receptores opioides até o contexto atual. *Rev Dor*. 2012;13(1):75–9.
64. Baltieri D, Strain E, Dias J, Scivoletto S, Malbergier A, Nicastrì S, et al. Brazilian guideline for the treatment of patients with opioids dependence syndrome. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(4):259–68.
65. World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Abuse. *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. 2009. 1–110 p.
66. Schmidt A, Walter M, Gerber H, Seifritz E, Brenneisen R, Wiesbeck G, et al. Normalizing effect of heroin maintenance treatment on stress-induced brain connectivity. *Brain*. 2015;138:217–28.
67. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Health and social responses to drug problems: A European Guide*. Vol. 29, Publications Office of the

- European Union. 2017. 188 p.
68. O'Malley G, O'Malley R. Opioides [Internet]. Manual MSD. 2022 [cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/assuntos-especiais/drogas-recreativas-e-entorpecentes/opioides>
  69. Johnson R, McCagh J. Buprenorphine and Naloxone for Heroin Dependence. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2(6):519–26.
  70. Harrison T, Kornfeld H, Aggarwal A, Lembke A. Perioperative Considerations for the Patient with Opioid Use Disorder on Buprenorphine, Methadone, or Naltrexone Maintenance Therapy. *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2018;36(3):345–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2018.04.002>
  71. Kunøe N, Lobmaier P, Ngo H, Hulse G. Injectable and implantable sustained release naltrexone in the treatment of opioid addiction. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;77(2):264–71.
  72. Dicionário Infopédia de Termos Médicos. Overdose [Internet]. Porto Editora. [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/007287.htm>
  73. Overdose [Internet]. MedlinePlus. [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/007287.htm>
  74. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. Relatório Europeu sobre Drogas 2018: Tendências e evoluções. Serviço das Publicações da União Europeia. 2018.
  75. Faria N. Portugal vai distribuir kits anti-overdose às equipas de rua [Internet]. Público. 2018 [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.publico.pt/2018/06/07/sociedade/noticia/portugal-vai-distribuir-kits-antioverdose-as-equipas-de-rua-1833337>
  76. Ordem dos Farmacêuticos. FIP destaca competências farmacêuticas na redução de danos associados ao consumo de drogas [Internet]. 2018 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/fip-destaca-competencias-farmaceuticas-na-reducao-de-danos-associados-ao-consumo-de-drogas/>
  77. International Pharmaceutical Federation. Reducing harm associated with drugs of

- abuse: The role of pharmacists. The Hague, the Netherlands: International Pharmaceutical Federation. 2017.
78. Associação Nacional das Farmácias. Programas Terapêuticos de Administração de Metadona, Buprenorfina e Naltrexona. A Intervenção das Farmácias no Tratamento das Toxicodependências - Relatório de 2008. 2008.
79. Ordem dos Farmacêuticos. Programa de Troca de Seringas melhora resultado de 2018 [Internet]. 2019 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/programa-de-troca-de-seringas-melhora-resultado-de-2018/>
80. Gomes C. Programa de troca de seringas a toxicodependentes atingiu mínimo histórico [Internet]. Público. 2014 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.publico.pt/2014/04/02/sociedade/noticia/programa-de-troca-de-seringas-a-toxicodependentes-atingiu-minimo-historico-1630596>
81. Caspurro A, Caldeira C, Torre C, Martinho H, Mendão L, Rudolpho M, et al. Programa de Troca de Seringas - Manual de Procedimentos. Lisboa; 2013. 1–104 p.
82. Bulcão R, Garcia S, Limberger R, Baierle M, Arbo M, Chasin A, et al. Designer drugs: aspectos analíticos e biológicos. *Quim Nova*. 2012;35(1):149–58.
83. Bordin D, Monedeiro F, Campos E, Alves M, Bueno L, Martinis B. Técnicas de preparo de amostras biológicas com interesse forense. *Sci Chromatogr*. 2015;7(2):125–43.
84. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Os Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica na Diabetes. Vol. 20. 2014.
85. Gjerde H, Øiestad E, Christophersen A. Using biological samples in epidemiological research on drugs of abuse. *Nor Epidemiol*. 2011;21(1):5–14.
86. Yang Z, Wang J, Ellis T. Interpretation of Urine Drug Test for Pain Clinic: Methodology and Metabolism Pathways of Controlled Substance. *Am J Integr Med*. 2012;2(1):21–35.
87. Jickells S, Negrusz A, editors. *Clarke's Analytical Forensic Toxicology*. Pharmaceutical Press; 2008. 1–673 p.

88. Barroso M, Moreno I, Fonseca B, Queiroz J, Gallardo E. Role of microextraction sampling procedures in forensic toxicology. *Bioanalysis*. 2012;4(14):1805–26.
89. Kataoka H. Recent Advances in Solid-Phase Microextraction and Related Techniques for Pharmaceutical and Biomedical Analysis. *Curr Pharm Anal*. 2005;1(1):65–84.
90. Queiroz S, Collins C, Jardim I. Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica. *Quim Nova*. 2001;24(1):68–76.
91. 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. *Rev Lusófona Ciências e Tecnol da Saúde*. 2009;1(6):105–24.
92. Abdel-Rehim M. New trend in sample preparation: on-line microextraction in packed syringe for liquid and gas chromatography applications I. Determination of local anaesthetics in human plasma samples using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2004;801(2):317–21.
93. Rodrigues L, Cunha K, Costa J. Desenvolvimento de método miniaturizado de extração (microextração com sorvente empacotado, MEPS) para análise de opioides sintéticos em amostras de urina. *Rev dos Trab Iniciação Científica da UNICAMP*. 2018;(26).
94. Abdel-Rehim M. Microextraction by packed sorbent (MEPS): A tutorial. *Anal Chim Acta*. 2011;701(2):119–28.
95. Nováková L, Vlčková H. A review of current trends and advances in modern bio-analytical methods: Chromatography and sample preparation. *Anal Chim Acta*. 2009;656(1–2):8–35.
96. Vlčková H, Solichová D, Bláha M, Solich P, Nováková L. Microextraction by packed sorbent as sample preparation step for atorvastatin and its metabolites in biological samples - Critical evaluation. *J Pharm Biomed Anal*. 2011;55(2):301–8.
97. Covaci A, Harrad S, Voorspoels S, D'Silva K. *Comprehensive analytical chemistry: Food Contaminants and Residue Analysis*. 1st ed. Picó Y, editor. Vol. 51, Elsevier. 2008. 1–849 p.
98. Harris D. *Quantitative Chemical Analysis*. 8th ed. W.H. Freeman and Company.

- Clancy Marshall; 2010. 1–892 p.
99. Holler J, Crouch S. *Fundamentals of Analytical Chemistry*. Cengage Learning. Cengage Learning; 2013. 1–39 p.
  100. Hoffmann E, Stroobant V. *Mass Spectrometry: Principles and Applications*. 3rd ed. John Wiley & Sons. 2007. 1–489 p.
  101. Malaca S, Rosado T, Restolho J, Rodilla J, Rocha P, Silva L, et al. Determination of amphetamine-type stimulants in urine samples using microextraction by packed sorbent and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2019;1120:41–50.
  102. Yonamine M, Saviano A. Determination of cocaine and cocaethylene in urine by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 2006;20(10):1071–5.
  103. Barroso M, Gallardo E, Queiroz J. Bioanalytical methods for the determination of cocaine and metabolites in human biological samples. *Bioanalysis*. 2009;1(5):977–1000.
  104. Wille S, Peters F, Di Fazio V, Samyn N. Practical aspects concerning validation and quality control for forensic and clinical bioanalytical quantitative methods. *Accredit Qual Assur*. 2011;16(6):279–92.
  105. Skoog D, Holler F, Crouch S. *Principles of Instrumental Analysis*. 7th ed. Cengage Learning. 2017. 1–985 p.
  106. Dolan J. When Should an Internal Standard Be Used? *LCGC North Am*. 2012;30(6):474–80.
  107. Rosado T, Barroso M, Vieira D, Gallardo E. Determination of Selected Opiates in Hair Samples Using Microextraction by Packed Sorbent: A New Approach for Sample Clean-up. *J Anal Toxicol*. 2019;43(6):465–76.
  108. PubChem. N-Methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoroacetamide [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2023 Aug 21]. Available from: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Methyl-N-\\_trimethylsilyl\\_trifluoroacetamide](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Methyl-N-_trimethylsilyl_trifluoroacetamide)

109. MACHEREY-NAGEL. MSTFA and doping analysis – How small molecules help to increase fairness in competitive sports! [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://www.mn-net.com/chroma-news/mstfa-and-doping-analysis-how-small-molecules-help-to-increase-fairness-in-competitive-sports>
110. Kataoka H. Amines: Gas Chromatography. In: Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering. Elsevier; 2014. p. 1–15.
111. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation - Guidance for Industry. US Dep Heal Hum Serv. 2018;
112. Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX). Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. *J Anal Toxicol*. 2013;37:452–74.
113. World Anti-Doping Agency. WADA Technical Document - TD2021IDCR. Minimum Criteria for Chromatographic-Mass Spectrometric Confirmation of the Identity of Analytes for Doping Control Purposes. 2021;1–6.
114. Cassiano N, Barreiro J, Martins L, Oliveira R, Cass Q. Validação em Métodos Cromatográficos para Análises de Pequenas Moléculas em Matrizes Biológicas. *Quim Nova*. 2009;32(4):1021–30.
115. Hu B, Zheng B, Rickert D, Gómez-Ríos G, Bojko B, Pawliszyn J, et al. Direct Coupling of Solid Phase Microextraction with Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Case Study for Detection of Ketamine in Urine. *Anal Chim Acta*. 2019;1075:112–9.
116. Li B, Petersen N, Payán M, Hansen S, 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.
117. Gonçalves A, Neng N, Mestre A, Carvalho A, Nogueira J. Development of a Powdered Activated Carbon in Bar Adsorptive Micro-Extraction for the Analysis of Morphine and Codeine in Human Urine. *J Chromatogr Sci*. 2012;50(7):574–81.
118. Yazdi A, Es'haghi Z. Surfactant enhanced liquid-phase microextraction of basic drugs of abuse in hair combined with high performance liquid chromatography. *J Chromatogr A*. 2005;1094(1–2):1–8.
119. 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. *J Chromatogr A*. 2007;1166(1-2):16-23.
120. Candish E, Gooley A, Wirth H-J, Dawes P, Shellie R, Hilder E. A simplified approach to direct SPE-MS. *J Sep Sci*. 2012;35(18):2399-406.
121. Wei F, Zhang M, Feng Y-Q. 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.
122. 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 Sci Int*. 2012;218(1-3):31-6.
123. 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 Sci Int*. 2010;196(1-3):64-9.
124. Shamsipur M, Fattahi N. Extraction and determination of opium alkaloids in urine samples using dispersive liquid-liquid microextraction followed by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* [Internet]. 2011;879(28):2978-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.08.033>
125. 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. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;85:14-20.
126. Al-Asmari A, Anderson R, Kidd S, Thomson A. Method for the Quantification of Diamorphine and its Metabolites in Pediatric Plasma Samples by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2010;34(4):177-95.
127. 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. *Anal Chim Acta*. 2008;621(2):185-92.
128. 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. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;54(5):1136–45.
129. Barroso M, Dias M, Vieira D, López-Rivadulla M, Queiroz J. Simultaneous quantitation of morphine, 6-acetylmorphine, codeine, 6-acetylcodeine and tramadol in hair using mixed-mode solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2010;396:3059–69.
130. Fernández P, Regenjo M, Bermejo A, Fernández A, Lorenzo R, Carro A. Analysis of drugs of abuse in human plasma by dispersive liquid-liquid microextraction and high-performance liquid chromatography. *J Appl Toxicol.* 2015;35(4):418–25.
131. Christoffersen D, Brasch-Andersen C, Thomsen J, 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 Sci Med Pathol.* 2015;11:193–201.
132. Santos V, López K, Santos L, Yonamine M, Carmona M, Santos S. Determining plasma morphine levels using GC-MS after solid phase extraction to monitor drug levels in the postoperative period. *Clinics.* 2008;63:307–14.
133. Kohler I, Schappler J, Sierro T, Rudaz S. Dispersive liquid-liquid microextraction combined with capillary electrophoresis and time-of-flight mass spectrometry for urine analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2013;73:82–9.
134. Bévalot F, Bottinelli C, Cartiser N, Fanton L, Guitton J. Quantification of Five Compounds with Heterogeneous Physicochemical Properties (Morphine, 6-Monoacetylmorphine, Cyamemazine, Meprobamate and Caffeine) in 11 Fluids and Tissues, Using Automated Solid-Phase Extraction and Gas Chromatography-Tandem Mass Spec. *J Anal Toxicol.* 2014;38(5):256–64.
135. Abdel-Rehim M. Recent advances in microextraction by packed sorbent for bioanalysis. *J Chromatogr A.* 2010;1217(16):2569–80.
136. ANSI/ASB Standard 036. Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. 2019;1–46.
137. Peters F, Maurer H. Bioanalytical method validation and its implications for forensic

and clinical toxicology - A review. *Accredit Qual Assur.* 2002;7:441-9.

138. Adams D. Making and Diluting Stock Solutions. *Cold Spring Harb Protoc.* 2008;3(5).

## **Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

### **1. Introdução**

É, desde 1449, que existem farmacêuticos em Portugal ou, como eram conhecidos por aquela altura, boticários. Estes profissionais de saúde tinham, essencialmente, a responsabilidade de executar preparações oficinais de medicamentos ou substâncias medicamentosas. Ao longo do tempo, o papel do farmacêutico foi-se alargando e, como é natural, foram sendo acrescentadas funções, para além da preparação/manipulação de medicamentos e da sua dispensa, que tivessem especial enfoque no utente, visto ser a farmácia um dos primeiros pilares do Sistema de Saúde a que o cidadão comum recorre. Surgiu, então, a denominação de Farmácia Comunitária (FC), uma vez que o farmacêutico presta serviço à comunidade (1).

O exercício da atividade do farmacêutico destaca-se na área do medicamento. O farmacêutico é o especialista do medicamento e, como tal, é promotor do uso racional e seguro do mesmo. Desta maneira, reduz-se os riscos intrínsecos à sua utilização, o que permite uma diminuição da elevada morbimortalidade daí decorrente (2).

Tendo em conta os dois grandes focos mencionados anteriormente, utente e medicamento, assume-se, atualmente, no âmbito da FC, o conceito de Cuidados Farmacêuticos. Este conceito estabelece uma abordagem que vai ao encontro das necessidades dos doentes para com os medicamentos. Disponibiliza-se, assim, um conjunto considerável de serviços que inclui, entre estes, a cedência de medicamentos, a indicação e a revisão da terapêutica, o acompanhamento farmacoterapêutico, a farmacovigilância e a promoção da literacia em saúde (2).

O estágio em FC surge como uma fase final e crucial para a consolidação de conhecimentos teórico-práticos obtidos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Assim sendo, o objetivo deste capítulo é contemplar uma descrição de tudo o que aprendi durante o meu estágio, na Farmácia da Sé (FS), entre 1 de março e 19 de julho de 2021. Durante este período tive a satisfação de desenvolver competências técnico-científicas e de poder aplicá-las nas diversas atividades subjacentes à profissão do farmacêutico, com vista a promover a saúde pública e, por conseguinte, uma melhoria da qualidade de vida da população.

## **2. Caraterização e organização da farmácia**

### **2.1. Contextualização**

O grupo Gripharma, ao qual pertence a FS, possui, para além desta farmácia, uma outra na cidade da Guarda e outras duas em Lisboa, sustentando-se uma constante comunicação entre as mesmas. A FS destaca-se pelo elevado sentido de inovação e pioneirismo para dar resposta às necessidades dos utentes, tendo sido das primeiras farmácias, a nível nacional, a não apresentar barreiras físicas que limitem o contacto do utente com os produtos de saúde, nomeadamente, as portas de vidro que, até então, eram usadas. Desta maneira, pode dizer-se que este estabelecimento instituiu um “novo conceito de farmácia” (3).

Atualmente, a FS encontra-se sob direção técnica da Dr.<sup>a</sup> Maria João Grilo.

### **2.2. Localização e horário de funcionamento**

A FS localiza-se na Rua Batalha Reis, na cidade da Guarda, tendo um fluxo de população diverso em termos etários e socioeconómicos, dado situar-se perto de clínicas médicas e do Hospital Sousa Martins – Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda.

No que diz respeito ao horário de funcionamento, a FS garante um horário confortável aos utentes, para que os mesmos possam usufruir dos serviços de saúde prestados. O horário laboral praticado é, de segunda a sexta-feira, das 9 h às 21 h, e, aos sábados, das 9 h às 20 h. Pode, também, encontrar-se aberta ao domingo, se coincidir com o turno de serviço permanente, o qual ocorre de dez em dez dias, em sistema de rotatividade com as restantes farmácias do município. De referir que, durante o serviço permanente, a farmácia mantém-se aberta desde a hora de abertura até à hora de fecho do dia a seguir.

### **2.3. Instalações e equipamentos**

Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a FC, para o desempenho da atividade farmacêutica é necessário que a farmácia assegure uma estrutura e condições adequadas. Deste modo, a farmácia deve dispor de instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas e intrínsecas à realização de todas as funções farmacêuticas direcionadas para o medicamento e para o doente (2).

Observando-se as instalações de um modo geral, repara-se, primeiramente, no acesso à farmácia. Existem dois lugares de estacionamento disponíveis para os utentes, mesmo em frente à farmácia, e ainda uma garagem que se destina ao mesmo fim, como também, para, por lá, dar-se entrada de encomendas. A FS situa-se no rés do chão de um edifício e possui uma porta principal automática, não apresentando obstáculos, como, por exemplo, escadas,

permitindo uma entrada, sem dificuldades, a todo e qualquer utente. É importante mencionar também que a farmácia ostenta uma larga fachada frontal que serve de resguardo para os utentes de condições climatéricas adversas.

### **2.3.1. Caracterização do espaço exterior**

De acordo com as BPF, o “aspeto exterior da farmácia deve ser característico e profissional, facilmente visível e identificável” (2). A FS possui uma fachada com um letreiro verde identificativo, no qual se encontra escrito “Farmácia da Sé”, em letras brancas e macroscópicas. Perpendicularmente a este letreiro, encontra-se pendente uma cruz verde luminosa com um rodapé que vai disponibilizando informações pertinentes a quem se desloque na sua direção, tais como, o horário de funcionamento, a hora local, a temperatura exterior e algumas promoções decorrentes. Além disso, existe uma placa exterior com o nome da farmácia e da Diretora Técnica (DT). No vidro exterior encontra-se, ainda, o horário de funcionamento, informação atualizada sobre as escalas de turnos das farmácias do município em regime de serviço permanente, bem como a respetiva localização, e forma de contactar o farmacêutico responsável.

Quando a FS está de serviço permanente, o atendimento noturno aos utentes é realizado através do postigo, de forma a assegurar a proteção dos profissionais, medicamentos e restantes produtos de saúde. Pode utilizar-se a campainha, junto ao postigo, para este efeito. Para além do mencionado, a farmácia dispõe, à direita da porta de entrada, uma máquina de preservativos.

Do lado de fora da FS, consegue-se contemplar a montra com informações afixadas sobre algumas campanhas e promoções relativas a determinados produtos e/ou serviços prestados. Sendo a montra uma das várias ferramentas de comunicação com os utentes, a sua renovação é efetuada periodicamente, de acordo com as necessidades destes e com a época do ano.

### **2.3.2. Caracterização do espaço interior**

Conforme estipulado no artigo 2.º, da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, as farmácias devem ter uma área total mínima de 95 m<sup>2</sup>, devendo possuir, obrigatoriamente, as seguintes divisões (4):

- Sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50 m<sup>2</sup>;
- Armazém com, pelo menos, 25 m<sup>2</sup>;
- Laboratório com, pelo menos, 8 m<sup>2</sup>;
- Instalações sanitárias com, pelo menos, 5 m<sup>2</sup>;

- Gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação dos serviços com, pelo menos, 7 m<sup>2</sup>.

No artigo 3.º, da Deliberação supramencionada, é regulamentado que as farmácias podem possuir divisões facultativas, como o gabinete da direção técnica, a zona de recolhimento ou quarto, e a área técnica de informática ou economato (4).

A FS respeita as áreas e dimensões mínimas, pelo que se encontra de acordo com esta legislação em vigor. O seu espaço interior pode ser dividido da seguinte forma: uma área de atendimento ao público, na qual se inclui a área de atendimento geral, um espaço destinado à cosmética e outro reservado à nutrição e dietética; três gabinetes de atendimento personalizado; uma área de *BackOffice*, não acessível e não visível para os utentes, na qual se compreende uma área de receção e conferência de encomendas, uma área de armazenamento de medicamentos e outros produtos, dentro da farmácia e outra externa a esta, um laboratório, uma área de assistência administrativa, um gabinete da direção técnica e uma sala de descanso. Por fim, tem-se as instalações sanitárias.

Passo, de seguida, a descrever cada uma das divisões anteriormente mencionadas.

### **Área de atendimento ao público**

A zona destinada ao atendimento ao público é bastante ampla e moderna, estando adequadamente limpa, iluminada, bem como ventilada, devido ao sistema de ar condicionado, sendo que o facto de estar ventilada permite manter a temperatura e a humidade controladas, o que também é possível através da utilização de termohigrómetros, como explicado mais à frente, na subsecção 5.7. Pela perspetiva de quem entra pela porta principal da farmácia, depara-se logo com o espaço de cosmética. Nesta área existem os mais diversos produtos expostos em lineares devidamente categorizados, para facilitar a procura por parte da Conselheira de Dermocosmética e/ou dos farmacêuticos, assim como dos utentes. Também, aqui, próximo da entrada, é possível encontrar dispositivos médicos, tais como, canadianas, bengalas, cadeiras de rodas e, ainda, um espaço dedicado a produtos relacionados com a sexualidade (preservativos, lubrificantes), produtos de higiene íntima e produtos para uma eficiente higienização das mãos, como o álcool gel.

Pelas estantes e gôndolas que se encontram ao longo dos corredores, tem-se organizados, corretamente, produtos capilares, de cuidados de mãos e de pés, de higiene oral (escovas de dentes, escovilhões), de puericultura, brinquedos, calçado ortopédico e um setor central somente para alimentação infantil.

Existem sete balcões de atendimento, sendo que um destes se situa na área de cosmética e outro na área de nutrição, possuindo, cada um, um computador, um leitor de código de barras e uma impressora fiscal. É importante referir que há um equipamento com caixa registadora automática que está associada ao sistema informático de cada computador e, no caso de ocorrer avaria da mesma ou anulação de venda, recorre-se à caixa registadora manual que existe no balcão do fundo, mais chegado à retaguarda da farmácia.

Nas prateleiras, atrás dos cinco balcões de atendimento geral, fora do alcance dos utentes, estão dispostos produtos de venda livre e, maioritariamente, Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) arrumados por indicação terapêutica, entre estes: pastas de dentes, colutórios, produtos para fixação de próteses dentárias, medicamentos para a garganta irritada, rouquidão, tosse, expetoração, gripes, constipações, dores musculares e articulares, multivitamínicos, suplementos alimentares, com vista a melhorar o desempenho cerebral, medicamentos para a diarreia, obstipação e insónia. Os Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) têm um espaço, em especial, reservado nesta área, onde se mantêm arrumados. Existem, ainda, gavetas organizadas por ordem alfabética e forma farmacêutica, nas quais armazenam-se contraceptivos orais, pensos, ligaduras, termómetros, aparelhos de medição da tensão arterial, mais suplementos, entre outros produtos.

Na secção destinada à nutrição e dietética, dispõe-se, também, de uma Conselheira responsável pela realização de aconselhamento sobre os vários produtos fitoterapêuticos, produtos para alimentação especial e dietética, suplementos vitamínicos e medicamentos homeopáticos, que se encontram neste espaço. Estes conceitos são explicitados mais adiante.

Pode fazer-se uso do equipamento que permite a medição de parâmetros, nomeadamente, a altura, o peso, a Pressão Arterial (PA) e o Índice de Massa Corporal (IMC), de forma autónoma ou com apoio do farmacêutico. Além disso, os utentes podem usar o banco corrido de espera, enquanto aguardam pelo seu atendimento, assim como as crianças podem brincar na pequena sala de entretenimento.

### **Gabinetes de atendimento personalizado**

Adjacente à zona de atendimento ao público, encontram-se três gabinetes reservados à prestação de outros serviços, permitindo-se, assim, uma individualização da assistência aos cuidados de saúde do utente, bem como um diálogo privado e confidencial com o mesmo.

No gabinete mais próximo são efetuadas medições de parâmetros antropométricos, concretamente, altura, peso e IMC e, ainda, a determinação e interpretação de parâmetros fisiológicos, como PA, e de parâmetros bioquímicos, nomeadamente, glicémia capilar, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, Razão Normalizada Internacional (RNI) e, também, Antígeno Específico da Próstata (PSA), sendo este último determinado, apenas, qualitativamente. A FS reserva também este espaço para serviços de enfermagem, como, por exemplo, administração de soros, medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, tratamento de feridas e furação de orelhas. Pontualmente, realizam-se, também aqui, ecografias emocionais. Para estes fins, a sala possui uma marquesa, uma mesa com duas cadeiras, armários e um contentor amarelo, onde se depositam materiais usados que sejam cortantes ou perfurantes, tais como, agulhas, seringas acopladas a agulhas, lancetas e capilares. Todos estes resíduos seguem, posteriormente, para incineração.

Outro dos gabinetes é usado para consultas de nutrição, de avaliação capilar e de podologia e para formações *online* internas da farmácia.

O terceiro gabinete é composto por um espelho e uma marquesa e é neste que se fazem, por exemplo, maquilhagens, massagens, avaliações de pele, tratamentos cosméticos e, também, Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) para deteção de infeção pelo novo coronavírus. No entanto, durante o meu período de estágio, realizavam-se, aqui, somente os TRAg, tendo sido suspensos os outros serviços suprarreferidos.

### **Área de receção e conferência de encomendas**

Esta zona compreende um corredor que comunica diretamente com a garagem, por onde se dá a entrada de mercadorias. Assim, logo que os contentores com a medicação chegam à farmácia são colocados nesta zona para que se proceda à sua receção. Este espaço incorpora equipamento informático, um leitor ótico de código de barras e uma impressora de etiquetas. De forma a facilitar este processo, existe uma bancada que se divide em duas secções: uma secção à direita, onde se põem os produtos dos contentores, os quais necessitam ser rececionados, e, uma secção à esquerda, onde se encontram os produtos já introduzidos no sistema informático e que aguardam conferência com a fatura da encomenda para serem, no fim, etiquetados, no caso dos produtos de venda livre, e arrumados no respetivo local.

Quando se justifica, por exemplo, em caso de grandes encomendas para rececionar, recorre-se a uma outra bancada, posicionada nesta zona, que dispõe, igualmente, de um computador e de um leitor ótico de código de barras. Pode fazer-se uso da impressora de

etiquetas para os dois computadores, uma vez que esta estabelece interligação com ambos os equipamentos. Posto isto, este procedimento segue uma logística similar à previamente referida. É também nesta bancada que se realizam outros serviços, como o atendimento ao domicílio, por telefone, e atendimentos respeitantes ao *site* da FS. Faz-se, ainda, a gestão da medicação para instituições.

### **Área de armazenamento**

O espaço de armazenamento está contíguo à área de atendimento ao público e à área de receção de encomendas. Neste sítio, existem prateleiras e dois extensos armários, um com gavetas e outro com portas deslizantes, nos quais se armazenam os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), por ordem alfabética do princípio ativo ou do nome comercial. Esta área possui, ainda, estantes e prateleiras de vidro, de frente para os armários anteriores, onde se conservam excessos de MSRM, de MNSRM e, também, de outros produtos farmacêuticos.

Os produtos termolábeis, de que são exemplo, as vacinas, os colírios e as insulinas, são conservados no frigorífico, por ordem alfabética do nome comercial. A primeira prateleira do frigorífico destina-se a colocar reservas de medicamentos, quer sejam reservas pagas ou não pagas, ou seja, reservas pagas no ato da reserva ou que apenas serão pagas no ato da dispensa. Em contraste, a última prateleira é usada para organizar os produtos que não couberam na respetiva prateleira.

Além disso, a FS dispõe de uma gaveta e de um armário com espaço para arrumo de reservas pagas de produtos e outros medicamentos que não os termolábeis, sendo que as reservas não pagas são guardadas noutra armário adjacente.

Nesta área de armazenamento, encontra-se um cofre, onde ficam os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.

Adicionalmente, tem-se, junto a este cofre, uma estante com diversos produtos da secção de nutrição e dietética dispostos ao longo das suas prateleiras.

Existem, ainda, dois apartamentos localizados externamente, no piso superior do edifício, com a finalidade de armazenar os excedentes de produtos de encomendas de grande volume e alguns expositores.

### **Laboratório**

O laboratório da FS situa-se na área reservada aos profissionais da farmácia. Apresenta um computador e uma impressora de cartões de utente da FS, um lavatório e bancadas lisas e

de fácil limpeza. Está adequadamente equipado com pedra de mármore, balança analítica, espátulas, material de vidro e plástico, almofariz e um aparelho de marca Unguator®, o qual auxilia na homogeneização de preparações líquidas e semissólidas. Tem armários, onde se arrumam reagentes e outro equipamento de laboratório mínimo obrigatório, conforme estabelecido na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro (5). Para além do referido, contempla uma biblioteca com farmacopeias, formulários e demais documentação oficial, em conformidade com a lei em vigor e outras normas (2). Nesta zona armazenam-se, ainda, os boletins de análise das matérias-primas, as fichas de dados de segurança dos reagentes e as fichas de preparação dos manipulados devidamente preenchidas.

Toda a preparação de manipulados é executada neste laboratório, assim como a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), sendo esta última, realizada pelo serviço de enfermagem.

### **Área de assistência administrativa**

Situam-se, nesta zona, dois computadores utilizados nos processos de administração da farmácia, assim como telefones fixos para atendimento ao domicílio e para a realização de outros contactos fundamentais. Existe, ainda, uma estante para arrumo de documentação relacionada com estas funções.

### **Gabinete da direção técnica**

Os assuntos da responsabilidade da Direção Técnica são tratados neste gabinete, nos quais se incluem processos de administração, gestão e contabilidade da farmácia, reuniões com representantes de laboratórios da indústria farmacêutica e com delegados de informação médica, tal como reuniões com a equipa da farmácia.

Este local encontra-se equipado com secretárias e cadeiras, computador, impressora e toda a documentação que rege a profissão farmacêutica.

### **Sala de descanso**

Nesta sala, os profissionais podem usufruir do seu tempo de descanso, como também, preparar refeições. Existem cacifos para colocar os pertences, um armário de arrumação e outro com micro-ondas e utensílios de cozinha, uma bancada com lavatório e máquina de café, uma cadeira e uma televisão.

### **Instalações sanitárias**

Existem duas instalações sanitárias, estando uma destas disponível para os utentes, junto aos gabinetes de atendimento individualizado, e outra para os farmacêuticos e colaboradores, na retaguarda da farmácia.

## 2.4. Recursos humanos

A FS é constituída por uma equipa jovem, dinâmica e de elevada competência, na qual impera uma relação de união e de interajuda e uma total dedicação nos serviços prestados ao utente, priorizando sempre a sua saúde e bem-estar.

A equipa da FS integra um total de 15 elementos, sendo que 4 destes são farmacêuticos e outros 4 são técnicos de farmácia, como se mostra abaixo na Tabela 1. A maioria da equipa é composta por farmacêuticos, pelo que se cumpre com o disposto no número 3 do artigo 23.º, do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto (6,7).

Tabela 1 - Recursos humanos da FS

Identificação	Título profissional
Dr. <sup>a</sup> Maria João Grilo	Farmacêutica Proprietária e DT
Dr. <sup>a</sup> Rita Grilo	Farmacêutica
Dr. <sup>a</sup> Ana Rita Paulos	Farmacêutica
Dr. <sup>a</sup> Mélanie Fonseca	Farmacêutica
Dr. José Grilo	Administrador
Ana Beatriz Lopes	Administradora
Claúdia Pina	Administradora
Ana Margarida Crespo	Técnica de Farmácia
Carina Monteiro	Técnica de Farmácia
Carolina Monteiro	Técnica de Farmácia
Luciana Santos	Técnica de Farmácia
Marisa Gonçalves	Técnica Auxiliar de Farmácia
Raquel Simões	Conselheira de Nutrição e Dietética
Ilda Silva	Conselheira de Dermocosmética
Susana Costa	Auxiliar de Limpeza

Todos os profissionais mencionados, anteriormente, apresentam-se devidamente identificados com um cartão que contém o seu nome e título profissional (2) e fazem uso de batas próprias da FS.

A DT é também proprietária da FS. Como DT, compete à Dr.<sup>a</sup> Maria João Grilo incumbir-se de todos os deveres, a seguir especificados, alegados no artigo 21.º, do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, sujeito a alteração pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto (6,7):

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;

- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos e demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

Na ausência da DT, cabe às restantes farmacêuticas substitutas assumir o exercício das suas responsabilidades.

Há, ainda, a colaboração de outros profissionais, não pertencentes ao quadro da FS, que prestam, pontualmente, serviços diferenciados: uma nutricionista, que visita a farmácia uma vez por semana, e uma enfermeira, que está presente todos os dias, ao fim da tarde.

Dado que a FS pertence a um grupo de quatro farmácias, pude estabelecer contacto telefónico com alguns membros das restantes equipas. Para além disso, tive, ainda, contacto presencial com determinados elementos da outra farmácia localizada na Guarda, uma vez que há rotatividade dos profissionais, em casos de manifesta necessidade.

No decurso do estágio, pude contar sempre com o admirável apoio de toda a equipa da FS. Destaco a forma incansável como, prontamente, me esclareceram todas as dúvidas emergentes e como me auxiliaram ao balcão, sempre que necessitei, para que a informação relativa ao medicamento fosse transmitida da melhor forma possível ao utente.

## **2.5. Sistema informático**

O sistema informático utilizado em todos os computadores da FS é o Sifarma 2000®, da ANF, patenteado pela Global Intelligent Technologies (Glintt), e reconhecido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

Este *software* informático permite a gestão diária da FC e o acompanhamento de todas as etapas do circuito do medicamento, contribuindo para a redução de incorreções e de custos, aumento da produtividade e melhoria da qualidade dos serviços prestados pelos profissionais de saúde. Apresenta diversas funcionalidades, tais como: gestão de encomendas e devoluções, gestão de *stocks*, gestão de utentes, controlo de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes e controlo de prazos de validade. E, ainda, processamento de receituário, impressão de etiquetas, informação sobre preços, realização de dispensas e consulta do histórico destas, bem como anulação das mesmas.

O Sifarma 2000 visa otimizar o atendimento ao utente, tendo por base a prestação de aconselhamentos de excelência, aquando do momento da dispensa. Os aconselhamentos podem ser aprimorados, dado que esta ferramenta informática disponibiliza informação científica de extrema relevância acerca do medicamento, nomeadamente: indicações terapêuticas, composição qualitativa e quantitativa, posologia, reações adversas, contraindicações, potenciais interações medicamentosas e precauções de utilização.

O seguimento farmacoterapêutico é bem mais rigoroso e eficaz com o Sifarma 2000, pois este sistema informático possibilita criar uma ficha com dados pessoais do utente, onde constam informações sobre a medicação que faz ou já fez e as respetivas posologias, o registo de parâmetros bioquímicos e avisos pertinentes.

Existe, ainda, o cartão de utente da FS que pode ser associado à ficha do utente, no programa Sifarma. Este cartão concede o acúmulo de pontos, mediante aquisição de medicamentos e/ou produtos de saúde, e possibilita a conversão destes pontos num montante a descontar numa aquisição posterior.

Para dar-se início de sessão no Sifarma 2000, torna-se necessário a introdução de um código de acesso, que é identificativo de cada colaborador da farmácia, e correspondente senha, que é, logicamente, individual. Logo, cada operador tem as suas ações devidamente rastreadas, o que auxilia na correção de eventuais erros e na pesquisa de informações relevantes associadas ao seu código.

### **3. Informação e documentação científica**

O farmacêutico tem a responsabilidade profissional de estar em constante atualização de conhecimentos, de modo a poder responder às necessidades de saúde do cidadão em geral, para que este tire a máxima vantagem terapêutica do uso do medicamento. Posto isto, as FC devem dispor de fontes de informação.

Segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, é de carácter obrigatório que as farmácias possuam, nas suas instalações, a Farmacopeia Portuguesa (FP), em edição de papel, em formato eletrónico ou *online* (6). Em contrapartida, o manual das BPF define que as fontes consideradas de acesso obrigatório, aquando do momento de dispensa de medicamentos, são o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo das Características do Medicamento (RCM) (2).

Na biblioteca existente no laboratório da FS, dispõe-se da FP e do PT, podendo ser consultados, geralmente, no momento da preparação de manipulados. Dispõe-se, também, de outras fontes tidas como complementares, de que são exemplo, o Formulário Galénico Português (FGP), o Índice Nacional Terapêutico, a Legislação Farmacêutica Compilada, o Direito Farmacêutico Português e o *Simposium* Terapêutico.

Contudo, no dia a dia na farmácia, não é frequente consultar-se a documentação supracitada, em papel, pelo que se usa esta em formato digital, visto que todos os computadores têm acesso à *Internet*. Ainda assim, é importante ressaltar que se carece, fisicamente, destes manuais de consulta para colmatar eventuais falhas informáticas que possam ocorrer. De um modo geral, pode afirmar-se, portanto, que a maioria da pesquisa é efetuada no Sifarma ou em fontes *online*, como a plataforma INFOMED, uma base de dados do INFARMED com informação acerca de medicamentos de uso humano.

Para aquisição de conhecimentos e esclarecimentos adicionais, a farmácia pode entrar em contacto com centros de informação, particularmente, o Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde (CEDIME), da ANF, e o Centro de Informação do Medicamento (CIM), da Ordem dos Farmacêuticos (OF). Estes serviços são constituídos por farmacêuticos e facultam informação segura e atualizada sobre o medicamento às farmácias.

Consultei alguma documentação científica existente na FS, no decorrer do meu estágio, de modo a rever e consolidar conhecimentos adquiridos.

#### **4. Medicamentos e outros produtos de saúde**

A FS possui uma grande variedade de medicamentos, especificamente, medicamentos de referência, também conhecidos como “de marca”, genéricos, psicotrópicos e estupefacientes, medicamentos homeopáticos e MUV. Podem ainda ser preparados e dispensados medicamentos manipulados, na forma de preparados officinais ou de fórmulas magistrais (8). Para além destes, existem também inúmeros produtos de saúde ao dispor dos utentes, em concreto, produtos fitoterapêuticos, produtos para alimentação especial e

dietética, produtos dermocosméticos e de higiene, dispositivos médicos e, também, Produtos de Uso Veterinário (PUV). É interessante clarificar-se, primeiro, alguns conceitos.

#### **4.1. Definição de conceitos**

**Medicamento:** “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” (9).

**Medicamento genérico:** “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” (9).

**Psicotrópicos e estupefacientes:** São substâncias que exercem ação direta ao nível do SNC, podendo atuar como depressores ou estimulantes. Podem induzir habituação e até mesmo dependência psíquica e/ou física. No entanto, tirando o devido proveito das suas propriedades benéficas, estas substâncias podem ser utilizadas em várias doenças, tais como, doenças oncológicas e psiquiátricas, podendo também ter uso como antitússicos ou analgésicos (10). No Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que estipula o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, encontram-se enumerados todos os medicamentos considerados psicotrópicos e estupefacientes (11).

**Preparado oficial:** “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” (9).

**Fórmula magistral:** “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” (9).

**Medicamentos homeopáticos:** “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” (9).

**Medicamento à base de plantas:** “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” (9).

**Produtos para alimentação especial e dietética:** “Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são aqueles 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” (12).

**Produtos dermocosméticos e de higiene:** “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” (13).

**Dispositivos médicos:** “(...) engloba um vasto conjunto de produtos, cobertos por várias diretivas da Comunidade Europeia. Os dispositivos médicos são destinados, pelo seu fabricante, a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana. No entanto, os dispositivos médicos devem atingir os seus fins através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, por isto se distinguindo dos medicamentos” (14).

**Medicamentos e produtos de uso veterinário:** “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” (15).

#### **4.2. Sistemas de classificação de medicamentos**

Os sistemas de classificação têm por objetivo a sistematização, por grupos, de medicamentos disponíveis no mercado, de maneira a facilitar a pesquisa dos mesmos. Na FC, os sistemas de classificação mais comumente utilizados são:

- Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC);

- Classificação Farmacoterapêutica;
- Classificação por Forma Farmacêutica.

A classificação ATC, da Organização Mundial de Saúde (OMS), divide as substâncias ativas em cinco níveis, de acordo com o órgão ou sistema anatómico sobre o qual atuam, tendo em conta as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (16). O Sifarma 2000 é um exemplo de onde se pode encontrar este tipo de classificação, no dia a dia da FC.

No que respeita à classificação farmacoterapêutica, esta categoriza os medicamentos segundo as indicações terapêuticas para que são aprovados e autorizados (17). Desta forma, possibilita-se uma melhor e mais rápida identificação dos produtos por parte dos farmacêuticos (17). A classificação farmacoterapêutica é a mais frequentemente utilizada em Portugal, tendo sido estabelecida uma correspondência entre esta e a classificação ATC (17). Esta correspondência entre ambas permite uma uniformização e, portanto, uma maior facilidade na aplicação destas como instrumentos de apoio aos farmacêuticos, na promoção da racionalidade do uso dos medicamentos (17). O PT cumpre com este sistema de classificação.

A classificação por forma farmacêutica estrutura os medicamentos, conforme o “estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado” (9). Este tipo de classificação é encontrado na FP.

## **5. Aprovisionamento e Armazenamento**

O aprovisionamento, em FC, é todo um processo logístico entre a farmácia e, normalmente, os fornecedores de medicamentos e/ou de produtos de saúde. Este processo engloba etapas de seleção de fornecedores e de aquisição de medicamentos e produtos de saúde, gestão de *stocks*, receção e armazenamento dos mesmos (18). De forma planeada e consciente, procura-se, assim, garantir a disponibilidade e funcionalidade dos produtos, com a qualidade pretendida, de modo a se poder responder o melhor possível às necessidades dos utentes.

De seguida, passo a aprofundar cada um dos conteúdos referentes a esta temática.

### **5.1. Critérios de seleção de um fornecedor/armazenista**

As FC podem adquirir produtos a entidades distintas, nomeadamente, a armazéns de distribuição grossista de medicamentos e produtos sanitários, ou diretamente a laboratórios responsáveis pelo fabrico ou importação dos mesmos ou, ainda, entre farmácias.

Os armazéns de distribuição grossista são responsáveis pelo fornecimento da maior parte das encomendas efetuadas às farmácias e, sendo que estas trabalham, habitualmente, com mais do que um fornecedor, é impreterível estabelecer critérios de seleção de um fornecedor em detrimento de outros. Estes critérios são definidos pelo DT ou pelo farmacêutico responsável pela decisão de compra (2) e têm em conta vários fatores, tais como: proximidade física entre a farmácia e o fornecedor, disponibilidade de produtos, frequência e horário de entrega dos mesmos, capacidade de compra e facilidade de pagamentos, possibilidade de efetuar devoluções, descontos promocionais e bonificações praticados às farmácias, condições de prestação de serviço de qualidade e capacidade de resolução de eventuais problemas.

A FS tem cinco armazenistas, sendo que dois destes são principais, especificamente, a OCP Portugal e a Coopofar Farmácia, e os restantes dois são complementares, a Plural+Udifar e a Alliance Healthcare.

Quanto aos laboratórios vinculados com a FS, recorre-se, preferencialmente, a Zentiva, Sandoz, Ratiopharm e Generis.

No que concerne a fornecimentos entre farmácias, a FS recorre, ocasionalmente, à outra farmácia do grupo Gripharma que se situa também na Guarda e, em menor número de vezes, às outras duas farmácias do Grupo, dada à sua localização em Lisboa e, portanto, mais distante.

### **5.2. Critérios de aquisição de encomendas**

Para assegurar uma gestão responsável dos *stocks* de uma farmácia, há que ter em conta certos requisitos, no que diz respeito à aquisição de medicamentos e produtos de saúde, particularmente, a localização da farmácia, a capacidade de armazenamento desta, a necessidade, a rotatividade e a sazonalidade dos produtos. Este último requisito tem como exemplos: os protetores solares, os antigripais, os xaropes e os descongestionantes nasais, que têm maior escoamento em determinadas épocas do ano.

O programa Sifarma auxilia no delineamento destes critérios, uma vez que faculta o histórico de compras e vendas de determinado produto, mediante acesso à ficha do produto. Esta funcionalidade possibilita que se selecione um *stock* mínimo e máximo adequado a cada produto. Desta forma, evita-se ruturas de *stock* ou excesso de produtos que podem não ter saída, o que acarretaria prejuízos, tanto em termos materiais como financeiros, para a farmácia.

### **5.3. Elaboração de encomendas**

O Sifarma permite a realização de diferentes pedidos de encomenda, podendo estes dividir-se em cinco categorias: encomendas diárias, encomendas instantâneas, encomendas Via Verde, encomendas diretamente ao fabricante ou laboratório, e encomendas por telefone.

As encomendas diárias constituem a maioria das encomendas efetuadas, proporcionando a compra de produtos em menor quantidade e a garantia de entregas relativamente rápidas à farmácia. Realizam-se em vários períodos do dia, a horas prontamente estabelecidas, com recurso ao programa Sifarma. No caso da FS, este tipo de encomendas é efetuado duas vezes ao dia ao principal fornecedor de encomendas diárias, a OCP. Quando o *stock* de um produto se encontra igual ou abaixo do *stock* mínimo pré-definido pelo sistema informático, gera-se automaticamente uma pré-encomenda, na qual se inclui uma lista de todos os produtos nestas circunstâncias e a quantidade necessária dos mesmos para se atingir o *stock* máximo, igualmente pré-definido. O papel do farmacêutico ou do técnico de farmácia é analisar esta proposta de encomenda, no menu “Gestão de Encomendas”, e ajustá-la às reais necessidades da farmácia, por comparação com as médias de saída do produto nos últimos meses e com o histórico de vendas. Por este motivo, pode acrescentar-se, reduzir-se ou retirar-se produtos, caso se considere necessário. Por último, o pedido de encomenda é aprovado e enviado ao armazenista escolhido, sendo emitida uma nota de encomenda.

Relativamente às encomendas instantâneas, estas são realizadas diretamente ao fornecedor, quando o produto que um utente necessita não se encontra em *stock* na farmácia, no momento do atendimento. Assim sendo, no programa Sifarma, acede-se à ficha do produto e seleciona-se “Encomenda Instantânea”. Primeiramente, coloca-se a quantidade de produtos pretendida e, de seguida, escolhe-se o fornecedor que apresenta um preço mais adequado à capacidade financeira do utente e uma data e horário de entrega previstos, de acordo com a disponibilidade do mesmo. É relevante mencionar que é exibido um esquema de cores que transmite informação acerca da disponibilidade do produto. A presença de cor verde indica que o produto está disponível nas condições anteriormente escolhidas. A cor azul assinala que o produto está disponível, porém, vem de um armazém diferente do habitual, podendo demorar mais algum tempo a ser entregue. Se o produto não

se encontra disponível no armazém ou se encontra esgotado no laboratório, é exibida a cor vermelha. Por fim, a encomenda fica associada ao utente, através da criação de uma reserva, para que este possa levantar o produto, posteriormente.

As encomendas Via Verde integram o projeto “Via Verde do Medicamento”, criado pelo INFARMED em parceria com associações do setor do medicamento (19). O projeto visa colmatar falhas no acesso rápido a medicamentos rateados ou que esgotam facilmente no mercado. Esta via excepcional de aquisição de medicamentos pode ser ativada, quando a farmácia não tem *stock* do medicamento requerido. Para efetuar o pedido deste tipo de encomenda, introduz-se o código de uma receita médica válida (o que comprova a real necessidade do utente), a quantidade do medicamento e o distribuidor aderente à Via Verde desejado (19). Os medicamentos abrangidos por este projeto encontram-se contemplados numa lista pelo INFARMED (20) (Anexo 2).

Pontualmente, realizam-se encomendas diretamente ao fabricante ou laboratório, sempre que o DT ou o responsável pela compra se reúne com delegados de informação médica que representam laboratórios. Em conjunto com estes delegados, são determinados quais os produtos a encomendar, sendo, geralmente, encomendados produtos específicos a adquirir em grandes quantidades, o que confere vantagens económicas à farmácia, como descontos e bonificações. É emitida uma nota de encomenda, ficando o documento original para o laboratório e o duplicado para posterior arquivo na farmácia.

Também podem ser realizadas encomendas por telefone aos armazémistas, em casos em que há alguma urgência na aquisição de medicamentos e/ou produtos de saúde. Dado o facto de a FS pertencer ao grupo Gripharma, pode, ainda, recorrer-se ao Sifarma para consultar o “*Stock Remoto*”, na ficha do produto, e obter-se informação sobre a disponibilidade do produto noutras farmácias do grupo. Se se verificar que o produto está disponível noutra farmácia do grupo, deve efetuar-se uma comunicação por telefone para a mesma a confirmar esta informação e a reservar o produto para o utente. Pode, ainda, requerer-se transferência de produtos entre farmácias, em situações em que o utente não se consegue dirigir à outra farmácia. Este processo torna-se particularmente importante no ato do atendimento, quando o doente revela necessitar do produto o quanto antes.

Devido à impossibilidade de se fazer por outras vias, estes dois últimos tipos de encomenda são executados fora do programa Sifarma 2000. Posteriormente, é fundamental introduzir-se estes pedidos de encomenda no sistema informático, como encomendas manuais. Um pouco mais adiante, abordarei sobre o modo como se processa no Sifarma, aquando da receção de encomendas.

Durante o estágio, acompanhei a aprovação de encomendas diárias e realizei regularmente encomendas instantâneas e algumas encomendas Via Verde, em contexto de atendimento ao balcão. Tive, também, oportunidade de acompanhar e auxiliar o processo de determinadas encomendas por telefone.

#### **5.4. Receção e conferência de encomendas**

As encomendas são entregues na farmácia no horário estabelecido, sendo os contentores e/ou caixas colocados na zona de receção de encomendas. Primeiramente, verifica-se se as encomendas se destinam realmente à FS (e não a outra farmácia) e confirma-se o número de contentores/caixas recebido. Finalmente, um colaborador da farmácia assina, carimba e entrega o comprovativo de receção ao distribuidor.

Caso se verifique a presença de contentores que transportam medicamentos e produtos termolábeis, dá-se primeiro a abertura destes, colocando, de imediato, os produtos no frigorífico, no local dos produtos não rececionados, até que se proceda à sua receção. De referir que estes contentores estão claramente identificados e fazem-se acompanhar de caixas de esferovite e placas acumuladoras de gelo, de modo a salvaguardar a estabilidade dos produtos de conservação no frio.

Quando as encomendas incluem medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, é obrigatório ser enviado à farmácia um documento de requisição original e em duplicado, juntamente com as faturas. Os documentos de requisição são assinados e carimbados pela DT. Os originais são arquivados num dossiê próprio para esse efeito, enquanto os duplicados são, posteriormente, enviados ao fornecedor, como prova de receção destes medicamentos.

Em contraste, se nas encomendas existirem matérias-primas, é necessário verificar que vêm com o boletim de análise que possui o número de lote das respetivas matérias-primas. Este boletim é de carácter obrigatório e compreende as características microbiológicas e organoléticas dessas matérias-primas, sendo arquivado no laboratório da FS.

As faturas originais e em duplicado são retiradas dos contentores da respeitante encomenda. Estas apresentam diversas informações inerentes à conferência da encomenda: a identificação da farmácia e do fornecedor; o número da fatura; a listagem dos produtos recebidos, na qual consta o nome comercial, o código do produto, a quantidade pedida e a quantidade enviada de cada produto, a dosagem, a forma farmacêutica e o tamanho da embalagem; a listagem dos produtos não enviados, caso aplicável; o número total de produtos recebidos; o Preço de Venda à Farmácia (PVF), o Preço de Venda ao Público (PVP);

o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), o valor total e, por vezes, os descontos e os bónus.

Antes de dar-se início à receção propriamente dita, é relevante ter-se noção se se está perante uma encomenda manual ou não. Como revelado previamente, trata-se de uma encomenda manual, caso esta tenha sido realizada por telefone ou diretamente ao fabricante/laboratório, pelo que se tem de criar, preliminarmente, uma proposta de encomenda e só depois dar-se entrada da mesma no sistema informático. Para isto, seleciona-se o separador “Gestão de Encomendas” e clica-se em “manual”. De seguida, escolhe-se o fornecedor e coloca-se os códigos dos produtos e as respetivas quantidades. Proceda-se à aprovação e envio “em papel”, de forma que não seja enviada para o fornecedor e fique apenas registada no sistema interno. Posto isto, a encomenda passa a encontrar-se no separador “Receção de Encomendas”.

Os produtos são dispostos na zona da bancada destinada aos produtos por rececionar. Em primeiro lugar, acede-se ao separador “Receção de Encomendas”, onde se seleciona a encomenda que corresponde ao número externo exibido na fatura. Sempre que a fatura apresente mais do que um número externo, agrupam-se as encomendas e receciona-se como uma. Feito isto, insere-se o número da fatura, o valor total e o número total de embalagens. Seguidamente, passam-se todos os produtos pelo seu código de barras, no leitor ótico, sendo dada prioridade aos medicamentos que necessitam de refrigeração e, posteriormente, aos produtos que fazem parte das encomendas instantâneas. Isto deve-se ao facto de as encomendas instantâneas serem de menor volume e conterem, na sua maioria, reservas de produtos, pelo que é importante introduzir-se estas encomendas no sistema com a maior brevidade possível, de modo a cumprir-se com o horário definido com o utente, no momento da reserva. Para os medicamentos que se encontram associados a uma reserva, reúne-se o talão da reserva com o medicamento, com auxílio de um elástico, e procede-se ao seu arrumo no local adequado. Na eventualidade de dar-se entrada de um produto novo, é preciso criar e preencher devidamente a ficha do produto.

No decurso desta etapa, é necessário verificar o estado de conservação de todas as embalagens e os prazos de validade. Atualiza-se o prazo de validade apresentado no Sifarma para corresponder ao do produto rececionado, caso o *stock* desse mesmo produto se encontre a zero ou se a validade deste for inferior à dos produtos em *stock*.

Após a leitura ótica de todas as embalagens, estas passam a encontrar-se na zona da bancada dos produtos por arrumar. Nesta fase, confirma-se se o número total de embalagens que consta na fatura é igual ao número total de embalagens presente no Sifarma. Compara-se,

para cada produto, o PVF apresentado na fatura com o indicado no programa e, se se verificar alguma discrepância entre estes valores, efetua-se a sua correção. Os bónus, qualquer desconto e as margens de lucro dos produtos de venda livre são adequadamente verificados, tendo-se em conta a sua eventual necessidade de ajuste. Numa última análise, confere-se se o valor líquido total da fatura é o mesmo que o valor declarado no programa.

Existem produtos encomendados que não chegam a ser recebidos na farmácia ou que são recebidos em quantidade inferior à requerida. Nestas situações, retira-se ou transfere-se estes produtos para uma nova proposta de encomenda a outro armazenista. Os produtos em falta podem, ainda, ser comunicados ao INFARMED, para que este se encontre notificado acerca das flutuações dos produtos no mercado.

Ao fechar a receção de encomendas que contenham medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, gera-se um número de registo que é guardado no sistema informático. Por outro lado, se for uma encomenda que possua produtos solicitados através da Via Verde, evidencia-se um campo, onde se insere quantas unidades de produto foram recebidas mediante esta via.

O operador que se encarregou da receção deve assegurar-se que as reservas de produtos se encontram dadas como recebidas no Sifarma. Este deve, ainda, assinar e datar as faturas originais, arquivando-as no dossiê do correspondente fornecedor, para subsequente verificação contabilística.

Nas primeiras semanas de estágio, realizei receções de encomendas no Sifarma, inicialmente, sob orientação dos colaboradores e, depois, autonomamente. Esta tarefa possibilitou-me familiarizar melhor com o programa informático, bem como desenvolver a capacidade de distinguir, visualmente, os diferentes medicamentos pela sua cartonagem e estabelecer a correspondência de nomes comerciais dos medicamentos com os respetivos princípios ativos. Isto veio a demonstrar-se bastante útil, posteriormente, ao nível do atendimento ao público.

### **5.5. Marcação de preços e etiquetagem**

Os MSRM e os MNSRM participados pelo Estado têm o regime de preços fixado por Decreto-Lei, tal como alegado no artigo 103.º, do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (9). Estes medicamentos têm o PVP impresso na sua embalagem, sendo este o preço máximo para venda ao público regulado e autorizado pelo INFARMED. O PVP é composto pelo Preço de Venda ao Armazenista (PVA), pela margem de comercialização do

distribuidor grossista, pela margem de comercialização do retalhista, pela taxa sobre a comercialização de medicamentos e pelo IVA (21).

Todavia, existem MNSRM e outros produtos de venda livre que não possuem PVP na sua embalagem, pelo que este tem de ser calculado. O cálculo do PVP é realizado pela farmácia em função do PVF, da margem de lucro definida pela farmácia e do IVA, que pode ser de 6% ou de 23%, conforme o tipo de produto.

Dado por terminado o cálculo do preço dos produtos que não apresentam PVP impresso na sua embalagem, procede-se à impressão de etiquetas com o respetivo preço e à colagem destas nas embalagens dos produtos em questão. Nas etiquetas consta o código do produto, o PVP e o valor do IVA. Na colagem das etiquetas deve ter-se em atenção a não omissão de informações pertinentes, como o número de lote de fabrico do produto, o seu prazo de validade e informações para invisuais.

## **5.6. Armazenamento**

Após a receção das encomendas e a devida marcação de preços, os medicamentos e os produtos de saúde são armazenados nos respetivos locais pela equipa técnica. O armazenamento é uma etapa de extrema importância para o bom funcionamento da farmácia, uma vez que permite garantir uma boa conservação dos produtos e uma otimização do espaço disponível, o que se revela numa maior rapidez e eficácia ao nível do atendimento ao utente.

Adicionalmente ao referido na subsecção 2.3.2., relativamente à área de armazenamento da FS, acrescento que na maioria das gavetas de *BackOffice* existem comprimidos e cápsulas. Na restante parte destas gavetas, estão outros produtos farmacêuticos, como, pomadas oftálmicas, colírios, produtos homeopáticos, supositórios, produtos do protocolo da diabetes (tiras e lancetas), produtos de aplicação vaginal (óvulos, lubrificantes, etc.), pomadas, cremes, geles, pós, granulados, entre outros. Nas prateleiras deslizantes, que se situam exatamente acima das gavetas, tem-se xaropes, suspensões, loções, gotas e ampolas. Todos estes produtos encontram-se organizados por ordem alfabética do princípio ativo ou do nome comercial, dentro da gaveta ou prateleira correspondente à sua forma farmacêutica.

O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde na FS rege-se pelo princípio “*First Expire, First Out*” (FEFO), ou seja, o produto cujo prazo de validade expira primeiro deve ser dispensado em primeiro lugar, pelo que este deve ser colocado por cima ou à frente dos restantes, nas gavetas ou prateleiras onde é arrumado. Nas situações em que haja

produtos com a mesma validade ou produtos que não apresentem prazo de validade, aplica-se o princípio “*First In, First Out*” (FIFO): o produto que é rececionado primeiro deve ser, também, o produto a ser dispensado primeiro. Para todos os produtos, a FS segue, ainda, toda uma logística aprimorada que contempla critérios, como o espaço disponível e a segurança para o utente.

Esta tarefa de armazenamento de encomendas permitiu-me ficar a conhecer a localização dos variados produtos de saúde.

### **5.7. Controlo de temperatura e de humidade**

De maneira a assegurar-se a conservação adequada dos medicamentos e outros produtos de saúde, deve atender-se às exigências específicas relativamente às condições de iluminação, temperatura e humidade das zonas destinadas ao armazenamento, tal como descrito pelas BPF para a FC (2).

As áreas de armazenamento não devem encontrar-se expostas à luz solar direta. A maioria dos produtos na farmácia é conservada a uma temperatura ambiente entre 15 e 25 °C. Os medicamentos e demais produtos termolábeis que necessitam de ser armazenados no frigorífico devem permanecer a uma temperatura entre 2 e 8 °C. Por sua vez, a humidade deve estar abaixo de 60%.

Na FS, os valores de temperatura e de humidade são controlados por monitorizações periódicas, mediante registo em termohigrómetros localizados em pontos específicos da farmácia: na zona de atendimento, na área de armazenamento, no frigorífico e no laboratório. Estes equipamentos devem encontrar-se devidamente calibrados, de forma a poder-se confiar nos resultados apresentados pelos mesmos, sendo, por isso, sujeitos a avaliações regulares. Semanalmente, os registos dos valores de cada aparelho são descarregados e guardados no computador e os respetivos gráficos são analisados. Em caso de anomalia ou oscilação dos valores para fora dos intervalos de referência, investiga-se a causa provável e implementa-se medidas para a sua correção. Os documentos emitidos são depois impressos e guardados num dossiê próprio, na farmácia.

### **5.8. Controlo de prazos de validade**

Uma boa gestão dos prazos de validade manifesta-se de elevada importância, pois, desta forma, garante-se que o utente pode tirar o máximo partido da eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos e restantes produtos de saúde, desde que estes tenham sido armazenados nas condições apropriadas. Por outro lado, evita-se desperdícios e a perda de recursos investidos por parte da farmácia.

O controlo dos prazos de validade não se restringe, meramente, ao momento da receção de encomendas e ao armazenamento dos produtos. Assim sendo, a FS emite, todos os meses, uma listagem de produtos cujo prazo de validade finda dentro de 3 meses. Tendo isto em vista, recorre-se ao separador “Produtos”, “Prazos de Validade” e, por último, “Listagem de Produtos”, no Sifarma, e imprime-se a lista com o tipo de produtos pretendidos e o período de análise a conferir. Seguidamente, procede-se à verificação manual/física desses produtos e à conferência dos respetivos prazos de validade. Caso os produtos apresentem um prazo de validade superior ao que consta no sistema informático, efetua-se, prontamente, a sua atualização com inserção do prazo de validade mais curto no separador “Correção de validades”. Todos os produtos que realmente tenham a validade a expirar no próximo trimestre são retirados do seu local habitual e é analisada a sua probabilidade de escoamento no tempo disponível, tendo-se sempre o cuidado de averiguar se o tratamento a que se destinam pode ser dado por concluído dentro do prazo de validade que lhes resta. Uma vez que isto se considere exequível, os produtos em questão são colocados numa prateleira com identificação adequada, em *BackOffice*, com o intuito de lhes dar destaque como prioridade de dispensa. Contudo, se tal não for possível, opta-se pela devolução aos fornecedores.

Ao longo do meu estágio, realizei diversas vezes o controlo dos prazos de validade, conferindo fisicamente os produtos, recolhendo outros e comprovando a importância de delinear decisões a tomar, individualmente, para cada produto, optando por aquelas que melhor promovem a saúde e bem-estar do utente.

### **5.9. Devoluções e quebras**

As devoluções de produtos podem dever-se a variadas razões, tais como:

- Produtos cujo prazo de validade se encontra próximo de expirar;
- Embalagens que se mostram danificadas, aquando da receção de uma encomenda;
- Erros no preço de faturação dos produtos;
- Produtos encomendados por engano;
- Desistência de compra de produtos por parte dos utentes;
- Produtos não encomendados que são enviados à farmácia ou produtos encomendados que, contudo, não são enviados;
- Ordens de recolha de determinados lotes de produtos por parte das autoridades competentes, do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), do fornecedor ou do laboratório do qual provêm.

Em qualquer uma das situações acima mencionadas, torna-se necessário criar uma nota de devolução, através do Sifarma 2000. Com o auxílio deste *software*, acede-se ao separador “Encomendas”, selecciona-se o menu “Gestão de Devoluções” e clica-se em “Criar/Alterar”. Seguidamente, surge um campo que se preenche com o fornecedor de onde o produto veio e com a data e hora de início do transporte. Feito isto, efetua-se a leitura ótica dos produtos a devolver e indica-se, para cada um desses mesmos produtos, o motivo da sua devolução. Posteriormente, coloca-se, ainda, o número da fatura da encomenda e o preço faturado. No final, aprova-se a nota de devolução, sendo emitida uma guia de transporte que é impressa em triplicado. A via original e em duplicado são assinadas e carimbadas por um colaborador da farmácia e colocadas dentro do contentor do fornecedor em questão, juntamente com os produtos a devolver, para o distribuidor proceder à recolha. Em contrapartida, a via em triplicado é assinada pelo distribuidor, ficando arquivada na farmácia.

No caso concreto de um produto ter sido faturado, mas não enviado à farmácia, tem-se duas opções. Numa das opções não se faz uma nota de devolução, uma vez que não existe nenhum produto a devolver, e entra-se em contacto direto com o fornecedor para apresentar reclamação. Já a outra hipótese, permite que se emita uma nota de devolução sem produto, regularizando-se a situação do mesmo modo que para as outras devoluções, como passo a explicitar.

Após o envio da nota de devolução ao fornecedor, aguarda-se a sua decisão. Na eventualidade de ser aceite, a regularização da devolução pode ser executada de três formas diferentes: através da emissão de uma nota de crédito que reembolsa a farmácia com o valor do produto devolvido, troca por um produto igual, ou, envio de um produto diferente de valor idêntico. Em todos os casos, regulariza-se a devolução no Sifarma, recorrendo ao separador “Encomendas” e, depois, a “Regularização de Devoluções”, onde se escolhe a nota de devolução em causa. O número da fatura associado é introduzido, seleccionam-se os produtos e indica-se qual a forma de regularização.

Em determinadas situações, a devolução pode não ser aceite pelo fornecedor e os produtos retornam à farmácia. Assim, os produtos podem ser repostos novamente para *stock*, para serem escoados, dependendo do motivo que tenha levado à sua devolução, ou, então, serem enviados para quebra da contabilidade anual da farmácia com o objetivo de recuperar-se parte do investimento, visto ser permitida a dedução do IVA. Nesta última situação, os produtos são conservados na farmácia, até fiscalização e aprovação da Autoridade Tributária (AT), sendo que, finalizado esse processo, são enviados à VALORMED para serem devidamente tratados (Ver subsecção 6.2.). De referir que, durante este

procedimento, atualiza-se os *stocks* no sistema informático para se evitar discrepâncias entre estes e os *stocks* físicos.

Regularmente, a FS elabora notas de devolução de produtos para as restantes farmácias do grupo Gripharma, pelo que tive oportunidade de as realizar. Os produtos transferidos deixam de fazer parte do *stock* da FS e passam a integrar o *stock* da farmácia para a qual são enviados. Executa-se o mesmo procedimento que para outros tipos de devoluções, preenchendo-se o campo “Fornecedor” com a farmácia à qual se destina o produto, bem como o motivo da devolução, que, neste caso, é “Transferência de produto”. Quando a FS recebe, inversamente, notas de devolução das outras farmácias do grupo, procede-se como se de uma encomenda se tratasse, como descrito em 5.4.

## **6. Interação farmacêutico-utente-medicamento**

### **6.1. Princípios éticos e interação com o utente no atendimento**

A atividade farmacêutica centra-se no utente, colocando, em primeiro lugar, a sua saúde e bem-estar, em detrimento de quaisquer interesses pessoais ou interesses comerciais da farmácia, promovendo, assim, o direito de acesso a um tratamento com qualidade, segurança e eficácia (22).

O atendimento exige alguma flexibilidade por parte do farmacêutico, de forma que consiga adaptar uma postura e linguagem à idade, cultura e condições socioeconómicas de cada utente, garantindo assim, que toda a informação cedida é bem compreendida por este último. De mencionar que este profissional de saúde deve ter uma preocupação acrescida em personalizar o seu discurso a populações especiais, como é o caso da população idosa, uma faixa etária muito predominante, em Portugal. Isto porque esta população, muitas vezes, é analfabeta e sofre, comumente, de problemas de acuidade auditiva e visual, o que dificulta gravemente a compreensão da informação. É importante aludir para o facto de que a pandemia provocada pela COVID-19 trouxe, igualmente, alguns entraves à comunicação, como as máscaras e os acrílicos colocados nos balcões de atendimento, ambos elementos de proteção contra o novo coronavírus.

Logo no início do atendimento, o farmacêutico deve cumprimentar o utente e questionar se necessita de ajuda. Pode recorrer a perguntas abertas, deixando-o mais à vontade e direcionando o atendimento para o motivo da sua ida à farmácia. No momento da dispensa, o farmacêutico efetua, primeiramente, a validação farmacoterapêutica da medicação prescrita, pelo que desempenha um papel fundamental como elo entre o médico prescriptor e o utente. Assim, avalia: para quem é a medicação; se esta é adequada ou não ao utente; a

medicação prescrita; se é a primeira vez que a irá fazer; a necessidade do medicamento, de acordo com a indicação terapêutica para a qual foi prescrito; outras doenças que o utente possa ter e, ainda, outras medicações e medidas não farmacológicas em prática. Durante este procedimento, tem-se sempre o cuidado de respeitar a autonomia e a decisão do utente perante o tratamento a instituir.

Uma boa comunicação entre o farmacêutico e o utente compreende a capacidade de saber ouvir por parte do profissional. Por outro lado, sendo que o farmacêutico é promotor do uso seguro e racional do medicamento, cabe-lhe, ainda, a capacidade de transmitir informação pertinente acerca dos medicamentos a dispensar, nomeadamente, indicação terapêutica, via e modo de administração, posologia, duração do tratamento, precauções de utilização, contraindicações, interações medicamentosas, efeitos secundários e condições de conservação dos medicamentos. Sempre que possível, aconselha-se medidas não farmacológicas que possam complementar a terapêutica. A informação cedida oralmente deve ser reforçada por escrito, sob a forma de folhetos informativos ou etiquetas coladas nas embalagens dos medicamentos com as posologias e as precauções de utilização necessárias. Por forma a contornar-se determinados problemas de comunicação anteriormente referidos, pode fazer-se uso de etiquetas com pictogramas. Para uma correta adesão à terapêutica, o farmacêutico deve certificar-se que o utente compreendeu toda a informação, demonstrando interesse e disponibilidade em esclarecer as suas possíveis dúvidas e preocupações, criando-se assim, uma aproximação empática com este (2). Por fim, segue-se a despedida e agradecimentos.

O sentimento de confiança que se transparece ao utente é muito importante, uma vez que incentiva o seu regresso à farmácia, possibilitando a posterior deteção de erros de toma de medicação, duplicação de substâncias ativas e reações adversas, entre outras situações. Desta forma, o farmacêutico desempenha também o acompanhamento e a monitorização da terapêutica, com vista a otimizá-la.

Segundo o Código Deontológico da OF, o farmacêutico tem o dever do sigilo profissional, pelo que deve proteger as informações pessoais dos utentes, mantendo-as confidenciais, quer durante o exercício da atividade farmacêutica, quer, até mesmo, após o término do exercício desta (22).

Finalmente, ressalta-se a influência que o farmacêutico desempenha no acompanhamento da fase final do ciclo do medicamento, dado que o seu papel passa por consciencializar, ativamente, a população para a recolha de resíduos de embalagens e medicamentos, difundindo a missão da VALORMED, como se encontra clarificado, a seguir.

O atendimento ao público foi a etapa mais desafiante do estágio. Primeiramente, observei e auxiliei diversos atendimentos, com o objetivo de desenvolver competências para conseguir, mais tarde, realizar atendimentos autonomamente. A equipa da FS transmitiu-me, com a maior naturalidade, a importância que uma abordagem segura e empática assume na saúde e bem-estar dos utentes. Além disso, salientou o valor do sigilo profissional e a relevância que é ser-se um profissional de saúde, no qual os utentes sentem que podem depositar a sua confiança. Tais ensinamentos e situações com que me fui deparando, no atendimento ao balcão, permitiram-me pôr em prática o conhecimento científico adquirido ao longo do curso.

## **6.2. Programa VALORMED**

Criada em 1999, a VALORMED é uma Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. O objetivo desta sociedade sem fins lucrativos assenta na gestão responsável de resíduos de embalagens de medicamentos vazias e de medicamentos fora de uso ou de prazo de validade, através da execução de um Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM). A VALORMED surge de uma associação entre indústrias farmacêuticas, distribuidores e FC, irrompendo da necessidade do tratamento do medicamento fora de uso enquanto resíduo. É, neste sentido, que se levanta uma consciencialização e preocupação crescentes, por parte das FC, acerca do impacto que os resíduos de medicamentos podem ter no meio ambiente e ao nível da saúde pública (23).

Existem contentores instalados nas farmácias aderentes, onde se podem depositar resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano, de uso veterinário e produtos veterinários, contendo ou não restos de medicamentos ou produtos, materiais utilizados no acondicionamento e embalagem dos produtos (cartonagens vazias, folhetos informativos, blisters, frascos, ampolas, bisnagas, etc.) e acessórios usados para facilitar a administração de medicamentos (colheres, copos, seringas doseadoras, conta-gotas, cânulas, etc.). Por outro lado, é importante elucidar o utente de que não se deve colocar agulhas, canetas com agulhas, seringas, material de penso e cirúrgico, produtos químicos, termómetros, radiografias e aparelhos eletrónicos (24).

A FS coopera com o programa VALORMED, sensibilizando a população para a adesão a este sistema e dispondo de contentores de cartão para a recolha de resíduos trazidos pelos utentes, que se encontrem nas condições previamente mencionadas abrangidas pelo SIGREM. A FS possui, portanto, um contentor logo à entrada para esse efeito (Anexo 3) e outro em *BackOffice*, onde é depositada a medicação que é entregue ao balcão pelo utente, no momento do atendimento.

Cada contentor tem uma carga máxima de 9 kg, pelo que, quando se atinge a capacidade máxima, procede-se à sua selagem e substituição por um novo contentor vazio. Uma vez executados estes passos, o contentor cheio tem de ser registado no sistema da farmácia. Deste modo, acede-se ao menu “Atendimento”, “s/ participação”, no Sifarma, seleciona-se a opção “Valormed Contentor Recolha” e escolhe-se o distribuidor encarregue do transporte do contentor que, no caso da FS, é a OCP. Subsequentemente, é efetuada a leitura do código de barras alfanumérico, presente numa das faces do contentor, com o *scanner* ou manualmente. No final, é emitida uma fatura simplificada e um talão comprovativo de entrega, que é assinado pelo farmacêutico e pelo distribuidor, e que acompanha o contentor, no ato da recolha do mesmo. O distribuidor, por sua vez, enviará os resíduos para um Centro de Triagem, onde serão adequadamente separados e classificados para se proceder ao seu tratamento (24).

Em contexto de estágio, tive a oportunidade de recolher sacos de utentes com resíduos de embalagens de medicamentos e medicamentos fora de uso ou de prazo de validade, depositando-os no contentor da VALORMED. Tive, também, o gosto de executar o procedimento de saída da farmácia de alguns contentores, para posterior envio ao distribuidor grossista. Além disso, elucidei, quanto a uma dúvida que me colocaram, sobre que tipo de resíduos se podem ou não pôr nestes contentores.

### **6.3. Farmacovigilância**

A introdução de um medicamento no mercado exige que, durante a fase experimental do mesmo, se realizem ensaios clínicos e estudos sobre o seu perfil farmacológico e toxicológico que permitam garantir a máxima qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão. Todavia, nem sempre todos os efeitos indesejáveis de determinado medicamento ocorrem ou são detetados no decurso desta fase, devido à baixa ocorrência dos mesmos, e, dado que a população estudada pode não ter as mesmas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas da população em geral. Neste sentido, surge a necessidade de se monitorizar os medicamentos, após a sua comercialização. É, aqui, que a farmacovigilância assume lugar.

A farmacovigilância é a ciência e o conjunto de atividades de deteção, identificação, quantificação, avaliação, compreensão e prevenção de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) (2,25) e que possibilita a determinação da incidência, da gravidade e do nexo de causalidade reação adversa-medicamento (26). Uma RAM, por sua vez, define-se como “uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos”, incluindo erros de medicação, sobredosagem, mau uso ou abuso do(s) medicamento(s) e, ainda, exposição ocupacional (26). Existem dois sistemas de farmacovigilância: a ativa e a passiva. A

farmacovigilância ativa depreende que o farmacêutico questione o doente acerca da possibilidade de ter desenvolvido alguma reação adversa com a toma do medicamento. Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional são submetidos, regularmente, a este tipo de farmacovigilância. Na farmacovigilância passiva, o próprio doente é que descreve a reação adversa ao farmacêutico, devendo este último procurar notificá-la.

A notificação de RAM é de extrema importância, uma vez que viabiliza uma monitorização contínua e uma segurança mais apertada na prescrição e no uso dos medicamentos existentes no mercado, previne que efeitos indesejáveis venham a ocorrer a outros doentes, contribui para a implementação de medidas que permitam minimizar o risco da ocorrência dessas mesmas reações adversas, protegendo assim, o doente e a saúde pública. Todas estas informações auxiliam na constante atualização dos RCM e dos folhetos informativos dos medicamentos.

Em Portugal, é o INFARMED que regula a farmacovigilância, através do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) (27). O SNF é composto por sete unidades regionais de farmacovigilância e reúne toda a informação obtida por estas unidades, a nível nacional, para que a mesma possa ser validada, processada e analisada com a maior celeridade.

Tanto os profissionais de saúde, como os utentes, podem realizar a notificação de RAM às autoridades de saúde, mediante preenchimento de um formulário de notificação, via *online*, através do Portal RAM do INFARMED, ou, em formato papel, imprimindo e preenchendo a respetiva ficha de notificação (28).

Para a submissão da notificação, é necessário (2,28):

- Identificação do doente que sofreu a(s) reação(ões) adversa(s) (iniciais ou idade ou sexo);
- Identificação e contacto do notificador;
- Descrição da(s) reação(ões) adversa(s) suspeita(s) (sinais, sintomas, gravidade, duração e evolução);
- Medicamento(s) suspeito(s) de ter(em) despoletado a reação adversa em causa, como também, a data de início e de suspensão do(s) mesmo(s), o seu lote, via de administração e indicação terapêutica;
- Outro(s) medicamento(s) tomado(s) concomitantemente;
- Outra(s) doença(s) que o doente tenha.

Quanto mais completa for a informação fornecida, melhor poderá ser a avaliação do caso (28).

As suspeitas de reações adversas que possam resultar da toma de suplementos alimentares não devem ser reportadas através dos meios anteriormente mencionados, pois este tipo de produtos não é regulado pelo INFARMED e, sim, pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Assim sendo, as respetivas notificações devem ser remetidas a esta autoridade competente.

O papel do farmacêutico na farmacovigilância incide no fomento e incentivo da importância da notificação de RAM pelos utentes e demais profissionais de saúde. É importante, também, elucidar o utente para a notificação de RAM que já se encontrem descritas e não apenas de novas RAM.

Durante o meu estágio, não efetuei nenhuma notificação espontânea, uma vez que não surgiu nenhum reporte de suspeita de reação adversa a um medicamento.

## **7. Dispensa de medicamentos**

A dispensa de medicamentos é uma das faces mais visíveis na FC e requer elevada responsabilidade por parte do farmacêutico. É definida como o “ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos” (2).

Segundo o manual das BPF, o procedimento geral de dispensa de medicamentos abrange os seguintes passos (2):

1. Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade;
2. Avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação pelo farmacêutico;
3. Intervenção para resolver eventual Problema Relacionado com o Medicamento (PRM) identificado;
4. Entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação;
5. Informações clínicas para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita, de modo a retirar o máximo benefício do tratamento;
6. Revisão do processo de uso da medicação;
7. Oferta de outros serviços farmacêuticos;

## 8. Documentação da atividade profissional.

A atividade de dispensa é, portanto, complexa. Contudo, quando corretamente executada, contribui para a identificação de potenciais PRM (p. ex.: contraindicações e interações medicamentosas) e, por conseguinte, para a prevenção do aparecimento de Resultados Negativos associados à Medicação (RNM), zelando, assim, pela saúde do utente (2).

Quanto à dispensa, os medicamentos podem dividir-se em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e em Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

### 7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Os MSRM enquadram-se num dos seguintes parâmetros (9):

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica.

Os MSRM subdividem-se em MSRM renovável, MSRM especial e MSRM restrita (9). Como tal, a dispensa de qualquer MSRM de uma destas categorias só é exequível mediante apresentação de receita médica.

#### 7.1.1. Modelos de receita médica

Os dois tipos principais de receitas médicas que se encontram, atualmente, em vigor e os quais são utilizados pelos médicos para a prescrição de medicação são: as receitas manuais e as receitas eletrónicas. As receitas eletrónicas, por sua vez, subdividem-se em receitas eletrónicas materializadas e receitas eletrónicas desmaterializadas.

Na FS, dispensei medicação, por diversas vezes, através de cada um destes modelos de receita médica.

#### **7.1.1.1. Receita manual**

A receita manual consiste num documento pré-impresso que é preenchido, manualmente, pelo médico prescriptor, como se pode consultar no Anexo 4, retirado do Despacho n.º 8809/2018, de 11 de setembro (29). Atendendo ao artigo 8.º, da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, a prescrição de medicamentos pode realizar-se por via manual em situações excecionais e previstas na legislação vigente (30). Nessas situações, o médico prescriptor deve assinalar uma das seguintes exceções que lhe permite recorrer a este modelo de prescrição (30):

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação do prescriptor fundamentada e previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
- Prescrição ao domicílio (não aplicável à prescrição em lares de idosos);
- Outro motivo, até um máximo de 40 receitas mensais.

Este tipo de receita médica é cada vez menos encontrado em contexto de FC, uma vez que se tem evoluído no sentido da desmaterialização das prescrições. Um dos motivos que leva ao seu desuso relaciona-se com os erros de dispensa provenientes de uma má interpretação da caligrafia do médico prescriptor. A isto, junta-se o facto de toda a medicação inscrita nas receitas ter de ser aviada num único momento de dispensa, para se poder submeter a receita a posterior comparticipação. Caso o utente não faça o levantamento de todos os medicamentos e produtos, estes extraviar-se-ão. Pode, ainda, acrescentar-se que as receitas manuais não são tão ecológicas, quando comparadas com as alternativas existentes.

#### **7.1.1.2. Receita eletrónica materializada**

A prescrição da receita eletrónica materializada é efetuada informaticamente, sendo, depois, impressa pelo médico. Esta receita eletrónica, em papel, contém os códigos para dispensa eletrónica no guia de tratamento para o utente, o qual acompanha a receita. Este guia de tratamento possui informações para o uso racional dos medicamentos prescritos; o número da receita; a data da prescrição; o local de prescrição; a identificação do médico prescriptor e o respetivo contacto telefónico; a identificação do utente; o código de acesso, de dispensa e de direito de opção, sendo estes códigos únicos para cada receita (31,32). No Anexo 5, retirado do Despacho n.º 8809/2018, de 11 de setembro, pode visualizar-se o modelo deste tipo de receita médica (29).

### **7.1.1.3. Receita eletrónica desmaterializada**

A partir do dia 1 de abril de 2016, a prescrição eletrónica desmaterializada passou a ser de carácter obrigatório (33,34). Esta medida teve por objetivo tornar o processo de prescrição e dispensa mais seguro e fiável, combater a fraude e promover a aplicação, no Serviço Nacional de Saúde (SNS), de práticas mais sustentáveis, em termos ambientais (33).

A receita eletrónica desmaterializada é comumente denominada de receita sem papel, dado que a mesma é acessível através de equipamentos eletrónicos, como o telemóvel. Com este modelo eletrónico é possível a prescrição simultânea de fármacos comparticipados e não comparticipados. Uma simples mensagem no telemóvel inclui o número da prescrição e os respetivos códigos: de acesso, de dispensa e de direito de opção. O utente pode escolher aviar os medicamentos e produtos na sua totalidade ou faseadamente, em diferentes farmácias e em qualquer data oportuna. Além disso, outra vantagem para o utente assenta no facto de que toda a medicação se processa apenas num único receituário (34).

No que concerne ao guia de tratamento com informações acerca da utilização dos medicamentos, este pode ser facultado ao utente, no balcão de atendimento, em formato papel, ou enviado a este por *e-mail* (34).

### **7.1.2. Validação das prescrições médicas**

Durante o ato de dispensa, o farmacêutico deve confirmar se a receita se encontra válida para aviamento e se, portanto, possui os seguintes elementos (30):

- Número da receita;
- Local de prescrição ou respetivo código;
- Identificação do médico prescriptor, incluindo o número de cédula profissional e, se aplicável, a especialidade;
- Nome e número de utente;
- Entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, se aplicável;
- Regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável.

No que concerne ao regime especial de comparticipação de medicamentos, este é evidenciado pela letra “R”, sempre que a prescrição seja destinada a um pensionista. Se a prescrição se destinar a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação em função de patologia, na prescrição deve apresentar-se a letra “O” (30).

Caso se trate de uma receita materializada, a sua validade está, ainda, vinculada com a presença das seguintes informações (30):

- Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa;
- Forma farmacêutica, dosagem, números de embalagens e dimensões das mesmas;
- Denominação comercial do medicamento, se aplicável;
- Código Nacional de Prescrição Eletrônica de Medicamentos (CNPEM) ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável;
- Data de prescrição;
- Assinatura do médico prescritor.

Um determinado medicamento pode ser prescrito, excepcionalmente, pela sua denominação comercial, marca ou indicação do nome do titular de AIM, em situações de: medicamentos de marca que não possuem medicamento similar ou genérico similar compartilhado; medicamentos com margem terapêutica estreita; reações adversas prévias; e em continuidade de tratamento superior a 28 dias (32).

Para as receitas manuais serem consideradas válidas, é necessário que possuam: vinheta do médico prescritor e do local de prescrição, se aplicável; identificação da especialidade médica, se aplicável; contacto do prescritor e identificação da exceção que legaliza esta prescrição manual (30). Para além destes aspetos, o farmacêutico deve, também, verificar se as receitas não têm rasuras, se não foram escritas com diferentes caligrafias, se não foram prescritas com canetas diferentes ou a lápis (32), o que constitui razões para a não participação das prescrições.

Em relação às regras de prescrição do número de embalagens de medicamentos, para a receita materializada e manual, podem ser prescritos, no máximo, quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos. Contudo, o número total de embalagens prescritas corresponde a duas por medicamento ou produto ou quatro, no caso de os medicamentos prescritos serem de embalagem unitária. A receita materializada apresenta uma validade de 30 dias, podendo fazer-se renovação da mesma, até três vias, que vigoram durante 6 meses. Já a receita por via manual, tem uma validade de 30 dias e não é renovável (32).

Na receita desmaterializada, só pode ser prescrito um medicamento ou produto de saúde diferente, por cada linha de prescrição. Para tratamentos de curta ou média duração, podem ser prescritas, no máximo, duas embalagens de cada medicamento, tendo-se uma validade de receita de até 60 dias. Em contrapartida, para tratamentos de longa duração, pode ter-se seis embalagens, por linha de prescrição, e uma validade de 6 meses (32).

Se se detetar algum erro ou omissão de algum dos elementos fundamentais para a validação das receitas médicas, contactasse o médico em questão, numa tentativa de se resolver a situação. Outra possibilidade é sugerir ao utente, se conveniente para o mesmo, que se dirija ao médico que lhe prescreveu a receita em causa e lhe exponha o problema.

### **7.1.3. Dispensa de medicamentos prescritos**

Terminada a validação das receitas, pode iniciar-se o ato de dispensa da medicação prescrita. Na dispensa de MSRM, acede-se ao menu “Atendimento” e, de seguida, a “c/ participação”, no sistema informático da farmácia.

No caso das receitas manuais, os medicamentos a dispensar e os planos de participação têm de ser introduzidos manualmente, no Sifarma. Para este efeito, pode escrever-se o nome dos medicamentos no programa ou, alternativamente, trazer a medicação correta do *BackOffice* para o balcão de atendimento e realizar a leitura ótica dos códigos de barras presentes nas embalagens.

Para as receitas eletrónicas materializadas, uma vez aberto o separador correspondente à medicação com participação, basta apenas ler o código da receita com recurso ao leitor ótico. Posteriormente, insere-se, manualmente, os códigos de acesso e de opção (este último se solicitado pelo programa informático), sendo logo apresentados os medicamentos prescritos e os planos de participação.

A dispensa de receitas eletrónicas desmaterializadas apresenta a particularidade de se ter de colocar, manualmente, os códigos de acesso, de dispensa e de opção (este último, novamente, se solicitado pelo programa informático), dado que estes se encontram no telemóvel do utente. Só, então, após introdução dos códigos necessários, é que se tem acesso à medicação prescrita, bem como aos planos de participação.

Para conclusão das dispensas de receitas manuais ou eletrónicas materializadas, é necessário que o farmacêutico imprima, no verso destas receitas, um conjunto de elementos relativo à faturação, de acordo com o organismo de complementaridade. Assim sendo, no seu verso é declarada a identificação da farmácia; o número de registo dos medicamentos em caracteres e códigos de barras; a quantidade fornecida; o preço total de cada medicamento; o valor total da receita; o encargo do utente em valor por medicamento e respetivo total; a participação do Estado em valor por medicamento e respetivo total e, por último, a data da dispensa da receita (32). Não esquecer que os versos das receitas têm de ser assinados pelo utente, assim como pelo farmacêutico, acrescentando-se, também, a data da dispensa e o carimbo da farmácia (32).

É importante mencionar que, quando os medicamentos a dispensar não se encontram restringidos a uma determinada marca ou nome comercial, é exigido pela conduta farmacêutica que se dê a liberdade de escolha ao utente entre o medicamento de marca ou o genérico que cumpre com a prescrição. Para tal, informa-se o doente sobre o medicamento, nas condições prescritas, que apresenta o preço mais baixo. A farmácia deve ter, obrigatoriamente, disponíveis para dispensa, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo. Se existir grupo homogêneo, a farmácia deve dispensar o medicamento de menor preço de entre os referidos imediatamente atrás. Quando não existe esse grupo homogêneo, a farmácia deve, então, dispensar o medicamento mais barato que cumpre com a prescrição, excluindo situações em que o utente requeira outro medicamento (30).

Durante todo o atendimento, o farmacêutico deve ter o cuidado de analisar criticamente a medicação prescrita e de dialogar sobre a mesma com o utente, no sentido de despistar cenários de duplicações terapêuticas, interações farmacológicas, erros nas dosagens, etc. Aqui, o Sifarma é empregue como uma ferramenta de apoio para a consulta da ficha do utente, de modo a tentar-se perceber, também, se a medicação que se irá dispensar é uma medicação que é feita regularmente ou se é a primeira vez que o doente irá tomá-la. Ao fim da dispensa, deve imprimir-se etiquetas para colar nas caixas dos medicamentos com informações acerca do seu correto uso, tais como, a posologia a realizar e a duração do tratamento. Esta informação escrita atua como um reforço positivo daquilo que foi transmitido oralmente ao utente.

#### **7.1.4. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes**

Os psicotrópicos e estupefacientes são substâncias deveras importantes para a Medicina, visto apresentarem propriedades que revelam benefícios terapêuticos a um número alargado de doenças. Em contrapartida, possuem um elevado potencial de abuso, estando associados, frequentemente, à prática de crimes e ao consumo de drogas. Como tal, este grupo de substâncias é sujeito a uma legislação especial e rigorosa que regula a sua prescrição, distribuição e dispensa. Em Portugal, é o INFARMED que fiscaliza o cumprimento da legislação (10).

Os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como psicotrópicos e estupefacientes, contidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e no n.º 1 do artigo 86.º, do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, requerem uma prescrição médica especial. No caso da prescrição manual ou materializada, estes medicamentos não podem constar na mesma receita que outro tipo de medicamentos, pelo

que têm de ser prescritos isoladamente, em receita do tipo RE - prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo; na prescrição desmaterializada, a linha de prescrição é do tipo LE - linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo (31).

A dispensa destes medicamentos só pode ser efetuada mediante apresentação da receita médica especial e de um documento de identificação pessoal do utente ou do seu representante, no caso do levantamento da medicação ser realizado por terceiros, sendo que o representante tem de ter mais de 18 anos de idade. Ao processar a receita no Sifarma 2000, abre-se, automaticamente, uma janela denominada “Registo de Psicotrópicos”, na qual o farmacêutico procede à introdução dos seguintes dados obrigatórios (30):

- Identificação do utente ou do seu representante, nomeadamente, nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou nome e número do cartão de cidadão, ou, número do passaporte, no caso de cidadãos estrangeiros;
- Identificação da prescrição, através do número da prescrição;
- Identificação da farmácia, nomeadamente, nome e número de conferência de faturas;
- Identificação do medicamento, nomeadamente, o número de registo e a quantidade dispensada;
- Data da dispensa.

No caso de o utente já ter ficha na farmácia, os dados pessoais encontram-se, automaticamente, preenchidos, restando ao farmacêutico a verificação dos mesmos. De igual forma, o número e a data da receita, assim como, o nome do médico prescritor e o respetivo número mecanográfico são assumidos pelo sistema, quando se realiza a leitura ótica do código da receita eletrónica. Para a concretização deste processo, é essencial que todos os documentos apresentados e necessários à dispensa se encontrem válidos.

No final do atendimento, é impressa a fatura e o documento comprovativo da dispensa dos medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, sendo este último guardado num dossiê próprio. Este comprovativo apresenta-se intitulado como “Documento de Psicotrópicos” e contém o número de registo de saída atribuído, a designação de todos os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes dispensados e, ainda, as informações preenchidas, anteriormente, no formulário eletrónico. As prescrições manuais ou materializadas têm de ser assinadas, de forma legível, no verso da receita, pelo utente ou pelo seu representante; no caso de não saber assinar, o farmacêutico declara essa informação na receita (30). Após as devidas assinaturas, tira-se cópia das receitas manuais ou materializadas e anexa-se o

documento comprovativo de dispensa à cópia da receita, ficando arquivado, por ordem de aviamento, durante 3 anos na farmácia (30). As receitas originais são colocadas para conferir e, posteriormente, são enviadas à entidade competente para efeitos de participação.

Mensalmente, até ao dia 8 de cada mês, as receitas manuais digitalizadas são enviadas ao INFARMED, conjuntamente com a listagem de todas as saídas destes medicamentos relativas ao mês anterior, devidamente carimbadas e assinadas pelo farmacêutico responsável por esta gestão (32). Para emitir esta listagem é necessário seleccionar, no Sifar, o separador “Produtos” e, de seguida, seleccionar “Gestão de Psicotrópicos”, colocar a data do mês anterior e listar as saídas. Anualmente, até dia 31 de janeiro, é enviado à mesma entidade reguladora o mapa de balanço de entradas e saídas dos psicotrópicos e estupefacientes, relativamente ao ano anterior.

Durante o meu período de estágio, tive a possibilidade de contactar com a documentação respeitante aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes e de efetuar dispensas ao nível desta classe de medicamentos. Deste modo, constatei que, dentro deste tipo de medicamentos, os mais dispensados na FS são a buprenorfina, o tapentadol e o metilfenidato.

#### **7.1.5. Regimes de participação**

A participação de medicamentos consiste num financiamento total ou parcial dos encargos do utente na aquisição dos mesmos. Assim, o utente paga apenas uma percentagem do PVP de determinado medicamento, sendo a restante percentagem desse PVP suportada pelo Estado (SNS) ou por outro subsistema público de saúde. A percentagem participada varia conforme o regime de participação do organismo em causa, as características do medicamento e a duração do tratamento. Este sistema de participação instituído pretende promover o acesso aos medicamentos a toda a população.

A atual legislação prevê a possibilidade de participação de medicamentos, através de um regime geral ou de um regime específico, estando a aplicação deste último destinada a situações que abrangem determinadas patologias específicas ou grupos de doentes (32).

No regime geral de participação, o Estado paga uma percentagem do PVP de determinado medicamento, de acordo com quatro escalões existentes. Portanto, medicamentos que se enquadrem no escalão A têm 90% do seu PVP participado, no escalão B têm 69%, no escalão C têm 37% e, finalmente, no escalão D têm 15%. Os escalões de participação variam consoante a classificação farmacoterapêutica de cada

medicamento. Os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões são os constantes do anexo da Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho (32,35).

Relativamente ao regime especial de comparticipação, este pode ser efetuado em função dos beneficiários ou das patologias ou de grupos especiais de utentes. Se for realizado em função dos beneficiários, a comparticipação do Estado no preço de medicamentos abrangidos pelo escalão A é acrescida de 5% (95%) e acrescida de 15% nos escalões B (84%), C (52%) e D (30%) (32). Para estes pensionistas, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos é, ainda, de 95% para o conjunto de escalões, para os medicamentos cujos PVP sejam iguais ou inferiores ao 5.º preço mais baixo do grupo homogêneo ao qual pertencem (32). A comparticipação realizada em função das patologias abrange diversas patologias, como: ictiose, psoríase, doença de alzheimer, lúpus, hemofilia, paramiloidose, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal, hemoglobinopatias, psicose maníaco-depressiva, entre outras (36). Nestes casos de patologias específicas, o médico da especialidade clínica deve fazer, obrigatoriamente, a menção do diploma legal correspondente na receita médica, de forma que o utente possa ter direito à comparticipação (32,36). No que diz respeito à comparticipação efetuada em função de grupos especiais de utentes, é de destacar que, na região da Beira Interior, é possível deparar-se com um regime especial de comparticipação de medicamentos aplicável a trabalhadores abrangidos pelo Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios, especificamente, os trabalhadores que tenham descontado até 1984. Em conformidade com este regime excecional, regido pela Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro, alterada pela Portaria n.º 154/2018, de 28 de maio, os pensionistas e futuros pensionistas, que se enquadrem na situação previamente descrita, têm uma comparticipação de 100% do PVP dos medicamentos comparticipados (37,38).

Existem, ainda, outros regimes de comparticipação que atuam em complementaridade, participando uma percentagem adicional dos medicamentos. São alguns exemplos: Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos (SSCGD), Serviço de Assistência Médico-Social (SAMS) do Sindicato dos Bancários, Médis, Liberty seguros, Multicare, etc. Nestas situações, o utente deve apresentar o cartão de beneficiário e o farmacêutico deve certificar-se da validade do mesmo. Uma vez que esteja válido, seleciona-se, no sistema informático, a entidade complementar e, de seguida, faz-se a leitura ótica do código de barras do cartão. Finalmente, é impresso um recibo com a informação dos medicamentos comparticipados, o qual deve ser assinado pelo utente. Estes recibos apresentam-se numerados, sendo processados conjuntamente com o receituário, ao fim do mês. No caso de receita manual, esta deve ser anexada à fotocópia do cartão de beneficiário, para posterior envio à ANF. Por sua vez, a ANF encarrega-se da entrega da documentação aos respetivos subsistemas e do

reembolso à farmácia. Quando se trata de receitas eletrónicas, efetua-se apenas a leitura ótica do cartão, não sendo exigida fotocópia do mesmo.

Importante mencionar, também, que alguns medicamentos não são comparticipados pelo Estado, apresentando uma comparticipação por parte dos respetivos laboratórios. Exemplos de medicamentos, nesta situação, são Betmiga® (mirabegron) e Vesomni® (succinato de solifenacina + cloridrato de tansulosina). Com a finalidade de efetuar-se a respetiva comparticipação, aquando da dispensa, deve fazer-se a leitura ótica do código QR que se evidencia na cartonagem dos medicamentos.

No decorrer do meu estágio, tive oportunidade de lidar com várias entidades de comparticipação de medicamentos. De um modo geral, as comparticipações eram, maioritariamente, abrangidas pelo SNS, tanto em regime geral (plano 01), como em regimes especiais, por exemplo, em regime especial de comparticipação para medicamentos sujeitos a Portaria e/ou Despacho associado (plano 49). No caso das receitas eletrónicas, o Sifarma assumia, automaticamente, o plano de comparticipação assim que se procedia à leitura ótica do código das receitas. Em contrapartida, quando se tratava de uma receita manual, independentemente do plano indicado nesta, era necessário introduzi-lo manualmente no programa, após colocar os medicamentos prescritos. Desta forma, é pertinente salientar que o farmacêutico deve ter conhecimento das diferentes entidades de comparticipação, inserindo-as corretamente no sistema informático, de maneira que o utente pague apenas o valor da percentagem que lhe cabe e para que a farmácia seja, posteriormente, reembolsada no valor da percentagem de comparticipação.

#### **7.1.5.1. Comparticipação de produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus***

A diabetes *mellitus*, doença metabólica crónica e de elevada incidência na sociedade atual, encontra-se abrangida por um regime de comparticipação do Estado específico para os produtos destinados ao autocontrolo da patologia. As tiras-teste têm 85% do PVP participado e as seringas, agulhas e lancetas têm uma comparticipação de 100% do PVP (32).

#### **7.1.5.2. Protocolo “Solidariedade e Saúde” com a Câmara Municipal da Guarda**

A Câmara Municipal da Guarda dispõe de um protocolo com as farmácias do concelho, para atribuição de uma comparticipação de 75% em medicamentos prescritos e comparticipados pelo SNS, mediante apresentação de receita médica, a cidadãos carenciados. O protocolo designa-se “Solidariedade e Saúde” e foi implementado como uma estratégia de apoio a

municípios com maiores fragilidades em termos sociais e financeiros, de forma a minimizar as dificuldades sentidas na aquisição da medicação (39).

A cada beneficiário é atribuído um cartão Solidariedade e Saúde, emitido pelo município, no qual consta o número identificativo do cartão, o nome e o número de utente. No momento da dispensa, é sempre exigido que o utente apresente este cartão na farmácia (39).

No final de cada mês, a farmácia aderente é reembolsada no valor da percentagem de comparticipação, pela Câmara Municipal da cidade, mediante entrega da fatura mensal acompanhada dos respetivos recibos (39).

## **7.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**

De acordo com o artigo 115.º, do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, um MNSRM é todo o medicamento que não preenche nenhuma das condições que definem os MSRMs (9) (Ver subsecção 7.1.). O *site* do INFARMED faculta uma lista atualizada dos MNSRM que existem no mercado: nas FC e em locais de venda autorizados para o efeito (40). O alargamento da comercialização deste tipo de medicamentos justifica-se, uma vez que proporciona aos consumidores uma maior acessibilidade aos produtos conferida pelo aumento do número de postos de venda e pela redução de preços (41).

Os MNSRM apresentam uma subcategoria, a dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) (42). Encontra-se, igualmente, publicada no *site* do INFARMED, uma lista de DCI identificadas como MNSRM-EF, assim como as suas indicações terapêuticas e os respetivos protocolos de dispensa (43). Devido ao perfil de segurança ou às indicações terapêuticas dos MNSRM-EF, estes medicamentos apenas podem ser dispensados em farmácias, estando a sua dispensa condicionada à intervenção do farmacêutico e à aplicação de protocolos de dispensa que estabelecem as condições em que os medicamentos podem ser utilizados sem receita médica (42).

### **7.2.1. Automedicação e aconselhamento farmacêutico**

A automedicação traduz-se na utilização de MNSRM, de forma responsável, e por iniciativa própria do doente, com vista ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde (2,44).

Atualmente, o recurso à automedicação tem-se revelado tendencialmente crescente. A disponibilidade e o fácil acesso da população a todo o tipo de informação levam a que, muitas vezes, se recorra a esta prática para a resolução de problemas de saúde menores, de

forma mais rápida e económica, uma vez que se evita deslocções desnecessárias ao médico, reduzindo-se assim, as despesas associadas às consultas médicas. Por outro lado, demonstra-se, também, vantajosa para o SNS, dado que possibilita diminuir a sobrecarga nas urgências dos hospitais e centros de saúde, pela redução dos tempos de espera para as consultas, viabilizando a aplicação dos recursos disponíveis em situações de maior carência. No entanto, quando realizada de maneira errada, a automedicação pode evidenciar-se um grave problema de saúde pública, pelo que não deve ser banalizada. Algumas das suas desvantagens são: o mascaramento de sintomas de doenças pré-existentes e, por vezes, graves, o que pode dificultar ou atrasar futuros diagnósticos e refletir-se num agravamento do estado de saúde do utente; o favorecimento da ocorrência de interações farmacológicas e de reações adversas por uso concomitante com outras terapêuticas.

Neste enquadramento, o farmacêutico emerge como um agente fulcral ao nível do aconselhamento no processo de automedicação, alertando o utente para o uso (ou não) racional deste tipo de medicamentos e para os riscos potencialmente associados à sua utilização, consciencializando-o da gravidade de automedicar-se sem conhecimentos científicos adequados e sem assistência ou aconselhamento de um profissional de saúde.

O farmacêutico deve questionar para que efeito o utente necessita de determinado medicamento. Posto isto, deve procurar saber informações pertinentes para uma avaliação adequada do problema de saúde apresentado pelo utente, especificamente, a descrição de sinais e sintomas e a sua duração, se o problema é ou não recorrente, se já fez alguma medida terapêutica e a sua história farmacoterapêutica: se tem alguma doença crónica e se faz alguma medicação (2). De seguida, o farmacêutico deve avaliar se o quadro sintomático descrito reflete uma situação passível de automedicação apresentada no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho (p. ex.: diarreia, obstipação, tosse, pirose, entre outras) (44). Se sim, deve aferir se a escolha do medicamento pelo utente é ou não adequada ao problema que apresenta. No caso de ser adequada, pode dispensar-se o MNSRM e aconselhar-se medidas não farmacológicas que complementem a terapêutica. Na eventualidade da escolha não ser a mais acertada e se não se houver necessidade de um tratamento farmacológico, o farmacêutico deve aconselhar medidas não farmacológicas que, por si só, sejam suficientes para a resolução do problema e/ou deve orientar para um MNSRM alternativo. É importante ressaltar que a dispensa de qualquer MNSRM deve ser acompanhada de aconselhamento com toda a informação necessária para o uso racional do medicamento, nomeadamente: modo de administração, posologia, duração do tratamento (normalmente, não deve ultrapassar os 3-7 dias) e precauções de utilização. Para casos em que a sintomatologia descrita possa não estar associada a uma situação sujeita a automedicação, deve tentar-se compreender a necessidade de encaminhamento do doente ao médico. É

realizado o encaminhamento ao médico, se os sintomas persistirem ou agravarem, se existir dor aguda, se surgirem RAM, se se suspeitar que se trata de uma situação mais grave, se o doente tiver outras patologias ou se estiver a tomar outros medicamentos (45). A prática da automedicação está totalmente desaconselhada a crianças, a grávidas, a mulheres que amamentem e a idosos, devendo-se, de igual modo, encaminhar o doente ao médico (45).

Em diversos momentos do meu estágio, surgiram situações em que dispensei MNSRM, sendo-me ainda possível, aconselhar medidas não farmacológicas que visassem obter a máxima eficácia terapêutica. Foi o caso de situações de diarreia em que aconselhei o aumento da ingestão de água e a evicção de comidas gordurosas e demasiado condimentadas. Houve algumas situações em que os utentes apresentavam sinais e sintomas de pernas cansadas, pesadas e com inchaço, pelo que aconselhei evitar o uso de roupa e sapatos apertados; elevar ligeiramente as pernas com ajuda de uma almofada, ao final do dia; ingerir quantidade suficiente de água; evitar banhos demasiado quentes e evitar estar muito tempo de pé, ao longo do dia. Em contrapartida, surgiram situações em que se procedeu ao encaminhamento do doente ao médico. Um exemplo disto foi uma situação de uma mulher grávida com uma queixa de possível infeção urinária que pretendia um suplemento alimentar em específico, para resolução do problema. Pelo facto de se encontrar grávida e visto que a própria embalagem do suplemento alegava que não era recomendado durante a gravidez, encaminhei a utente ao médico. Desta forma, é importante analisar cada caso, meticolosamente, e reconhecer quais as situações passíveis de automedicação, aquelas em que o seu uso deve ser evitado e, por fim, aquelas em que se evidencia necessidade de encaminhamento ao médico.

## **8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

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

O Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, explicita o conceito de produto cosmético, definindo como “qualquer substância ou mistura 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” (13).

O INFARMED é a autoridade responsável pelo controlo de todo o ciclo de fabrico, distribuição e colocação de produtos cosméticos no mercado nacional. A supervisão dos

produtos cosméticos já existentes no mercado é realizada através de atividades de inspeção de mercado, de modo a garantir que os produtos cumprem a legislação e são seguros para o consumidor final (46).

Na FS, encontram-se inúmeros produtos cosméticos organizados em lineares, por marca e indicação cosmética, junto à entrada da farmácia, conferindo um fácil acesso ao utente. Também se encontram produtos de caráter mais sazonal, como, por exemplo, produtos de proteção solar, em expositores e gôndolas. Algumas marcas que destaco são: Avène®, CeraVe®, Lierac®, Ducray®, Filorga®, Vichy®, La Roche-Posay®, Uriage® e ISDIN®.

Concretamente ao nível de produtos de higiene íntima, a FS possui uma grande oferta de produtos de marca, tais como, Lactacyd®, Saforelle® e Saugella®, sob a forma de cremes, espumas, geles, etc. No decorrer do estágio, tive oportunidade de assistir a uma formação sobre saúde íntima feminina, o que me permitiu conhecer melhor este tipo de produtos.

Os produtos de higiene dentária também são bastante procurados e abrangem escovas de dentes, pastas dentífricas, colutórios, cremes fixativos para próteses dentárias e escovilhões. Aqui, realça-se a Bexident®, Elgydium®, Eludril®, Corega® e Paradontax®.

Durante o estágio, aconselhei produtos de limpeza e hidratação para rosto e corpo, peles sensíveis e atópicas, peles acneicas ou com tendência à oleosidade, protetores solares para adultos e bebés, entre outros. Outra situação que motivou algumas idas dos utentes à farmácia foi a onicomicose e, neste sentido, aconselhei higienizar a zona afetada, limar a unha e, posteriormente, aplicar um verniz antifúngico. No caso de a onicomicose afetar as unhas dos pés, aconselhei a secá-los devidamente, após o banho, e a arejar e/ou trocar os sapatos que, notoriamente, criem um ambiente húmido, uma vez que a humidade favorece a possibilidade de uma reincidência da infeção. Entre os mais diversificados contextos nos quais pude intervir, assinalo, também, o aconselhamento de colutórios para uso diário. Recomendei, portanto, colutórios que não tivessem álcool na sua composição, por forma a realizar a rotina de higiene oral sem irritar a mucosa e evitar, assim, problemas relacionados com o uso frequente de produtos de enxágue bucal com álcool, como a xerostomia (secura excessiva da boca) (47).

Em conclusão, é fundamental que o farmacêutico analise cada situação, individualmente, para tentar perceber qual o problema que o utente manifesta ou refere. De acordo com o problema em questão, o farmacêutico pode aconselhar produtos cosméticos adequados, devendo explicar o modo de aplicação, frequência das aplicações, duração do tratamento e cuidados a ter (p. ex.: evitar a exposição solar, quando aplicadas formulações

fotossensíveis). Para além disso, é responsável por elucidar o utente de que determinados fatores externos ao tratamento cosmético, como a higiene, a ingestão de água e o tipo de alimentação que é tido, podem interferir nos resultados esperados com um dado produto. Por fim, o profissional de saúde tem de estar sempre alerta para a identificação de situações que ultrapassem questões exclusivamente estéticas ou resolúveis por uso de produtos cosméticos e careçam de uma avaliação mais detalhada e de cuidados de saúde maiores. Nestes casos, há que referenciar o utente ao médico da especialidade, por exemplo, dermatologista, ginecologista ou dentista, dependendo do teor do problema de saúde apresentado.

## **8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial**

Os produtos dietéticos para alimentação especial são géneros alimentícios que foram sujeitos a formulação especial ou processos de fabrico especiais, com o objetivo de atender às necessidades nutricionais específicas de certos utentes (12).

Tal como alegado no artigo 2.º, do Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, as seguintes categorias de pessoas podem recorrer à alimentação especial (12):

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

Assim, estes produtos estão disponíveis para utentes que, geralmente, não conseguem atingir as suas necessidades nutricionais através da alimentação dita normal, tendo um papel de complemento da dieta ou, até mesmo, de substituto desta, de modo a fornecer os nutrientes essenciais. Encontram-se adaptados para indivíduos diabéticos; desnutridos; com intolerâncias alimentares; doentes oncológicos; submetidos a tratamentos ou exames, como a colonoscopia; e doentes com dificuldades na mastigação e/ou deglutição, caso das disfagias, muito presentes nos idosos.

Em contexto de estágio, contactei e dispensei, essencialmente, produtos da marca Nestlé Health Science®, particularmente, das gamas RESOURCE e MERITENE, tendo o cuidado de informar acerca do seu uso racional.

De referir que os produtos dietéticos podem ser comparticipados na sua totalidade pelo SNS, se prescritos pelo Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães ou pelos centros de tratamento que tenham protocolo com este (48).

### **8.3. Produtos dietéticos infantis**

O leite materno é um alimento natural e completo que se altera ao longo do processo de amamentação, de forma a poder responder às constantes necessidades nutricionais do bebé em fase de crescimento (49). Além disso, há evidência científica de que o leite materno previne infeções urinárias, respiratórias e do trato gastrointestinal (50). No que concerne aos benefícios que propicia à mãe, o aleitamento materno reduz o risco de desenvolver cancro de mama e dos ovários, depressão pós-parto e diabetes tipo 2 (51). Junta-se a estas vantagens, o facto inegável de que o aleitamento materno permite criar um vínculo entre mãe e filho (49,50).

Por todos esses motivos, a OMS recomenda a amamentação exclusiva nos primeiros 6 meses de vida. A partir dos 6 meses e até aos 2 anos de idade, deve manter-se a amamentação e ir-se introduzindo alimentos sólidos, como complemento para o desenvolvimento saudável do bebé (51).

Todavia, sucedem-se situações em que a amamentação não é exequível, como quando o bebé rejeita a mama ou quando a quantidade de leite secretada é insuficiente para o alimentar. Ocorrem outras situações em que esta prática é mesmo contraindicada, tendo-se como exemplos: uma mãe que é portadora de VIH; uma mãe que faz medicação e/ou tratamentos agressivos, por exemplo, radioterapia e quimioterapia; ou um bebé com uma doença metabólica rara, como a fenilcetonúria (50). Com vista a colmatar estas lacunas, existem produtos dietéticos infantis disponíveis no mercado que atuam como potenciais substitutos do leite materno, principalmente, os leites e as papas.

Os leites são categorizados em: leites/fórmulas para latentes (dos 0 aos 6 meses), leites de transição (dos 6 aos 12 meses) e bebidas lácteas infantis, também denominadas leites de crescimento (dos 12 aos 36 meses). Atualmente, tem-se, ainda, leites infantis adaptados a necessidades nutricionais específicas do bebé, existindo: leites para recém-nascidos prematuros ou de baixo peso ao nascimento; sem lactose; antiobstipantes; antidiarreicos; hipoalergénicos; antirregurgitação, entre outros tipos (52).

Adicionalmente, existem os boiões ou pacotes de fruta e as papas. Estes produtos são excelentes opções a considerar durante o processo de diversificação alimentar do bebé. As papas são agrupadas em papas a partir dos 4 meses, 6 meses e 12 meses e podem ser lácteas,

caso contenham leite na sua composição, ou não lácteas, se não contiverem leite (53). No que diz respeito às papas lácteas, uma vez que estas apresentam leite como um dos seus ingredientes, devem ser preparadas com água, evitando-se assim, um excesso de proteínas que pode sobrecarregar os rins do bebé (53). Por outro lado, as papas não lácteas não apresentam leite e, por essa razão, podem ser administradas ao bebé juntamente com o leite infantil em pó ou, até mesmo, com o leite materno (53). Estas informações acerca do modo de preparação dos dois tipos de papas devem ser transmitidas aos progenitores, no momento do aconselhamento.

A FS possui um grande leque de produtos, desde leites infantis da gama NAN da Nestlé® e da marca Aptamil®, a papas da marca Nutribén® e pacotes de puré de fruta da marca Nestlé®.

#### **8.4. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)**

Um produto fitoterapêutico consiste num extrato de uma planta medicinal ou das suas substâncias ativas, com aplicação no alívio de sintomas ou tratamento de problemas de saúde (54).

Os produtos à base de plantas mais requeridos na FS, durante o período de estágio, foram produtos com valeriana e passiflora na sua composição, substâncias ativas muito procuradas pela sua ação calmante em episódios de ansiedade e insónias, tendo-se como exemplos, Valdispert® 45 mg e Aquilea® Relax; e, também, produtos à base de uva ursina que ajudam a restabelecer o normal funcionamento do trato urinário, como, por exemplo, Arkocápsulas® Uva Ursina. Para além destes, os chás foram outros dos artigos solicitados por utentes com preferência por produtos com um forte componente natural e fitoterapêutico, como Bekunis® Chá, à base de sene, com utilização no tratamento da obstipação.

Conforme estabelecido no Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, os suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias, nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (55). Definido este conceito, é necessário reforçar que um suplemento alimentar não é, necessariamente, um produto

fitoterapêutico. Isto porque, na categoria de suplementos alimentares, consideram-se três grandes grupos: plantas e extratos botânicos; vitaminas e minerais; e outras substâncias, tais como, ácidos gordos essenciais, fibras, aminoácidos, entre outras (56).

Relativamente aos suplementos alimentares com os quais tive um maior contacto em contexto de estágio, destaco os que se destinam a auxiliar a capacidade de memória e de concentração, como Centrum® e MentalAction® Estudantes; os que contribuem para a saúde do sistema imunitário, como, por exemplo, Win-Fit® imuno e, por fim, os suplementos que têm utilização em situações de cansaço físico e fadiga muscular, como Magnesium-OK®, Polase® e MERITENE® Magnésio e Potássio.

Os fitoterapêuticos e os suplementos alimentares são produtos de venda livre e a sua maioria é de origem natural, razão pela qual são tidos, muitas vezes, e, erradamente, como inócuos pelos utentes. Assim sendo, é de particular interesse que o farmacêutico identifique os utentes que possam estar mais suscetíveis a reações adversas significativas aos mesmos e/ou a interações com outra medicação, normalmente, idosos e polimedicados. Posto isto, o farmacêutico deve questionar o doente acerca dos medicamentos, produtos homeopáticos, outros suplementos ou produtos fitoterapêuticos que se encontre a tomar. Feito este levantamento, é, então, capaz de escolher o produto que, em termos composicionais, melhor se adequa às necessidades do utente, tendo em conta o risco de potenciais interações com a medicação que fora, previamente, mencionada. Posteriormente, procede ao aconselhamento do produto escolhido, cedendo informações acerca do seu modo de administração, posologia, duração do tratamento, precauções de utilização e possíveis reações adversas. O profissional de saúde deve, também, incutir a importância de notificar à Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação (DSNA), da DGAV, reações adversas que surjam e que possam estar relacionadas com o consumo deste tipo de produtos (56).

No ato da dispensa de suplementos alimentares, o farmacêutico deve acrescentar que os efeitos proporcionados por estes não são imediatos, sendo, portanto, necessário aguardar entre semanas a meses, até que se comece a atingir os efeitos pretendidos. Para além disto, é relevante salientar que a toma de suplementos alimentares não substitui a dieta normal, pelo que é fundamental que o utente mantenha uma alimentação completa e equilibrada, ao longo de todo o tratamento.

### **8.5. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) e Produtos de Uso Veterinário (PUV)**

Segundo o Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, um 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” (15).

Quanto à dispensa, os MUV podem ser classificados em medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária, medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária e medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários (15). Os medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária só podem ser dispensados na FC, mediante apresentação da prescrição do médico veterinário (15); no entanto, este tipo de medicamentos não é abrangido por qualquer regime de comparticipação.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro, um PUV é uma substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, com indicação para: a promoção do bem-estar e estado higiossanitário, auxiliando o tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico; o diagnóstico médico-veterinário; e o ambiente que rodeia os animais, nomeadamente, as suas instalações (57).

Todos os MUV e PUV são regulamentados pela DGAV. A DGAV incumbe-se de todo o circuito destes produtos, definindo as políticas a que obedece a AIM, o fabrico, a importação, a exportação, a distribuição, a comercialização, a farmacovigilância, a publicidade, a rotulagem e a utilização de medicamentos veterinários. Particularmente ao nível da rotulagem, estes produtos destacam-se pelo facto de poderem conter as seguintes menções impressas: “USO VETERINÁRIO”, em fundo verde, e “USO EXTERNO”, em fundo vermelho, caso se aplique (15).

No ato de dispensa, é importante que o farmacêutico questione o utente acerca da espécie animal para a qual a medicação se destina, o respetivo peso e idade, dado que as doses de determinados medicamentos dependem destes fatores. Tendo isto em conta, o farmacêutico deve aconselhar o melhor produto e elucidar o utente sobre o modo de administração/aplicação do mesmo, modo de conservação e cuidados a ter, uma vez que alguns produtos podem demonstrar-se bastante tóxicos, se utilizados indevidamente. Num caso específico de dispensa de um desparasitante interno para um animal de companhia, é necessário aconselhar, também, um desparasitante interno de uso humano para todo o

agregado familiar e incentivar medidas profiláticas que previnam uma possível transmissão parasitária: higienização regular do animal e da casa; lavagem correta das mãos com água e sabão, principalmente antes de manipular alimentos e após realização das necessidades fisiológicas; lavagem adequada de frutas e legumes crus antes da sua ingestão, entre outras. O farmacêutico deve, ainda, lembrar o utente da importância de realizar, igualmente, a desparasitação externa do animal, assim como de cumprir o seu esquema vacinal e de o levar às consultas veterinárias de rotina. Por último, o profissional pode, também, efetuar referências ao médico veterinário, quando se depare com determinados quadros clínicos que assim o justifiquem.

Na FS, os medicamentos e produtos veterinários mais procurados destinam-se, geralmente, a animais de estimação, como cães e gatos, tendo-se entre estes: desparasitantes externos (FRONTLINE®, Scalibor® e Advantix®), desparasitantes internos (Strongid® e Drontal®), antibióticos (Terramicina® Nebulizador) e contraceptivos (Megecat®, Piludog® e Pilucat®).

### **8.6. Medicamentos homeopáticos**

Os medicamentos homeopáticos são obtidos a partir de substâncias designadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, segundo um processo de fabrico que se encontra especificado na farmacopeia europeia ou em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado-Membro (9). Estas substâncias que constituem este tipo de medicamentos têm origem vegetal, animal ou mineral/química (58). A partir de quantidades mínimas destas substâncias ativas naturais, são realizadas diluições e dinamizações sucessivas, até obtenção do medicamento homeopático pretendido (9,58).

São várias as formas farmacêuticas sob as quais estes medicamentos podem ser apresentados, tendo-se comprimidos, grânulos, xaropes, gotas, pomadas (58), etc.

Na FS, dispõe-se de alguns medicamentos de carácter homeopático, como Coryzalia®, utilizado no tratamento de constipações e rinites alérgicas; Stodal® Xarope, uma fórmula adaptada com uso no alívio da tosse seca e produtiva; e Homeogene® 9, utilizado em situações de laringite, dor de garganta e rouquidão.

### **8.7. Dispositivos médicos**

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, entende-se que um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, (...) cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres

humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção” (59).

O conceito de dispositivo médico é complexo, cruzando fronteira com variadas categorias de produtos. Assim sendo, a demarcação da fronteira é definida de acordo com a finalidade prevista pelo fabricante para o produto em causa e o mecanismo de ação através do qual esse mesmo produto exerce a principal função pretendida no corpo humano (60).

Para a colocação no mercado e livre circulação dos dispositivos médicos, é exigido que estes ostentem a marcação CE, como garantia de que se apresentam em conformidade com os requisitos de segurança e desempenho que lhes são impostos por lei (59).

Os dispositivos médicos dividem-se em quatro classes: classe I (baixo risco), classe IIa (baixo médio risco), classe IIb (alto médio risco) e classe III (alto risco) (61). Esta classificação tem por base a invasibilidade no corpo humano, a anatomia afetada pela utilização do dispositivo, a duração do contacto deste com o corpo humano (temporário, curto prazo ou longo prazo) e os potenciais riscos inerentes à concepção técnica e ao fabrico do dispositivo (62). Assim, como exemplos de dispositivos médicos de classe I, tem-se ligaduras, sacos coletores de urina e meias de compressão (61). Na classe IIa integram-se luvas cirúrgicas, agulhas de seringa, pensos de gaze não impregnados com medicamentos e compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas; por sua vez, na classe IIb, consideram-se, a título de exemplo, canetas de insulina e material de penso para feridas ulceradas extensas e crónicas (61). Por último, na classe III, incluem-se preservativos com espermicida, dispositivos intrauterinos que não libertem progestagénios, entre outros (61).

Além das classes anteriores, existe uma outra classe mais específica que abrange dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*. Aqui, listam-se produtos como equipamento para medição de glicémia, testes de gravidez e frascos para colheita de urina (61).

De salientar que os dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência ou retenção urinária são comparticipados a 100% do seu PVP, sendo impreterível a apresentação de uma prescrição médica emitida pelo SNS, para se poder beneficiar desta comparticipação (32).

Durante o período de estágio, tive oportunidade de dispensar alguns produtos de saúde deste carácter, tendo o cuidado de aconselhar acerca do seu correto modo de utilização, especialmente no que concerne aos dispositivos de ortopedia e flebologia, tais como, meias

de compressão, pulsos e joelheiras elásticas. Neste contexto, escolhia o produto que melhor se adequava ao utente, em termos de tamanho e compressão, de modo a promover a sua eficácia e por forma a não comprometer a circulação sanguínea ou o movimento dos membros em questão.

## **9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia**

Diariamente, os utentes deslocam-se à FS para realizar o aviamento de medicação, mas não só. Cada vez mais se denota a preocupação do utente com a sua saúde e bem-estar, procurando por serviços que contribuam para uma melhoria da sua qualidade de vida. Assim, a FS folga em disponibilizar ao utente os seguintes cuidados de saúde: determinação de parâmetros antropométricos, de parâmetros fisiológicos, de parâmetros bioquímicos, administração de vacinas e injetáveis, serviço de PIM e serviços de consulta de nutrição, de avaliação capilar, de dermofarmácia e de podologia.

### **9.1. Determinação de parâmetros antropométricos**

#### **9.1.1. Peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC)**

Na área de atendimento da FS, existe uma balança eletrónica ao dispor dos utentes que permite determinar parâmetros antropométricos, especificamente, o peso, a altura e o IMC.

O IMC é um indicador utilizado, internacionalmente, para avaliar se determinado indivíduo se encontra ou não com um peso adequado à sua altura, podendo revelar estados de pré-obesidade, obesidade, ou, ainda, de magreza. É calculado dividindo o peso (em kg) pela altura (em m) ao quadrado.

O utente pode fazer uso da balança, de forma autónoma, ou recorrendo à ajuda de um farmacêutico. No acompanhamento do utente na medição dos diferentes parâmetros, solicita-se que este se posicione na balança com o peso igualmente distribuído pelos dois pés, o corpo ereto e imóvel, mantendo o olhar em frente e os braços estendidos ao longo do tronco. Após algum tempo, o aparelho emite um talão com os valores do peso, da altura e do IMC e, também, com os valores de referência deste último parâmetro. Neste momento, é conveniente que o farmacêutico auxilie o utente na interpretação dos mesmos, explicando que é necessário comparar o valor de IMC obtido com os valores recomendados e que se encontram apresentados no talão. Segundo a OMS, os valores de referência do IMC e as respetivas classificações são os constantes da Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de referência do IMC para adultos (63)

<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Magreza severa	< 16,00
Magreza média	16,00 - 16,99
Magreza moderada	17,00 - 18,49
Normal	18,50 - 24,99
Pré-obesidade	25,00 - 29,99
Obesidade de grau I	30,00 - 34,99
Obesidade de grau II	35,00 - 39,99
Obesidade de grau III	≥ 40,00

Em casos em que o valor de IMC obtido se desvie da normalidade, é fundamental que se façam sempre presentes os aconselhamentos em relação a medidas não farmacológicas que visem um estilo de vida saudável e que, conseqüentemente, previnam doenças crônicas, como é o caso da obesidade. Deste modo, recomendam-se estratégias como: estabelecer horários fixos para as refeições diárias; não se privar de nenhuma das três principais refeições do dia (pequeno-almoço, almoço e jantar); preferir alimentos naturais (p. ex.: frutas, legumes) a alimentos processados (p. ex.: bolachas); aumentar a ingestão de água e praticar exercício físico, de forma regular.

## **9.2. Determinação de parâmetros fisiológicos**

### **9.2.1. Pressão Arterial (PA)**

A FS é muito procurada pelo serviço de medição da PA. Para este efeito, existe, na área de atendimento ao público, um tensiômetro de braço automático, tendo-se, também, outro aparelho destes no gabinete reservado à determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos. Ambos os dispositivos permitem a medição da Pressão Arterial Sistólica (PAS), da Pressão Arterial Diastólica (PAD), assim como da frequência cardíaca, ou seja, do número de batimentos cardíacos por minuto.

Antes da medição propriamente dita, deve perguntar-se ao utente se este é hipertenso e, no caso de o ser, se faz corretamente a medicação anti-hipertensora e se constata que, com a toma desta, os valores de PA encontram-se, geralmente, controlados. Além disso, há que averiguar alguns fatores que possam interferir com o resultado a obter, devendo questionar-se se ingeriu estimulantes, como café, ou se fumou na última hora; se praticou exercício físico ou algum esforço intenso; ou, ainda, se se encontra de bexiga cheia. Quando reunidos todos os requisitos apropriados, solicita-se ao utente que se sente e descansa durante, pelo menos, 5 min. Em seguida, enquanto se coloca a braçadeira no membro superior, pede-se que se mantenha sentado, com as costas direitas, e sem cruzar as pernas, e que não se mova

ou fale, no decorrer da medição. Após alguns instantes, os valores de PAS, PAD e frequência cardíaca são mostrados no visor do aparelho, sendo anotados num cartão de registo de parâmetros, juntamente com a respetiva data da medição, o que possibilita um fácil acompanhamento destes parâmetros ao longo tempo. Os valores são avaliados pelo farmacêutico, de acordo com os valores de referência da PA exibidos na Tabela 3, e, só então, transmitidos ao utente.

Tabela 3 - Valores de referência da PA para adultos (64)

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120 – 129	e/ou	80 – 84
Normal alta	130 – 139		85 – 89
Hipertensão grau I	140 – 159		90 – 99
Hipertensão grau II	160 – 179		100 – 109
Hipertensão grau III	≥ 180		≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90

Finalmente, complementa-se este serviço com o aconselhamento de medidas não farmacológicas. No caso de doentes que já se encontrem a fazer tratamento farmacológico anti-hipertensor, é também importante reforçar que devem continuar a realizá-lo, adequadamente, e ir supervisionando a sua condição com automedicações regulares em casa. Já em situações em que os utentes apresentem valores ligeiramente elevados ou até mesmo sugestivos de hipertensão arterial, ou seja, valores de PAS ≥ 140 mmHg e/ou de PAD ≥ 90 mmHg, recomenda-se que repitam a medição nos dias posteriores, uma vez que uma única medição não é suficiente para o diagnóstico de hipertensão arterial, podendo tratar-se apenas de uma situação pontual. Em todo o caso, se os valores continuarem persistentemente elevados, encaminha-se, prontamente, o utente ao médico.

### 9.3. Determinação de parâmetros bioquímicos

A determinação de parâmetros bioquímicos tem lugar no gabinete de atendimento personalizado da FS. Este tipo de serviços tem um papel fulcral na deteção de situações clínicas que exijam, eventualmente, um tratamento farmacológico. Por outro lado, permite avaliar a eficácia do tratamento farmacológico para utentes que já se encontrem a realizá-lo.

### 9.3.1. Glicémia capilar

O teste rápido da glicémia capilar é utilizado para despiste da diabetes *mellitus*, em fase precoce, dado que esta doença, inicialmente, é silenciosa, manifestando sintomas graves somente num estado já avançado. Desta forma, evitam-se complicações como a perda de visão ou cegueira, doenças cardiovasculares, insuficiência renal ou, até mesmo, a morte. Em compensação, este teste permite, também, um controlo dos valores de glicose no sangue de utentes que se encontrem a fazer antidiabéticos, o que possibilita tirar conclusões acerca da eficácia da terapêutica instituída (65).

Primeiramente, é questionado ao utente se este está em jejum ou se ingeriu alimentos, isto porque os valores da glicémia diferem de uma situação para a outra, sendo que a medição mais próxima dos valores reais é obtida, após jejum de 8 a 12 h, ou, quando isto não é possível, 2 h após as refeições. Em seguida, verificado todo o material necessário a este procedimento, escolhe-se um dedo com boa irrigação sanguínea. Caso se denote que o utente apresenta má circulação, pode fazer-se uma suave massagem no dedo. Neste seguimento, coloca-se luvas descartáveis e procede-se à desinfeção do dedo com algodão embebido em álcool a 70%, deixando-se secar bem. Faz-se a punção com a lanceta no bordo lateral do dedo e recolhe-se uma gota de sangue para a tira de teste, previamente inserida no aparelho medidor de glicose, o glucómetro digital, que se encontra já calibrado. Enquanto se aguarda pelo resultado, comprime-se o local onde se efetuou a punção com algodão, de forma a limpar qualquer sangue remanescente. Assim que o valor obtido é exibido no visor do aparelho, faz-se o seu registo com a respetiva hora de medição, no cartão do utente. A interpretação deste valor é realizada pelo farmacêutico, com base nos valores de referência de glicémia, em jejum, e, pós-prandial (Tabela 4). Finalizado este procedimento, descarta-se os materiais utilizados, de acordo com a sua natureza (resíduos comuns, biológicos ou cortantes), para os contentores apropriados.

Tabela 4 - Valores de referência da glicémia, em jejum, e, em pós-prandial de 2 h (66,67)

Classificação	Jejum (mg/dL)	Pós-prandial de 2 h (mg/dL)
Hipoglicémia	< 70	< 70
Normal	70 – 100	70 – 140
Hiperglicémia	110 – 126	140 – 200
Diabetes	≥ 126	≥ 200

Concordantemente com os valores de glicémia apresentados, transmite-se um aconselhamento direcionado à situação específica do utente. Deste modo, para valores de glicémia acima dos valores de referência considerados normais, salienta-se a importância do utente: ter um regime alimentar saudável, evitando, particularmente, a ingestão de

alimentos com alto índice glicêmico; suspender hábitos perniciosos para a saúde, de que é exemplo o consumo de bebidas alcoólicas; praticar atividade física; cumprir a terapêutica farmacológica, para o caso de o utente já ter um diagnóstico de diabetes e, também, realizar medições periódicas da glicemia, o que é especialmente importante, neste último caso, se detiver a doença. Em episódios de valores muito baixos ou muito elevados, encaminha-se, prontamente, o utente ao médico.

### **9.3.2. Colesterol total e triglicéridos**

É recomendado analisar o perfil lipídico, uma vez que as dislipidemias são um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como angina, trombose venosa e enfarte agudo do miocárdio.

De igual forma que para a determinação da glicemia capilar, as determinações do colesterol total e dos triglicéridos são efetuadas mediante punção capilar no dedo do doente, diferindo nas tiras de teste e no aparelho de medição utilizado que, neste caso, é o Reflotron® Plus (Anexo 6). Portanto, o procedimento a executar é o mesmo que o anterior até à etapa da punção, recolhendo-se, numa fase seguinte, o sangue para um capilar que contém heparina, um anticoagulante. Depois, coloca-se a amostra de sangue diretamente do capilar para uma tira de teste reativa ao parâmetro a analisar. Posteriormente, insere-se a tira de teste no equipamento e o resultado é apresentado no seu visor e impresso, ao fim de 2 ou 3 min. É importante mencionar que o Reflotron® Plus é um dispositivo de diagnóstico *in vitro* idealizado para a determinação quantitativa de parâmetros, recorrendo a tiras de teste magnéticas e específicas para cada um destes (68). O seu modo de funcionamento assenta no princípio da fotometria de refletância, assegurando resultados rápidos e fiáveis (68). Adicionalmente, apresenta a vantagem de não necessitar de calibração (68), tendo apenas de ser limpo, periodicamente, com álcool a 70%, o que, na FS, é realizado semanalmente. Após a limpeza, é verificado o sistema ótico do aparelho (68), utilizando-se tiras de teste próprias para este efeito, sendo estes valores apontados e guardados num dossiê para arquivo.

Para se obter resultados mais confiáveis, estas medições devem ser efetuadas após um período de jejum de 12 h. Uma vez obtidos os valores do colesterol total e dos triglicéridos, o farmacêutico procede à interpretação dos mesmos, segundo os valores de referência da Tabela 5, e, por fim, divulga-os ao utente e aponta-os no seu cartão.

Tabela 5 - Valores de referência do colesterol total e dos triglicéridos (69)

Parâmetro bioquímico do perfil lipídico	Valor de referência (mg/dL)
Colesterol total	< 190
Triglicéridos	< 150

Dependendo da avaliação dos valores dos diferentes parâmetros, facultase o devido aconselhamento de medidas farmacológicas e de hábitos de vida saudáveis. Em circunstâncias em que o colesterol se revele ligeiramente elevado, pode indicar-se ao utente um suplemento alimentar à base de arroz vermelho, com o objetivo de manter-se os níveis normais de colesterol no sangue, sem necessidade de introduzir-se uma terapêutica com antilipídicos. No caso de os valores de triglicéridos apresentarem-se altos, aconselha-se a redução do consumo de carboidratos simples, que são ricos em açúcar e farinhas brancas, como também, a evicção do consumo de álcool e de bebidas calóricas. Em contrapartida, estimula-se o consumo de alimentos ricos em fibras ou em gorduras boas. Além disto, é crucial que o farmacêutico promova a adesão à terapêutica para os utentes que se encontrem a fazer tratamento farmacológico, assim como, incentive a medições assíduas dos parâmetros envolvidos. Sempre que se demonstre necessário, encaminha-se o utente ao médico.

### 9.3.3. Ácido úrico e creatinina

Na FS, tanto as medições dos níveis de ácido úrico, como as dos níveis de creatinina, são realizadas, ocasionalmente, através de amostras de sangue e, igualmente, com recurso ao Reflotron® Plus. Ambas as determinações são realizadas como descrito, anteriormente, para o colesterol total e triglicéridos.

O ácido úrico é uma substância química que se forma no organismo como resultado da digestão das proteínas que, por sua vez, se decompõem noutras substâncias denominadas purinas (70,71). As purinas estão naturalmente presentes no DNA humano, sendo também encontradas em alguns alimentos e bebidas (71). No entanto, quando o corpo produz grandes quantidades de ácido úrico ou, quando este não é suficientemente eliminado na urina, tende a acumular-se sob a forma de cristais, essencialmente, nas articulações, dando origem a um tipo de artrite extremamente dolorosa, a artrite gotosa, também denominada vulgarmente de gota (70). De forma a se precaver esta doença excruciante, os níveis de ácido úrico no sangue devem ser, periodicamente, monitorizados, evitando-se quadros de hiperuricemia. Para se obterem resultados mais rigorosos, é indicado que se realize este teste bioquímico, após um jejum de 4 h (71). Os valores de referência do ácido úrico no sangue são os exibidos na Tabela 6.

Tabela 6 - Valores de referência do ácido úrico no sangue (70)

Parâmetro bioquímico	Valor de referência (mg/dL)	
	Homem	Mulher
Ácido úrico	3,4 – 7,0	2,4 – 6,0

Quando os valores de ácido úrico se mostram elevados, tem-se o cuidado, como profissional de saúde, de aconselhar a evicção da ingestão de bebidas alcoólicas e a redução do consumo de alimentos com alto teor de purinas, nomeadamente, carnes vermelhas, frutas muito maduras e marisco. Deve-se, pois, incentivar a preferência por alimentos orgânicos em detrimento dos industrializados e a ingestão adequada de água.

Relativamente à creatinina, esta é uma substância que é produzida pelos músculos e transportada pela corrente sanguínea até aos rins, onde é eliminada (72). Deste modo, níveis elevados de creatinina no sangue podem sugerir alguma alteração da função renal (72), pelo que a determinação desta proteína no sangue revela-se pertinente. Os valores de creatinina podem variar segundo o género da pessoa em questão, evidenciando-se, normalmente, valores mais altos para os homens (72), como se pode concluir por análise da Tabela 7. Pode fazer-se esta dedução, partindo do pressuposto de que os homens apresentam músculos mais desenvolvidos comparativamente às mulheres, sendo, então, produzida mais creatinina nos primeiros, uma vez que a quantidade de massa muscular existente é, também, maior (72).

Tabela 7 - Valores de referência da creatinina no sangue (72)

Parâmetro bioquímico	Valor de referência (mg/dL)	
	Homem	Mulher
Creatinina	0,70 – 1,30	0,60 – 1,20

Na presença de um aumento significativo destes valores, o farmacêutico deve tentar apurar a causa dos mesmos: se se trata de um possível problema renal ou se simplesmente está perante um atleta que pratique intensa atividade física, não estando este aumento obrigatoriamente relacionado com um mau funcionamento dos rins. Em caso de dúvida, encaminha-se o doente ao médico.

#### 9.3.4. Razão Normalizada Internacional (RNI)

Os utentes que fazem terapêutica anticoagulante oral, como, por exemplo, Varfine® (varfarina), devem realizar análises ao sangue a cada 4-6 semanas, para que se possa medir o grau de coagulação do sangue e, assim, poder determinar-se se a dose diária da medicação definida pelo médico se encontra ajustada ao doente e dentro do intervalo terapêutico considerado seguro para o mesmo (73). É, neste sentido, que a FS oferece o serviço de teste

de RNI, de modo a contribuir, adicionalmente, para um controlo periódico da capacidade de coagulação do sangue, evitando-se o risco de complicações, como trombozes e hemorragias graves.

A RNI é uma unidade de medição do tempo de protrombina, ou seja, da velocidade de coagulação sanguínea. Este teste é usado como uma ferramenta de padronização de resultados a nível mundial, o que minimiza variações interlaboratoriais (74).

O CoaguChek® XS é o aparelho utilizado na FS que, tendo por base a deteção eletroquímica do tempo de protrombina (75), possibilita a determinação do valor de RNI, de forma rápida e eficaz. Para isso, basta apenas obter-se uma gota de sangue, mediante punção capilar do dedo do utente. Depois, o sangue recolhido é colocado na tira de teste preliminarmente colocada no aparelho. Finalmente, aguarda-se cerca de 1 min, até o resultado aparecer no visor, para, então, efetuar-se a sua interpretação e a comunicação do mesmo ao utente. O valor de referência de RNI de uma pessoa saudável deve estar entre 0,8 e 1,0; por outro lado, na circunstância de um doente estar a tomar anticoagulantes orais, o valor de RNI demonstra-se mais elevado, situando-se, de um modo geral, entre 2,0 e 3,0, o que significa que o sangue demora mais tempo a estancar, no caso de uma possível hemorragia (74) (Tabela 8). Se os valores estiverem desajustados, recomenda-se que o utente se dirija ao médico.

Tabela 8 - Valores de referência de RNI (74)

Parâmetro bioquímico	Valor de referência	
	RNI	Normal
	0,8 – 1,0	2,0 – 3,0

### 9.3.5. Antigénio Específico da Próstata (PSA)

Na FS, o exame ao PSA, uma enzima produzida pelas células da próstata (76), é de carácter qualitativo. Assim sendo, este teste apenas tem capacidade para detetar a presença ou a ausência de PSA, em amostras de sangue, atingindo-se uma sensibilidade analítica de 2,5 ng/mL. Com recurso ao Reflotron® Plus, executa-se um procedimento semelhante ao realizado para o teste ao colesterol total ou aos triglicéridos.

Um resultado positivo para a presença de PSA pode indicar a possibilidade de alterações ao nível da próstata, tais como, prostatite, hipertrofia benigna da próstata e, em situações mais graves, cancro da próstata. Importante indicar que este teste é requerido para homens a partir dos 45 anos, contribuindo como indicador do estado de saúde deste órgão (76).

#### **9.4. Administração de vacinas e injetáveis**

A administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação pode ser realizada na FS, todos os dias, por uma enfermeira específica e exclusivamente contratada para este efeito, o que está de acordo com a Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro (77). O serviço de administração de vacinas pode, ainda, ser efetuado por farmacêuticos com habilitação para tal, isto é, com uma formação específica que é reconhecida pela OF (77,78).

Segundo a Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro, a farmácia deve possuir instalações apropriadas para esta finalidade, nomeadamente, um gabinete de atendimento personalizado. Todos os equipamentos e materiais necessários à administração de injetáveis e vacinas devem encontrar-se neste gabinete, bem como a farmácia deve dispor de meios de tratamento necessários, no caso de ocorrer alguma reação anafilática a uma administração, de forma a poder assegurar o suporte básico de vida. Entre estes materiais destaco a caneta de adrenalina e o debitómetro de oxigénio (78).

O farmacêutico ou outro profissional qualificado para esta função deve, primeiramente, explicar, de forma clara, o procedimento que irá realizar. Para além disto, deve questionar o utente se é a primeira vez que lhe é administrado este tipo de injetável ou vacina e inquirir acerca de possíveis alergias a algum componente, reações adversas ou, até mesmo, reações anafiláticas que possam ter ocorrido, subsequentemente, a administrações anteriores. Esta conduta tem por objetivo o despiste de como o utente poderá reagir à administração mais recente. Relativamente a uma determinada administração, o farmacêutico executa o registo dos seguintes dados: nome do utente, data de nascimento do mesmo, nome do medicamento injetável ou da vacina, lote e via de administração deste(a) e identificação do profissional que o(a) administrou (78).

No decorrer do estágio, não assisti à administração de vacinas ou de injetáveis a utentes.

#### **9.5. Serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**

Todas as sextas-feiras, na FS, é realizado o serviço de PIM pela enfermeira. A preparação desta medicação destina-se a uma instituição, designadamente, a um lar de idosos.

A PIM é dirigida, sobretudo, a doentes polimedicados e/ou doentes idosos que apresentam dificuldades na realização da sua terapêutica farmacológica. Desta forma, este serviço permite uma melhoria da adesão à terapêutica (79), por parte destes doentes, e, consequentemente, uma redução dos erros relacionados com a toma da medicação.

A instituição em causa é responsável por fornecer à farmácia toda a medicação de cada utente abrangido por este serviço. Para o esclarecimento de qualquer informação adicional acerca do doente ou da terapêutica que efetua, a farmácia entra em contacto com os cuidadores, dessa instituição, que estão encarregues do doente.

Pode efetuar-se a PIM para cada semana, para cada 15 dias ou para cada mês. Porém, este período de 4 semanas/1 mês não deve ser ultrapassado, uma vez que, fora deste intervalo de tempo, não é garantida a estabilidade físico-química dos medicamentos. A retirada dos medicamentos do respetivo acondicionamento primário e, por vezes, o seu fracionamento para determinadas tomas, originam este rápido declínio da estabilidade e segurança dos mesmos. Além do mais, este tipo de preparação é somente empregue a formas farmacêuticas sólidas, de uso oral, exatamente pela mesma razão de se mostrarem mais estáveis.

A medicação é organizada num sistema de reacondicionamento do tipo *blister*, estando os *blisters* seccionados em linhas, que dizem respeito aos diferentes dias da semana, e em colunas, com os períodos do dia em que se devem realizar as tomas: jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar, deitar. No interior do *blister*, é colocado o nome dos medicamentos, dosagens, posologias e algum aconselhamento adicional respeitante às tomas. No exterior do sistema de reacondicionamento, consta o nome do doente, a identificação da farmácia e do profissional responsável pela PIM, data de início e de fim do período de toma.

A enfermeira executa a PIM no laboratório da FS. Preliminarmente à preparação, esta confirma as quantidades dos medicamentos e as respetivas validades. Posteriormente, dá início à desblisteragem dos medicamentos das suas embalagens originais e à colocação nos alvéolos dos primeiros medicamentos que o doente tem de tomar no dia, seguindo-se os restantes medicamentos, por ordem de horário de toma. No final deste processo, são verificados todos os *blisters* e, se em conformidade, procede-se à sua selagem. Posto isto, os sistemas de dispensa da medicação encontram-se prontos para recolha por parte dos cuidadores ou para entrega à instituição.

Com este serviço, o próprio doente, os cuidadores ou o farmacêutico conseguem monitorizar a terapêutica instituída.

## **9.6. Serviços de consulta de nutrição, avaliação capilar, dermatocósmética e podologia**

A FS possibilita a prestação de alguns cuidados de saúde ao utente, mediante serviços de consulta realizados por profissionais especializados que se deslocam, periodicamente, à farmácia.

Um desses serviços é a consulta de nutrição. Este serviço é realizado por uma nutricionista, uma vez por semana. É indicado, essencialmente, para situações de reeducação alimentar e/ou acompanhamento alimentar de pessoas com perfis clínicos de baixo peso, excesso de peso, distúrbios alimentares, entre outros. É procurado, também, por mulheres grávidas.

O serviço de avaliação capilar é executado por técnicos especialistas de avaliação e cuidado capilar. Este tipo de consulta é direcionado para problemas de pouca densidade capilar; queda de cabelo, de pelo da barba ou da sobrancelha; excesso de oleosidade capilar, etc.

As conselheiras de dermatocósmética realizam uma avaliação do estado e do tipo de pele do utente, aconselhando produtos cosméticos disponíveis na farmácia que visam corrigir ou tratar possíveis problemas evidenciados na consulta.

O serviço de podologia é desempenhado por um podologista, sendo efetuado por marcação. O profissional analisa os pés do utente, procurando tratar complicações, como calosidades, verrugas plantares, unhas encravadas e onicomicoses.

Todos estes serviços são prestados no gabinete de atendimento personalizado da FS.

## **10. Preparação de medicamentos**

### **10.1. Medicamentos manipulados**

Em conformidade com o artigo 1.º, do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Ainda, nesta legislação, está estabelecido que uma fórmula magistral é todo “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e que um preparado oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” (8).

Atualmente, os medicamentos manipulados são cada vez menos preparados na FC, uma vez que se assiste à industrialização do medicamento. Por outro lado, é executada a preparação deste tipo de medicamentos, se não existir no mercado uma especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica desejada e apenas nas seguintes situações previstas: quando os medicamentos manipulados são destinados a aplicação cutânea, quando os medicamentos manipulados são preparados com vista à adequação de uma dose destinada ao uso pediátrico ou quando destinados a grupos de doentes com condições de administração ou de farmacocinética alteradas (8), adaptando-se, desta forma, ao perfil fisiopatológico do doente.

No caso de uma prescrição eletrónica materializada ou manual, estes medicamentos são prescritos isoladamente, isto é, essa mesma receita médica não pode conter outro tipo de medicamentos/produtos (31). Concretamente, uma prescrição eletrónica materializada, deve identificar que é do tipo MM - receita de medicamentos manipulados, enquanto uma linha de prescrição desmaterializada deve identificar que é do tipo LMM - linha de prescrição de medicamentos manipulados (31). Além disso, consta exclusivamente um medicamento manipulado por cada linha de prescrição (31). Nestas receitas médicas, inclui-se a referência “manipulado” e/ou a sigla “F.S.A.” (Faça Segundo a Arte).

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico deve garantir a segurança do medicamento, no que respeita às dosagens das substâncias ativas e às incompatibilidades e interações que possam condicionar a ação do medicamento ou a segurança do doente. Adicionalmente, deve assegurar que a área de trabalho se encontra limpa, que são respeitadas as condições ambientais adequadas à natureza do medicamento a preparar, que tem todas as matérias-primas corretamente rotuladas e dentro do prazo de validade e, ainda, que os equipamentos necessários à preparação se encontram funcionais e em bom estado de limpeza. Deve, também, verificar se estão disponíveis todos os documentos indispensáveis à preparação e os materiais de embalagem reservados ao acondicionamento do manipulado (80).

Inicia-se o procedimento de preparação com as pesagens e medições de volumes das matérias-primas, preenchendo-se a ficha de preparação do manipulado com estes dados e com os passos realizados (80). Uma vez obtido o produto final, procede-se à realização de ensaios de verificação, nomeadamente, a verificação das características organoléticas do mesmo, para se assegurar a boa qualidade final do medicamento manipulado (80). O produto semiacabado deve encontrar-se de acordo com a monografia da FP, devendo ser executada uma verificação final da massa ou do volume de medicamento a dispensar que tem de estar concordante com o estipulado pelo médico na receita (80). Os resultados destas

verificações são registados na ficha de preparação do medicamento manipulado (80). Posteriormente, acondiciona-se o medicamento em embalagens primárias que, obrigatoriamente, respeitem as condições de conservação do medicamento em causa (estanquicidade e proteção da luz) (80). No final, rotula-se o medicamento com toda a informação de caráter indispensável ao doente, particularmente (80):

- Identificação da farmácia e do farmacêutico DT;
- Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Instruções especiais e, eventualmente, indispensáveis para a utilização do medicamento;
- Via de administração;
- Posologia;
- Prazo de utilização do medicamento preparado;
- Condições de conservação do medicamento preparado.

A qualidade da preparação do medicamento manipulado é assegurada pelo cumprimento das BPF e das Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados (2). Para além disso, todos os procedimentos de preparação, anteriormente descritos, são efetuados pelo farmacêutico ou, constantemente, supervisionados e conferidos por este, de modo a garantir que estão a ser cumpridos corretamente e que, assim, se alcança o rigor exigido ao produto final (80).

O PVP destes medicamentos é calculado tendo em conta o valor das matérias-primas, o valor dos honorários da preparação e o valor dos materiais de embalagem (98). No que concerne ao valor das matérias-primas, o mesmo é determinado pelo valor de aquisição multiplicado por um dos seguintes fatores, de acordo com a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas (81):

- Quilograma: 1,3;
- Hectograma: 1,6;
- Decagrama: 1,9;
- Grama: 2,2;
- Decigrama: 2,5;
- Centigramas: 2,8.

Para o cálculo do valor dos honorários, é necessário ter um fator (F), cujo valor é atualizado a cada ano (81). Os honorários são calculados consoante a forma farmacêutica do produto acabado e a quantidade preparada, multiplicando-se pelo fator (81). O valor relativo aos materiais de embalagem é determinado com base no valor de aquisição dos mesmos multiplicado pelo fator 1,2 (81). Em suma, o PVP dos medicamentos manipulados é o resultado que se obtém com a subseqüente fórmula (81):

$$\text{PVP} = (\text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos honorários} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3 + \text{Valor do IVA}$$

Os cálculos são devidamente registados na ficha referente ao cálculo do PVP, sendo esta ficha arquivada com a respetiva ficha de preparação, no laboratório da FS.

Os medicamentos manipulados que são objeto de comparticipação em 30% do seu preço são os constantes do anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. Para se poder usufruir da comparticipação do SNS, é essencial que na prescrição médica seja(m) indicada(s) a(s) substância(s) ativa(s) do medicamento manipulado, a(s) concentração(ões), o(s) excipiente(s) e a forma farmacêutica (82).

No momento da dispensa, reforça-se ao utente a informação inscrita no rótulo, principalmente, as condições de conservação e o prazo de validade, dado que estas indicações são, geralmente, específicas para este tipo de medicamentos.

Ao longo do estágio, tive oportunidade de realizar a preparação de dois medicamentos manipulados, sob supervisão farmacêutica, bem como preencher as respetivas fichas de preparação dos mesmos: um dos manipulados foi uma solução de álcool boricado a 70% saturado (Anexo 7), para uso tópico, no ouvido, e outro deles foi uma pomada de vaselina salicilada a 2% (Anexo 8), também para uso tópico, no local afetado. Surgiu, ainda, a possibilidade de auxiliar na rotulagem e no cálculo do PVP de ambos.

## **10.2. Preparações extemporâneas**

Alguns medicamentos pouco estáveis apresentam-se sob a forma de pó, por forma a aumentar a sua estabilidade. Por esta razão, são reconstituídos com água purificada apenas no ato da dispensa. De um modo geral, posso afirmar que, no decorrer do meu estágio, as preparações extemporâneas que realizei eram de antibióticos de uso pediátrico.

Num primeiro passo da reconstituição, agita-se bem o frasco para soltar quaisquer partículas de pó que estejam agregadas às paredes ou ao fundo deste. Depois, adiciona-se, aos poucos, água purificada e agita-se, fortemente, o frasco entre as adições. Antes de se

atingir o traço existente no frasco do medicamento que indica o volume a perfazer, deve agitar-se o mesmo, novamente, e, vigorosamente, de modo a evitar a formação de depósitos de pó. Assim que não se denotar nenhum depósito com o frasco posicionado em contraluz, completa-se até ao traço com uma última fração de água e agita-se de novo, para obter uma suspensão homogénea.

Ao balcão de atendimento, transmite-se ao utente a posologia a realizar e a importância de agitar a preparação antes de cada utilização, bem como o modo de conservação da mesma - conservar no frio, e o seu prazo de validade após a reconstituição - normalmente, entre 7 a 14 dias.

## **11. Receituário e faturação**

Ao final de cada mês, a farmácia faz a conferência e o fecho do receituário, para que possa ser reembolsada na percentagem de comparticipação dos medicamentos pelas diferentes entidades comparticipadoras.

Aquando da dispensa de medicação comparticipada, o programa Sifarma atribui, automaticamente, o número de lote e o número de série da receita, no verso da mesma, de acordo com o organismo do qual o utente é beneficiário.

Na FS, as receitas manuais e as receitas eletrónicas desmaterializadas são verificadas, no final de cada atendimento, pelo profissional responsável pelo mesmo e, posteriormente, colocadas numa prateleira, na divisória correspondente ao organismo ou plano de comparticipação em questão. No caso específico das receitas manuais, é necessário conferir os seguintes parâmetros:

- Identificação do utente;
- Número de beneficiário ou número do SNS do utente;
- Identificação do regime de comparticipação;
- Entidade financeira responsável;
- Vinheta do médico prescritor e do local de prescrição, se aplicável;
- DCI/nome comercial, forma farmacêutica, dosagem, embalagem (número e dimensão) e posologia, que devem corresponder ao prescrito pelo médico;
- Validade da receita;
- Data da prescrição;
- Assinatura do médico prescritor;
- Número do lote em que a receita se insere;

- Data da dispensa;
- Assinatura do farmacêutico que realizou a dispensa e do utente, no verso da receita;
- Carimbo da farmácia;
- Ausência de rasuras em toda a receita.

Relativamente às receitas eletrónicas materializadas, confere-se somente a data da prescrição, a assinatura do médico prescriptor, a data da dispensa, a assinatura do farmacêutico e do utente e o carimbo da farmácia.

Numa dupla verificação das mesmas receitas, procede-se à análise dos aspetos acima mencionados, com vista a detetar eventuais erros que possam ter passado despercebidos na primeira verificação. Feito isto, transfere-se as receitas para gavetas, separando-as por número de lote e organizando-as, dentro de um dado lote, por ordem crescente do número de série da receita.

Cada lote é constituído por 30 receitas de um mesmo organismo de participação. Uma vez que o lote se encontre completo, acede-se a “Gestão de Lotes por Faturar”, no Sifarma, e imprime-se um Verbetes de Identificação de Lote. Neste documento está a identificação da farmácia, mês e ano a que diz respeito, identificação do organismo, número de lote e de série, quantidade de receitas, valor total do lote respeitante ao PVP, valor total do lote pago pelos utentes e valor total de participação. Após assinatura do farmacêutico e carimbo da farmácia, o verbete é anexado ao correspondente lote de receitas. Para as receitas eletrónicas desmaterializadas, existe apenas um lote eletrónico que é fechado pelo Sifarma, aquando do término do mês, gerando-se, instantaneamente, uma nova sequência de lote.

O fecho do receituário é executado no último dia do mês, com o fecho dos lotes, sendo emitidos dois documentos: a relação resumo de lotes, a qual consiste num resumo da informação de todos os verbetes de lotes emitidos para cada organismo; e a faturação mensal de medicamentos, que possui o número e a data da fatura, o nome da farmácia, o seu código ANF e o seu número de identificação fiscal, o número total de receitas e de lotes, os valores totais do PVP, os valores totais pagos pelos utentes e o valor total a pagar pela entidade participadora. Este último documento é assinado pela DT da farmácia e carimbado.

Até ao dia 5 de cada mês, é enviado o receituário correspondente ao SNS e relativo ao mês anterior ao Centro de Conferência de Faturação (CCF), pelos Correios e Telecomunicações de Portugal (CTT). Esta documentação enviada inclui as receitas agrupadas por lotes, os respetivos verbetes de identificação de lote, a relação resumo de lotes, a fatura e a guia de

fatura. Em relação às receitas eletrônicas desmaterializadas, não é necessário enviar documentação física, pois toda a informação é enviada de forma automática para o CCF, pelo Sifarma 2000. Até ao dia 10 de cada mês, o receituário referente a outras entidades participadoras que não o SNS e, relativo ao mês precedente, é enviado à ANF. A ANF envia, por sua vez, os documentos às diferentes entidades. Para estes organismos de complementaridade, a documentação enviada é a mesma que para o SNS, no entanto, acrescenta-se os talões das receitas eletrônicas desmaterializadas. De referir que estes talões têm de estar assinados pelos utentes.

Tanto o CCF, como a ANF, fazem a verificação das receitas recebidas e, caso não exista nenhuma inconformidade, reembolsam a farmácia no valor das participações. Contudo, se detetado algum erro ou irregularidade, as receitas são devolvidas à farmácia para que esta efetue a correção e as reenvie no mês seguinte. Se a farmácia não conseguir proceder à retificação, não é reembolsada no valor das participações dessas receitas, tendo de assumir o prejuízo.

## **12. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)***

A COVID-19 é uma doença causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, muito conhecida pela sua forma abreviada, SARS-CoV-2. Esta doença propaga-se por contacto direto (< 2 m), através de gotículas respiratórias produzidas pela tosse, espirros ou fala de uma pessoa infetada, sendo estas gotículas inaladas ou projetadas para o nariz, boca ou olhos de pessoas próximas a esta; e indireto, por contacto das mãos com superfícies ou objetos contaminados com o vírus, contactando, de seguida, com o nariz, boca ou olhos. Manifesta-se através de sintomas frequentes, como febre ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), perda total do olfato (anosmia) ou parcial (hiposmia), ausência de paladar (ageusia), dificuldade respiratória, tosse, dores de cabeça e dores musculares (83).

### **12.1. Medidas adotadas e aconselhamento ao utente**

Desde que a OMS decretou pandemia do coronavírus, os estabelecimentos de saúde, de que são exemplo as FC, passaram por rápidas e profundas mudanças laborais, impondo exigentes desafios ao nível da saúde e segurança dos colaboradores. A FS não foi exceção, tendo tomado as devidas providências, adotando medidas de higiene e de proteção individual, tais como, a utilização obrigatória de máscara e/ou viseira por parte da equipa técnica, e a colocação de acrílicos e dispensadores de álcool gel nos balcões de atendimento, recorrendo-se a estes últimos para a desinfeção frequente das mãos. Além disto, preza-se pela desinfeção de todas as superfícies (por ex.: balcões de atendimento) e equipamentos

da farmácia (por ex.: teclados dos computadores e terminais de multibanco), depois de cada atendimento, e, ainda, pela distância de segurança entre os utentes.

Como agente de saúde pública, cabe ao farmacêutico ceder aconselhamento ao utente relativamente a medidas de prevenção e contenção de propagação da COVID-19. Para tal, deve informar e atualizar o utente acerca das recomendações de higiene e de segurança da Direção-Geral da Saúde (DGS), do INFARMED e das demais fontes de informação científica e de promoção da saúde, no que diz respeito, sobretudo:

- Ao uso de máscara, lembrando que se deve trocar a mesma, de acordo com o tempo de utilização recomendado pelos respetivos fabricantes, ou, quando se apresentar húmida (84);
- À frequente lavagem das mãos com água e sabão, atentando para a importância de realizar este procedimento durante cerca de 20 s (85);
- À utilização de uma Solução Antisséptica de Base Alcoólica (SABA) para desinfeção das mãos, quando não for possível a lavagem das mãos com água e sabão (86);
- À importância de os utentes permanecerem em casa, sempre que possível, em especial, os utentes que se inserem em grupos de risco (idosos, doentes crónicos e doentes imunocomprometidos) (87), de modo a evitar potenciais exposições destes ao vírus.

De referir que a SABA mencionada, anteriormente, deve ser, idealmente, uma solução de álcool a 70%, uma vez que esta concentração demonstra ser mais eficaz para a inativação do coronavírus (88). Para além disto, deve ser uma formulação de álcool gel, o que é mais indicado para a pele, dado que contém, na sua composição, agentes hidratantes e emolientes que protegem a pele (89). Assim, as formulações líquidas de álcool etílico não devem ser escolhidas, preferencialmente, para desinfeção das mãos, sendo reservadas para uso exclusivo em superfícies.

Todas as medidas adotadas e aconselhamento ao utente supracitados encontravam-se em vigor no momento do meu estágio, estando em conformidade com a fase epidemiológica que se vivia. Com a evolução do surto e com a disponibilização de novas evidências científicas, foram ocorrendo, naturalmente, constantes atualizações.

### **12.2. Limite nas margens de comercialização de equipamento de proteção individual, álcool e testes da COVID-19**

A atual situação causada pela COVID-19 justifica que a margem de lucro de dispositivos médicos e de equipamentos de proteção individual, como também, do álcool etílico, do gel

desinfetante de base alcoólica e dos testes rápidos à COVID-19, seja limitada ao máximo de 15%, assim como estipulado no despacho n.º 3803-A/2021, de 14 de abril (90). Estas alterações impostas por lei permitem equidade na aquisição, por parte da população, de equipamentos de proteção individual e de produtos de higiene, o que contribui para a diminuição do risco de contágios e de futuras contaminações.

### **12.3. Testagem à COVID-19**

Como medida de controlo da pandemia provocada pela COVID-19, a FS foi uma das várias farmácias espalhadas pelo país que se disponibilizou a realizar os TRAg à população, sendo que estes testes são, ainda, realizados no gabinete de atendimento personalizado mais distanciado da zona de atendimento, encontrando-se este adequadamente preparado para o efeito. Durante o estágio, foi-me explicado o correto procedimento de realização dos testes rápidos que se encontram disponíveis na farmácia, assim como a interpretação do resultado obtido. As informações transmitidas entre a equipa técnica da farmácia foram estudadas por um pequeno livro informativo e por um esquema geral do procedimento de teste (Anexo 9) que foram enviados à farmácia com os respetivos testes. Para além disso, tive oportunidade de observar a sua execução, em contexto real, com os utentes da farmácia.

Entre o dia 26 e 30 de abril de 2021, integrei a equipa do “Programa de testagem CVP - Ensino Superior” (CVP - Cruz Vermelha Portuguesa), que realizou um rastreio à COVID-19, junto da comunidade académica da UBI, incluindo estudantes, corpo docente e não docente. Esta atividade era totalmente gratuita e destinada a voluntários, somente com o intuito de auxiliar no controlo da disseminação do vírus. O rastreio dividia-se em três secções: o secretariado, a colheita e os resultados. No secretariado, solicitava-se o cartão de cidadão do voluntário e preenchia-se um formulário com os seus dados pessoais. Posteriormente, a este formulário atribuía-se um número e o mesmo número cedia-se à pessoa em questão, de modo que esta pudesse confirmar que o resultado que recebesse era referente ao teste que realizou. Além disso, o número visava manter o anonimato. De seguida, direcionava-se o voluntário para a estação da colheita, onde se executava uma zaragatoa nasal. A amostra recolhida era enviada para a bancada da secção dos resultados, para que, ali, se colocasse umas gotas dessa mesma amostra na cassete de teste. Aguardado o tempo de teste requerido, a equipa posicionada na estação de resultados realizava, prontamente, a interpretação do resultado e o registo do mesmo no formulário do voluntário. Para validar o resultado era, ainda, exigido que, no final de todo este procedimento, um Médico, Farmacêutico ou Técnico de Diagnóstico e Terapêutica assinasse a folha do resultado. Finalmente, o formulário devidamente completo regressava ao ponto inicial, ao secretariado, sendo este responsável pela divulgação do resultado, via *e-mail*, ao voluntário.

O papel que assumi durante esta semana foi, essencialmente, ao nível da verificação e validação dos formulários e da interpretação dos resultados dos testes.

#### **12.4. Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias**

Durante a situação pandémica, definiu-se que alguns dos medicamentos dispensados pela farmácia hospitalar, em regime de ambulatório, passam a ser dispensados, de forma excecional e temporária, em FC, ou entregues no domicílio do utente. Desta forma, os doentes ou os seus cuidadores não necessitam de se deslocar ao hospital para recolha da medicação habitual, podendo ser dispensados numa farmácia por estes indicada, o que, por outro lado, reduz o seu risco de exposição ao vírus (91).

Durante o estágio, pude dispensar alguns medicamentos hospitalares que foram entregues na FS. Desta forma, pôde garantir-se a disponibilização de um serviço de proximidade de medicamentos aos utentes.

#### **12.5. Entrega de medicamentos ao domicílio**

Devido à situação do coronavírus, a população sentiu a necessidade de adotar medidas que não a colocassem em risco de contacto direto com o vírus. Assim, o serviço de entrega de medicação ao domicílio, que antes já era realizado pela FS, teve uma maior procura, desde o início da crise pandémica.

O serviço de entrega ao domicílio efetuado pela farmácia onde estagiei é assegurado para o concelho da Guarda. É realizado aos dias de semana, para todas as encomendas solicitadas até às 15 h. Para que tal seja concretizado, o utente deve telefonar para a farmácia ou aceder ao *site* da FS e escolher a medicação não sujeita a receita médica que pretende que seja entregue em casa. Recebido o pedido na farmácia, o farmacêutico processa normalmente a dispensa com recurso ao Sifarma. A acompanhar a entrega, segue uma guia que contempla o nome do utente, a respetiva morada, os produtos que requereu e a forma de pagamento escolhida.

### **13. Outras atividades realizadas durante o período de estágio**

Para além do já descrito ao longo do presente Relatório de Estágio, durante o meu período de estágio, tive, ainda, oportunidade de auxiliar na preparação dos pedidos de medicação para instituições do concelho da Guarda, maioritariamente, lares de idosos. Estes pedidos à farmácia podem ser realizados pelas instituições, via telefónica ou mediante envio das

receitas à farmácia. A medicação de cada utente é colocada em sacos identificados com o nome do mesmo, os sacos são selados e entregues na instituição em questão ou recolhidos na farmácia por um responsável da respetiva instituição.

Outra atividade que realizei foi ao nível da atualização de produtos para o *site* da FS, tendo efetuado, manualmente, um inventário de determinados produtos, na sua maioria, cosméticos. Este inventário foi, depois, cedido à farmacêutica responsável pela gestão do *site* para que esta procedesse, efetivamente, à atualização *online* da informação destes produtos.

## **14. Conclusão**

Dado por terminado o estágio curricular em FC, resta-me dizer que todos os sentimentos se traduzem em duas linhas de pensamento. A primeira delas é referente ao facto de sentir que deixo este capítulo de aprendizagem com mais conhecimentos adquiridos, para além daqueles que me foram transmitidos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com uma maior experiência e capacidade de trabalho, com um sentido de responsabilidade mais elevado. E este sentido de responsabilidade prende-se com a segunda linha de pensamento, essa que nos dá o verdadeiro significado do que é ser-se farmacêutico: o ser-se altruísta, para colocar a saúde do utente à frente da nossa, empreendendo todo o nosso papel, na área do medicamento, ao serviço da comunidade.

E, porque todo o aprendiz tem os seus Mestres, deixo aqui o meu especial agradecimento a toda a equipa da FS, por terem sido profissionais incansáveis e de um rigor técnico-científico estimável, por cultivarem o gosto pelo trabalho e pela saúde dos utentes, por verem em mim uma futura farmacêutica que se construía a pouco e pouco.

## 15. Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária [Internet]. [cited 2021 Aug 16]. Available from: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª Edição. 2009.
3. Farmácia em casa. Um grupo de farmácias inovador e pioneiro [Internet]. [cited 2021 Aug 16]. Available from: <https://www.farmaciaemcasa.pt/noticia/um-grupo-de-farmacias-inovador-e-pioneiro>
4. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legis Farm Compil. 2014.
5. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados. Diário da República - 2ª Série, nº 303, 29 dezembro. 2004.
6. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legis Farm Compil. 2007.
7. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina. Legis Farm Compil. 2012.
8. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República - 1ª Série-A, nº 95, 22 abril. 2004.
9. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento. Legis Farm Compil. 2006.
10. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes [Internet]. 22. 2010 [cited 2021 Dec 5]. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22\\_Psicotropicos\\_Estupefacientes.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf)

11. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Legis Farm Compil. 1993.
12. Ministério da Agricultura do DR e das P. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República - 1ª Série, nº 118, 21 junho. 2010.
13. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. Diário da República - 1ª Série, nº 205, 21 outubro. 2010.
14. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Dispositivos médicos [Internet]. [cited 2021 Dec 5]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos>
15. Ministério da Agricultura do DR e das P. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Diário da República - 1ª Série, nº 209, 28 outubro. 2009.
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022. 25th ed. Oslo; 2021.
17. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. Aprova a classificação farmacoterapêutica de medicamentos. Revoga o Despacho n.º 2977/2014, do Secretário de Estado da Saúde. Legis Farm Compil. 2014.
18. Gomes J, Gonçalves J, Barros V, Motta G. Valorização do Desempenho do Farmacêutico Hospitalar. Nova SBE - School of Business & Economics; 2021.
19. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Circular Informativa n.º 019/CD/100.20.200. Projeto Via Verde do Medicamento. 2015.
20. Machado M, Lopes J, Seguro T, Gouveia D, Duarte P, Pacheco M. Protocolo de Colaboração. 2018.
21. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República - 1ª Série, nº 105, 1 junho. 2015.
22. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Diário da República - 2ª Série, nº 244, 20 dezembro [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://files.dre.pt/2s/2021/12/244000000/0014300159.pdf>

23. VALORMED. Quem Somos [Internet]. [cited 2021 Mar 20]. Available from: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
24. VALORMED. Manual de Procedimentos da Farmácia Comunitária. 2018.
25. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. 2002.
26. Romão N. Farmacovigilância - Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2016. Available from: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios\\_de\\_Especialidade/Titulo\\_Especialidade/Especialidade\\_AR/Especialistas\\_Anteriores/2016/2016\\_Nuno\\_Jorge\\_Mangorrinha\\_Henriques\\_Amorim\\_Romao.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Nuno_Jorge_Mangorrinha_Henriques_Amorim_Romao.pdf)
27. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Farmacovigilância [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
28. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
29. Despacho n.º 8809/2018, de 11 de setembro. Diário da República - 2ª Série, nº 179, 17 setembro. 2018.
30. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Legis Farm Compil. 2015.
31. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde [Internet]. [cited 2022 Mar 13]. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcdob378-3b00-4ee0-9104-28dodbob7872?version=1.3&previewFileIndex=](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcdob378-3b00-4ee0-9104-28dodbob7872?version=1.3&previewFileIndex=)

32. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Internet]. [cited 2022 Mar 13]. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
  
33. Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro. Diário da República - 2ª Série, nº 39, 25 fevereiro. 2016.
  
34. Receita Sem Papel [Internet]. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://www.spms.min-saude.pt/2015/10/receita-sem-papel/>
  
35. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Estabelece os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de comparticipação e os respetivos escalões de comparticipação. Legis Farm Compil. 2015.
  
36. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Regimes excecionais de comparticipação [Internet]. [cited 2022 Mar 24]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comparticipacao>
  
37. Trabalho S e SS e S. Portaria n.º 154/2018, de 28 de maio. Diário da República - 1ª Série, nº 102, 28 maio [Internet]. 2018. Available from: <https://files.dre.pt/1s/2016/06/11900/0194501966.pdf>
  
38. Trabalho S e SS e S. Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro. Diário da República - 1ª Série, nº 216, 10 novembro. 2016.
  
39. Município da Guarda. Regulamento n.º 448-A/2016. Diário da República - 2ª Série, nº 91, 11 maio. 2016.
  
40. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) [Internet]. [cited 2022 Feb 6]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-mnsrm/lista\\_de\\_mnsrm](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-mnsrm/lista_de_mnsrm)

41. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto. Diário da República - 1ª Série-A, nº 156, 16 agosto. 2005.
42. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Questões Frequentes sobre Medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia. 2017.
43. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa [Internet]. [cited 2022 Feb 6]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\\_transferencia\\_titular\\_aim/lista\\_dci](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci)
44. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro - lista das situações de automedicação. Legis Farm Compil. 2007.
45. Revista Saúde. Automedicação e bom senso [Internet]. [cited 2022 Feb 6]. Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/doencas-cronicas/automedicacao-e-bom-senso.html>
46. Portal info Cosméticos. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Como são supervisionados os produtos cosméticos que circulam no mercado? [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: <https://portalinfocosmeticos.pt/regulamentacao/sao-supervisionados-os-produtos-cosmeticos-circulam-no-mercado/>
47. Laboratórios KIN. Enxágue bucal, com ou sem álcool? [Internet]. [cited 2022 Apr 10]. Available from: <https://www.kin.es/pt/enjuague-bucal-alcohol/>
48. Despacho n.º 4326/2008. Diário da República - 2ª Série, nº 35, 19 fevereiro. 2008.
49. Direção-Geral da Saúde. O Leite Materno é um alimento vivo! [Internet]. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. 2015 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://nutrimento.pt/noticias/o-leite-materno-e-um-alimento-vivo/>
50. Levy L, Bértolo H. Manual de Aleitamento Materno [Internet]. UNICEF. Lisboa; 2012. Available from: <http://www.nutritotal.com.br/publicacoes/files/210--ManualAleitamentoMaterno.pdf>

51. Organização Mundial de Saúde. Dez Factos sobre Aleitamento Materno. Available from: [http://www.aleitamentomaterno.pt/images/artigos/OMS\\_dez\\_factos.pdf](http://www.aleitamentomaterno.pt/images/artigos/OMS_dez_factos.pdf)
52. Lima A, Figueiredo R. Leites e Fórmulas infantis - resumo. 2015.
53. Nutribén®. Papas [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://nutriben.pt/produtos-papas/>
54. Ferreira TS, Moreira CZ, Cária NZ, Victoriano G, SILVA Jr WF, Magalhães JC. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. Rev Bras Plantas Med. 2014;16(2).
55. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República - 1ª Série-A, nº 147, 28 junho. 2003.
56. Martins AS, Ponte AL, Mousinho C, Bragança F, Hergy F, Guerra LN, et al. Boletim de Farmacovigilância. Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas. Vol. 21. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; 2017.
57. Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro. Diário da República - 1ª Série, nº 179, 15 setembro. 2009.
58. Farmácias Portuguesas. Compreender os medicamentos homeopáticos [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/compreender-os-medicamentos-homeopaticos.html>
59. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República - 1ª Série, nº 115, 17 junho [Internet]. 2009. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/494558>
60. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Fronteira entre dispositivos médicos e outros produtos [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras/fronteira\\_dm\\_outros\\_produtos](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras/fronteira_dm_outros_produtos)
61. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos->

medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos\_medicos\_farmacia

62. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Classificação e fronteiras [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras>
63. Direção-Geral da Saúde. Orientação n.º 017/2013, de 5 de dezembro. Avaliação Antropométrica no Adulto. 2013. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0172013-de-05122013-pdf.aspx>
64. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 020/2011, de 28 de setembro, atualizada a 19 de março de 2013. Hipertensão Arterial: definição e classificação. 2011.
65. Farmácias Portuguesas. Diabetes - conheça os seus valores [Internet]. [cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/doencas-cronicas/diabetes-conheca-os-seus-valores.html>
66. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Os Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica na Diabetes. Vol. 20. 2014.
67. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 2011.
68. Apijã Produtos Laboratoriais. Reflotron® Plus [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://apija.com.br/produto/reflotron-plus/>
69. Pinto A, Barros R. Cuidados a ter com o seu colesterol [Internet]. METIS. 2016 [cited 2022 May 16]. Available from: [http://metis.med.up.pt/index.php/Cuidados\\_a\\_ter\\_com\\_o\\_seu\\_colesterol](http://metis.med.up.pt/index.php/Cuidados_a_ter_com_o_seu_colesterol)
70. Valente F. Ácido úrico alto: o que é, exame, sintomas e causas [Internet]. Tua Saúde. 2021 [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.tuasaude.com/acido-urico/>
71. Uric acid - blood [Internet]. MedlinePlus. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/003476.htm>
72. Lemos M. Creatinina: o que é, valores de referência e quando o exame é indicado [Internet]. Tua Saúde. 2022 [cited 2022 May 26]. Available from:

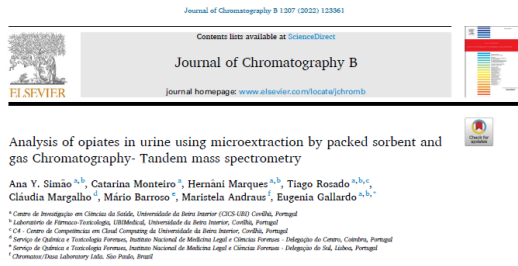
<https://www.tuasaude.com/creatinina/>

73. Anticoagulantes: o que são e para que servem? [Internet]. Cintramédica. 2019 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.cintramedica.pt/saberprevenir/anticoagulantes-o-que-sao-e-para-que-servem>
  
74. Lemos M. Tempo de protrombina: o que é, para que serve e valores [Internet]. Tua Saúde. 2022 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.tuasaude.com/tempo-de-protrombina/>
  
75. CoaguChek® XS system [Internet]. Roche. 2022 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/us/en/products/instruments/coaguchekxs.html#productInfo>
  
76. Favaretto R. Exame PSA (total e livre): o que é, para que serve e resultados [Internet]. Tua Saúde. 2022 [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.tuasaude.com/psa/>
  
77. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro. 2010.
  
78. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. 2010.
  
79. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral da Preparação Individualizada da Medicação (PIM), n.º 30-NGE-00-010-02, de 9 de outubro de 2018. 2018. Available from: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
  
80. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legis Farm Compil. 2004.
  
81. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Estabelece que o cálculo do PVP dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Legis Farm Compil. 2004.

82. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. Diário da República - 2ª Série, nº 242, 16 dezembro. 2010.
83. SNS 24 - Centro de Contacto do Serviço Nacional de Saúde. COVID-19 [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 20]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>
84. Direção-Geral da Saúde. Orientação n.º 011/2021, de 13 de setembro, atualizada a 28 de abril de 2022. COVID-19: Utilização de Máscaras. 2022.
85. Direção-Geral da Saúde. COVID-19: Lavagem das Mãos.
86. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 0003/2020, de 16 de março, atualizada a 22 de março. Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Farmácias Comunitárias. 2020.
87. Pedro I, Cerqueira I, Santos J, Pereira L, Louro T. COVID-19 - Guia Informativo para Pessoas com Doença Rara e seus Cuidadores. SPMI - Soc Port Med Interna. 2020.
88. Silva M, Almeida J, Josa D, Paula E. A Importância dos Conhecimentos de Química na Prevenção da COVID-19. An Educ em Foco IFSULDEMINAS. 2021;1(1).
89. Divisão de Vigilância Sanitária - Departamento de Vigilância em Saúde. Secretaria da Saúde - Prefeitura da Cidade de Ribeirão Preto. Orientações COVID-19. Uso de álcool em gel para higiene das mãos - Perguntas Frequentes.
90. Economia e Transição Digital e Saúde - Gabinetes do Ministro de Estado da E e da TD e da M da S. Despacho n.º 3803-A/2021. Diário da República - 2ª Série, nº 72, 14 abril. 2021.
91. Saúde - Gabinete da Ministra. Despacho n.º 4270-C/2020. Diário da República - 2ª Série, nº 69, 7 abril. 2020.

# Anexos

## Anexo 1 - Artigo intitulado "Analysis of opiates in urine using microextraction by packet sorbent and gas Chromatography-Tandem mass spectrometry", publicado no *Journal of Chromatography B* (artigo n.º 123361, volume 1207, de 1 de setembro de 2022)



**ARTICLE INFO**

**ABSTRACT**

**Keywords:** Gas chromatography; Microextraction by packet sorbent; Opiates; Urine

Opiates recreational consumption has always been a concern in society, public health, and in clinical toxicology analysis. The aim of this study was to develop and fully validate an analytical method, which was simple and rapid for the determination of tramadol, codeine, morphine, 6-acetylmorphine, 6-monacetylmorphine and fentanyl using gas chromatography coupled to tandem mass spectrometry. The procedure included the use of microextraction by packet sorbent for sample clean-up. A mixed mode sorbent was used, allowing the minimal use of solvent. The method was validated in urine samples, with the ability to detect and quantify all analytes with satisfactory linearity (in the range of 1–1000 ng/mL for all analytes, except for fentanyl) (10–1000 ng/mL). Extraction efficiency varied from 17 to 107%, which did not impact sensitivity, taking into account the low LLOQ obtained (1 ng/mL for all analytes, and 10 ng/mL for fentanyl). The developed procedure proved to be fast, selective, and accurate for use in routine analysis, with a low volume of sample (250 µL).

**1. Introduction**

The consumption of opiates (natural and synthetic) has increased over the last years, accounting for a high number of deaths worldwide. In Europe, the drug market has been adapting to new drugs, mainly synthetic opiates, which include a few substances reported for the first time in 2019 [1]. The addictive problems associated with their consumption are still a social and public health concern [2].

Urine is a widely used biological specimen in different clinical and toxicological contexts, mainly on screening tests and workplace drug testing. The ease in acquiring such samples and the non-invasiveness to the patient, account as advantages. Moreover, the ability to collect great quantities, allows to find higher concentrations of substances and metabolites, also allowing for a more rapid analysis than blood [3]. However, a few drawbacks may be associated to urinalysis, namely the possibility of being tampered with (e.g. dilution with water) [4], or the fact that single "spot" concentrations must be interpreted with caution due to variable fluid intakes. One way to overcome the latter is to take

into account the concentration of creatinine in the sample, normalizing analyte concentrations [5].

Several authors have published methods for the determination of opiates in urine, and several techniques have been used for sample clean-up, for instance liquid-liquid extraction (LLE) [6,7], solid-phase extraction (SPE) [8,11], dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) [12,13], enzymatic hydrolysis [14], liquid-liquid microextraction [15] and an extraction combining the use of dried urine spots and volumetric absorptive microextraction [16]. All techniques showed overall good results and applicability to subsequent samples and analysis on routine laboratory analysis. However, some of these are not effective, using high volumes of solvents (LLE and SPE) and are not environmentally friendly. Therefore, miniaturized techniques have been recently proposed for the replacement of those approaches.

Microextraction by packet sorbent (MEPS) is adapted from the traditional solid-phase extraction (SPE) into a miniaturized procedure, where it is possible to work with lower solvent amounts; that is, it is possible to work in the range of microliters. This clean-up procedure is

an environment- and user-friendly technique [17,18]. Altogether, the ability of automation, the ease, the use of the same sorbents used in SPE, as well as the inexpensive costs, have made possible the application of this technique to a variety of different specimens [19–22]. Therefore, it presents several advantages, allowing high sensitivity, precision and

accuracy and it was shown to be successful in clinical, forensic and toxicology analysis. MEPS has been used to extract other substances from urine samples [23–26]. Despite its broader scope, online-MEPS (eMEPS system) has only been used once to determine oxycodone, morphine and codeine in urine, as described by Casali et al. [30].

Corresponding author at Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade do Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6201-506 Covilhã, Portugal. E-mail address: eplalves@fcsa.ubi.pt (E. Gallardo).

https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.123361  
Received 11 January 2022; Received in revised form 28 June 2022; Accepted 29 June 2022  
Available online 15 July 2022  
1570-0232/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Table 1**  
Retention time and GC-MS/MS parameters of opiates in urine sample.

Analyte	Retention time (min/min)	Quantifying transition (m/z)	Qualifying transition (m/z)	Collision energy (eV)	Dwell time (µs)
Tramadol	324.0 / 343.1	324.0 / 230.1	324.0 / 230.1	5	50
COD	12.99	371.0 / 234.0	371.0 / 234.0	10	50
COD-43*	12.99	429.1 / 234.1	429.1 / 234.1	10 (20)	50
MOR	13.20	429.1 / 282.2	429.1 / 282.2	5	50
6-AC	13.32	341.0 / 282.2	341.0 / 282.0	10	50
6-MAM	13.54	393.0 / 303.2	393.0 / 303.2	5	50
6-MAM-43*	13.54	402.4 / 402.4	402.4 / 303.2	5	50
FNT	14.59	244.0 / 164.1	244.0 / 164.2	15 (10)	50

\* Internal standard.

Recently, Da Cunha et al. [31] developed a method that determine fentanyl in urine by MEPS and LC-MS/MS. However, no published methods are described for the determination of tramadol and 6-monacetylmorphine (heroin metabolite). The determination of this latter metabolite is important, since heroin is still the most consumed opiate worldwide [2,32].

This work describes a method for the determination of tramadol (TRM), codeine (COD), morphine (MOR), 6-monacetylmorphine (6-MAM), 6-acetylmorphine (6-AC) and fentanyl (FNT) in urine employing MEPS for sample clean-up and GC-MS/MS. The method was fully validated and as far as we know, this is the first time that MEPS coupled to gas chromatography/tandem mass spectrometry (GC-MS/MS) is used as sample clean-up for the determination of several opiates in urine samples.

**2. Materials and methods**

**2.1. Reagents and standards**

Standardized solutions of TRM, COD, 6-AC, MOR, 6-MAM and FNT (Fig. 1), as well as of internal standards (IS) [codeine-43 (COD-43) (90.00 % and 99.80%, isotopic and chemical purity, respectively), morphine-43 (MOR-43) (96.11 % and 99.60% isotopic and chemical purity, respectively) and 6-acetylmorphine-43 (6-MAM-43) (97.46 % and 94.0 % isotopic and chemical purity, respectively)] were supplied by Sigma-Aldrich (Lisbon, Portugal). Methadone (Merck Co., Darmstadt, Germany) and acetonitrile (Prolabo, Lisbon, Portugal) were of analytical grade. Deionized (DI) water was obtained from a Milli-Q system (Millipore, Billerica, MA, USA). Formic acid (Panreac Química SA, Barcelona, Spain) and ammonium hydroxide (J.T. Baker, Deventer, Holland) were pro-analysis grade. Hydrochloric acid (37% vol.) from Encymatic (Canto Anão do Tojal, Portugal), N-Methyl-N-trimethylsilyltriethoxysilane (HMSTFA) and trimethyl chlorosilane (TMS) were acquired from Macherey-Nagel (Düren, Germany), and the microextraction setup in the derivatization step was purchased from Fungus (Lisbon, Portugal).

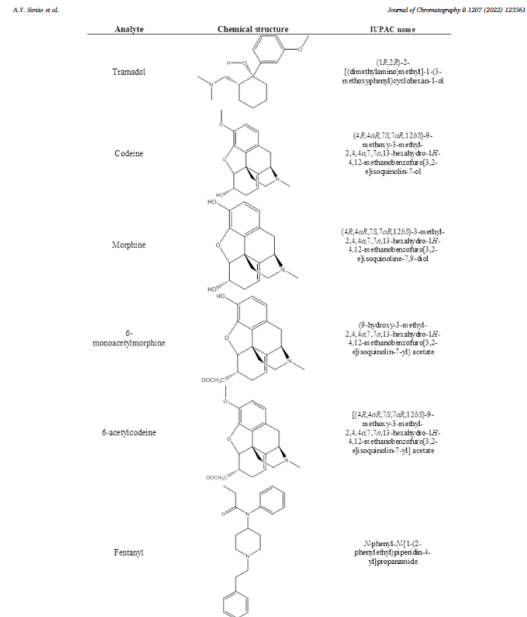
As for the MEPS technique, the used instruments consisted of a syringe of 250 µL and ME cartridges made with a sorbent of 4 mg packing with a mixture of 50% (weight/weight) of 20% (weight/weight) DC.

**2.2. Preparation of working solutions**

Working solutions were prepared by diluting stock solutions in methanol, except for 6-AC which was prepared in acetonitrile. The final concentrations for all analytes were 2.5 and 0.25 µg/mL. An IS working solution was prepared in methanol at a concentration of 0.5 µg/mL. All stock and working solutions were stored protected from light at 4 °C until use.

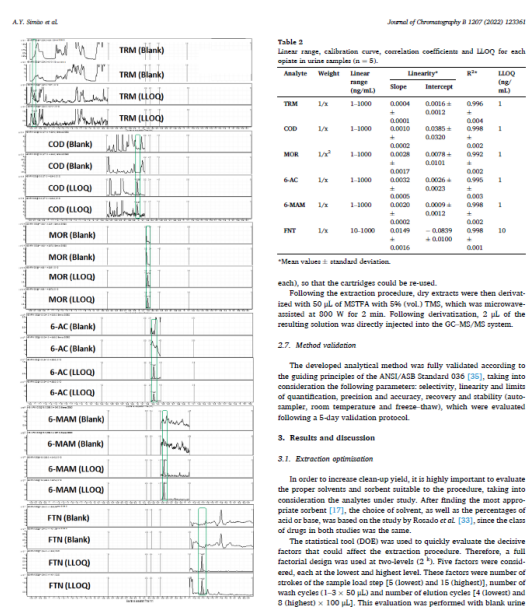
**2.3. Urine samples**

Urine samples (not containing opiates) used for all experiments were



an environment- and user-friendly technique [17,18]. Altogether, the ability of automation, the ease, the use of the same sorbents used in SPE, as well as the inexpensive costs, have made possible the application of this technique to a variety of different specimens [19–22]. Therefore, it presents several advantages, allowing high sensitivity, precision and

accuracy and it was shown to be successful in clinical, forensic and toxicology analysis. MEPS has been used to extract other substances from urine samples [23–26]. Despite its broader scope, online-MEPS (eMEPS system) has only been used once to determine oxycodone, morphine and codeine in urine, as described by Casali et al. [30].



**Table 2**  
Linear range, calibration curve, correlation coefficients and LLOQ for each opiate in urine samples (n = 3).

Analyte	Weight (µg/mL)	Linear range (ng/mL)	Slope	Intercept	R <sup>2</sup>	LLOQ (ng/mL)
TRM	1/x	1-1000	0.0004	0.0016 ± 0.0004	0.996	1
COD	1/x	1-1000	0.0003	0.0010 ± 0.0005 ± 0.0020	0.998	1
MOR	1/x <sup>2</sup>	1-1000	0.0002	0.0008 ± 0.0017 ± 0.0011	0.992	1
6-AC	1/x	1-1000	0.0002	0.0005 ± 0.0009 ± 0.0002	0.995	1
6-MAM	1/x	1-1000	0.0002	0.0009 ± 0.0004 ± 0.0012	0.998	1
FNT	1/x	10-1000	0.0149	-0.0839 ± 0.0100 ± 0.0161	0.998	10

\* Mean values ± standard deviation.

each), so that the cartridges could be re-used.

Following the extraction procedure, dry extracts were then derivatized with 50 µL of MSTFA with 5% (vol/vol) TMS, which was microvortex-assisted at 600 W for 2 min. Following derivatization, 2 µL of the resulting solution was directly injected into the GC-MS/MS system.

**2.7. Method validation**

The developed analytical method was fully validated according to the guiding principles of the ANSI/ASB Standard 056 [36], taking into consideration the following parameters: selectivity, linearity and limit of quantification, precision and accuracy, recovery and stability (auto-sampler, room temperature and freeze-thaw), which were evaluated following a 5-day validation protocol.

**3. Results and discussion**

**3.1. Extraction optimization**

In order to increase clean-up yield, it is highly important to evaluate the proper solvents and sorbent suitable to the procedure, taking into consideration the analytes under study. After finding the most appropriate solvent [17], the choice of sorbent, as well as the percentage of acid or base, was based on the study by Roldão et al. [33], since the class of drugs in both studies was the same.

The statistical tool (DOE) was used to quickly evaluate the decisive factors that could affect the extraction procedure. Therefore, a full factorial design was used at two-levels (2<sup>3</sup>). Five factors were considered, each at the lowest and highest level. These factors were number of strokes of the sample load step (5 (lowest) and 15 (highest)), number of wash cycles (1–3 (50 µL) and number of elution cycles (4 (lowest) and 5 (highest)) (100 µL). This evaluation was performed with blank urine samples spiked at 10 µg/mL. After extraction, 50 µL of IS solution was added. None of the variables was considered significant in terms of response (data not shown), and a response surface methodology was used. Hence, the final and best conditions to perform this clean-up procedure were three cycles of 250 µL of methanol followed by three cycles of 250 µL 2% (vol/vol) formic acid for the conditioning step; 5 cycles of 150 µL for sample loading; wash with 1 × 50 µL of 3.36% (vol/vol) formic acid; finally, four cycles of 100 µL of 3.36% (vol/vol) ammonium hydroxide in methanol for the elution step.

**Table 3**  
Intra-day and interday precision (CV%) and accuracy (bias (%)) of the proposed method for the target drugs spiked in urine samples.

Analyte	Concentration (ng/mL)	Intra-day (n = 5)			Interday (n = 5)			Intermediate (n = 15)		
		Measured	CV (%)	Bias (%)	Measured	CV (%)	Bias (%)	Measured	CV (%)	Bias (%)
		TRM	10	1.0 ± 0.1	13.5	97.9	11.26 ± 1.5	10.5	87.4	10.5 ± 0.9
15	9.9 ± 1.2	11.9	101.0	11.26 ± 1.5	10.5	87.4	10.5 ± 0.9	8.2	95.5	
20	22.6 ± 1.9	8.4	109.8	11.26 ± 1.5	10.5	87.4	10.5 ± 0.9	8.2	95.5	
50	52.3 ± 5.8	11.0	94.5	11.26 ± 1.5	10.5	87.4	10.5 ± 0.9	8.2	95.5	
200	215.0 ± 13.6	6.3	114.0	228.8 ± 11.7	5.09	108.1	—	—	—	
400	516.1 ± 30.7	5.9	96.8	—	—	—	391.3 ± 38.7	9.7	102.2	
800	786.1 ± 53.3	6.8	92.2	651.1 ± 73.6	11.30	113.2	794.6 ± 116.4	14.7	100.7	
1000	907.2 ± 37.8	6.0	103.3	—	—	—	—	—	—	
10	9.9 ± 0.1	11.9	101.0	—	—	—	—	—	—	
15	9.4 ± 0.9	10.0	106.2	8.8 ± 0.7	7.7	111.9	9.8 ± 1.4	13.8	101.7	
20	27.5 ± 1.4	4.9	89.9	—	—	—	—	—	—	
50	51.4 ± 5.4	10.5	97.2	—	—	—	391.8 ± 40.0	10.3	102.0	
200	245.6 ± 27.8	7.3	102.5	237.3 ± 3.4	1.4	98.5	—	—	—	
400	523.2 ± 15.9	2.7	95.4	—	—	—	780.9 ± 115.6	14.8	102.4	
800	766.9 ± 12.2	1.6	97.8	773.2 ± 71.2	9.3	96.9	—	—	—	
1000	907.8 ± 32.8	3.4	103.2	—	—	—	—	—	—	
10	1.0 ± 0.0	6.8	100.0	—	—	—	—	—	—	
15	6.6 ± 0.9	9.4	103.3	10.6 ± 0.9	8.8	94.5	10.1 ± 1.1	11.3	99.0	
20	25.6 ± 1.5	6.0	97.5	—	—	—	—	—	—	
50	45.9 ± 1.8	3.9	106.3	—	—	—	378.2 ± 46.6	12.8	105.5	
200	243.0 ± 24.3	10.0	102.8	235.3 ± 8.7	3.7	106.9	—	—	—	
400	512.0 ± 27.0	5.4	97.5	—	—	—	90.2 ± 50.2	13.6	81.2	
800	771.0 ± 70.0	10.0	105.6	703.4 ± 87.5	12.5	100.2	—	—	—	
1000	1118.5 ± 47.1	4.2	88.2	—	—	—	—	—	—	
10	1.1 ± 0.0	2.6	89.0	—	—	—	—	—	—	
15	9.3 ± 0.7	7.0	107.3	8.7 ± 0.7	7.7	113.5	10.2 ± 1.3	12.7	98.4	
20	21.9 ± 2.1	9.5	112.4	—	—	—	—	—	—	
50	58.8 ± 4.6	7.9	98.3	—	—	—	—	—	—	
200	299.4 ± 23.3	8.7	92.3	288.1 ± 11.8	4.1	84.8	236 ± 51.7	11.9	92.0	
400	511.8 ± 21.6	6.2	97.6	—	—	—	—	—	—	
800	787.0 ± 22.8	2.9	95.1	859.8 ± 22.2	2.5	83.2	—	—	—	
1000	948.7 ± 48.1	5.1	106.3	—	—	—	773.5 ± 111.9	14.5	103.3	
10	1.0 ± 0.1	11.3	99.0	—	—	—	10.3 ± 1.0	9.4	97.1	
15	10.2 ± 0.6	6.0	98.8	11.6 ± 0.1	0.9	84.0	—	—	—	
20	24.5 ± 1.2	5.7	102.0	—	—	—	—	—	—	
50	48.3 ± 4.2	8.7	103.9	—	—	—	—	—	—	
200	253.5 ± 4.1	3.7	98.6	286.6 ± 14.9	5.2	85.4	—	—	—	
400	506.5 ± 20.3	4.0	98.1	—	—	—	368.8 ± 31.0	8.4	107.8	
800	751.0 ± 60.7	8.1	99.6	859.4 ± 18.6	2.2	85.4	—	—	—	
1000	986.4 ± 28.2	3.0	101.4	—	—	—	—	—	—	
10	1.1 ± 0.0	2.1	82.7	11.5 ± 0.5	4.3	84.9	—	—	—	
15	22.9 ± 2.7	11.8	108.4	—	—	—	—	—	—	
20	46.4 ± 5.9	12.5	106.1	—	—	—	—	—	—	
50	229.4 ± 19.2	8.0	104.2	200.1 ± 17.8	8.6	117.2	—	—	—	
200	789.4 ± 53.5	2.0	95.9	782.4 ± 35.7	4.6	95.7	—	—	—	
400	496.2 ± 22.1	4.5	103.0	—	—	—	—	—	—	
800	796.8 ± 15.2	1.6	100.3	—	—	—	887.0 ± 37.1	2.2	89.1	
1000	996.8 ± 16.2	1.6	100.3	—	—	—	—	—	—	

All concentrations in ng/mL. Mean values ± standard deviation. CV: coefficient of variation.

**3.2. Method validation**

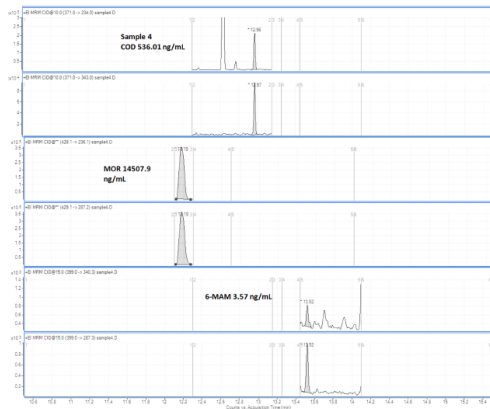
**3.2.1. Selectivity**

The selectivity of an analytical method is the ability of detecting the target analyte while assessing the presence of endogenous interferences that could confound at the retention time and related transitions of the target analyte. Selectivity was studied considering the ANZU/AB Standard ODS recommendations for acceptance [35], and the described method was considered selective given that no interferences were

observed at the retention time and respective monitored ions. Fig. 2 represent a comparison between a blank urine sample for the target opiates and a sample spiked at the lower limit of quantification (LOQ). Both samples were analyzed by the herein described method.

**3.2.2. Calibration curve and limits**

The method was found linear in the range of 1–1000 ng/mL for all compounds, except for FNT (10–1000 ng/mL). Spiked samples were analyzed using the above-described MEPS clean-up procedure and



**Fig. 8.** Stacked HPLC chromatograms obtained after analysis of authentic urine sample positive for MOR, 6-MAM and COD (sample number 4) by the proposed method.

this analyte starting from 1 ng/mL, despite the fact that this concentration is detectable by our method. This would imply that in some authentic samples the determination of fentanyl would be qualitative in nature, rather than quantitative. Da Cunha et al. [11] developed a method to determine synthetic fentanyl opiates. The LOQ was also 10 ng/mL. However, there are no published methods for the determination of 6-MAM and TRM in urine using MEPS. It is important to note the research and interest in all the other compounds of this work, since they are still some of the most consumed opiates worldwide, or are used as

substitutes, with values between 54 and 100%. Table 3 present these data.

**3.2.4. Recovery studies**

According to the following guidelines, it is usually required that average recoveries ought to be evaluated at a low and a high concentration level. Nonetheless, in this work we have used three concentration levels: 10, 100, and 500 ng/mL for all opiates. The obtained recoveries are presented in Table 4. The average extraction recovery (n = 3) was higher than 57% at the lowest concentration, 46 % at the intermediate concentrations and 31% at the highest concentration, except for morphine, for which the average extraction efficiency was 15 % at all tested concentrations. Bevilacqua et al. [11] obtained similar results regarding MOR recovery using SPE, both at low and high concentration levels; however, the used matrix was bovine marrow, hence no consumption can be made. Prata et al. [26] have used MEPS to determine MOR, COD, and 6-MAM in blood matrices, and have obtained even lower percentages of absolute recovery for all compounds. Moreover, Li et al. [37] have obtained absolute recoveries of 9 % and 17 % for MOR and COD, respectively, using MEPS. Abdel-Raham et al. [20] studied and developed MEPS and all factors associated with it. In this study, it is shown that solvent percentage in the washing step plays an important role on the extraction

**Table 4**  
MEPS recovery (%) of the target opiates in urine samples (n = 3).

Analyte	Concentration (ng/mL)*		
	10	100	800
TRM	62.3 ± 9.4	528.9 ± 7.3	901.3 ± 8.2
COD	64.3 ± 5.8	46.3 ± 4.3	11.4 ± 2.7
MOR	17.3 ± 2.5	173.9 ± 5.8	123 ± 1.2
6-AC	57.4 ± 11.1	72.8 ± 11.5	79.9 ± 27.0
6-MAM	57.9 ± 4.5	53.9 ± 4.7	96.4 ± 4.4
FNT	85.0 ± 32.3	107.8 ± 47.7	74.5 ± 26.5

\*Mean values ± standard deviation.

linearity was evaluated using eight calibrators (seven calibrators in the case of FNT) with five replicates. A determination coefficient ( $R^2$ ) higher than 0.99 and the accuracy of the calibration in the range of ± 15% from the nominal value (except for the LOQ, where a 20% range was accepted) were adopted as acceptance criteria. The adopted calibration ranges were wide, and all such weighted least square regressions had to be used to compensate for heteroscedasticity (1/x) for all compounds, except for MOR (1/x<sup>2</sup>). Table 2 shows the calibration obtained data. The limits obtained in this method can be considered adequate, when comparing these results with those obtained in other studies. For example, Bevilacqua et al. [11] have obtained LOQs of 12.5 ng/mL for MOR and 6-MAM using SPE as extraction technique, hence supporting the advantages of MEPS in this case. On a different study [13], where Depressive Liquid-Liquid Microextraction (DLLME) was used, a LOD of 5 ng/mL was obtained for 6-MAM, while in the presented method, the value is five times lower. Chamsipur et al. [12] have obtained higher

LODs for MOR and COD, namely 7.0 and 10.0 ng/mL, using 5 mL of urine, while the LODs herein presented are, at least 1 ng/mL for these compounds. A published method using MEPS to determine COD, MOR and cyclohexane in urine samples [33] has obtained LOD values of 2 and 5 ng/mL for COD and MOR, respectively. However, it is important to note that in this work LOD was not systematically studied, but since the LOQs are within 1–10 ng/mL, we can infer that, at minimum, the LODs are also in this same range or lower than the compared studies made herein, proving this method's suitability. It should be noted, however, that the LOQ obtained for fentanyl (10 ng/mL) can be considered quite high, particularly considering the concentrations of this analyte usually present in biological samples. It was not possible to obtain linearity for

**Table 5**  
Autosampler, room temperature and freeze/thaw stability and accuracy (n = 3) of each opiate in urine samples.

Analyte	Concentration (ng/mL)	Autosampler stability (n = 3)			Room temperature stability (n = 3)			Freeze/thaw (n = 3)		
		Measured	Bias (%)	CV (%)	Measured	Bias (%)	CV (%)	Measured	Bias (%)	CV (%)
		TRM	10	10.4 ± 0.1	95.8	14.3	11.7 ± 0.4	86.9	3.3	10.9 ± 1.1
400	404.5 ± 65.8	97.4	14.8	404.5 ± 65.8	97.4	14.8	370.1 ± 37.1	102.0	41	10.2 ± 3.5
800	793.3 ± 90.4	110.0	12.9	783.8 ± 31.7	102.0	41	682.5 ± 30.5	124	7.1	12.8
COD	10	8.7 ± 0.8	110.7	14.8	8.6 ± 0.8	110.7	14.8	8.8 ± 0.2	10.3	14.8
400	411 ± 36.5	97.2	8.9	307.6 ± 10.3	42	274.3 ± 68.8	6.4	13.3	13.3	
800	870.2 ± 17.4	112.3	6.5	189.6 ± 2.0	100	20.4	115.3 ± 0.3	14.9	2.3	
MOR	10	9.7 ± 0.9	102.5	10.0	10.0 ± 2.0	100	20.4	115.3 ± 0.3	14.9	2.3
400	382.3 ± 61.2	124.5	10.7	382.3 ± 61.2	124.5	10.7	382.3 ± 61.2	124.5	10.7	
800	881.3 ± 39.9	85.3	4.3	811.2 ± 142.2	98.6	17.5	866.0 ± 19.8	12.1	11.8	
6-AC	10	8.4 ± 0.4	115.0	14.2	8.1 ± 0.4	115.0	14.2	8.1 ± 0.4	115.0	
400	409.0 ± 69.8	97.8	5.8	300.1 ± 11.3	112.5	3.8	387.8 ± 58.4	10.0	15.1	
800	862.5 ± 82.9	96.4	2.1	744.8 ± 16.2	108.5	2.1	782.8 ± 81.7	8.1	8.1	
6-MAM	10	10.3 ± 0.8	107.2	8.5	10.3 ± 0.8	107.2	8.5	10.3 ± 0.8	107.2	
400	403.0 ± 13.1	86.8	11.3	403.0 ± 13.1	86.8	11.3	379.9 ± 11.2	10.1	11.0	
800	790.1 ± 53.6	105.0	7.1	801.1 ± 21.1	85.3	1.1	799.8 ± 81.7	0.1	11.0	
FNT	10	6.6 ± 0.6	94.6	6.6	6.6 ± 0.6	94.6	6.6	6.6 ± 0.6	94.6	
400	412.2 ± 59.9	94.6	14.5	393.1 ± 24.8	100.2	7.3	461.1 ± 17.4	10.3	6.0	
800	744.5 ± 74.4	106.9	9.6	707.9 ± 7.4	104	9.6	810.7 ± 49	1.3	6.0	

All concentrations in ng/mL. Mean values ± standard deviation. CV: coefficient of variation; n.d. not detected.

**Table 6**  
Evaluation of the dilution integrity (n = 3) at 2000 ng/mL of the target compounds.

Compounds	1:2			1:5			1:10		
	Measured (ng/mL)	CV (%)	Accuracy (%)	Measured (ng/mL)	CV (%)	Accuracy (%)	Measured (ng/mL)	CV (%)	Accuracy (%)
	TRM	1962.1 ± 140.5	7.1	100.9	2148.0 ± 166.9	7.8	92.6	2186.0 ± 118.9	5.3
MOR	1793.3 ± 100.7	5.7	111.5	1779.4 ± 82.4	4.6	111.0	1774.1 ± 47.0	2.7	112.2
6-AC	2188.1 ± 120.0	5.7	96.6	2068.0 ± 89.0	4.3	97.1	2082.4 ± 220.0	10.8	96.9
6-MAM	2181.1 ± 89.0	2.2	96.8	2226.6 ± 44.6	6.2	98.8	2262.8 ± 25.6	1.4	94.9
6-MAM	1971.3 ± 28.2	1.4	104.4	2046.6 ± 49.1	2.4	97.7	2105.6 ± 132.2	7.3	94.8
FNT	2127.7 ± 90.7	4.3	95.6	2127.7 ± 90.7	4.3	95.6	2127.7 ± 90.7	4.3	95.6

All concentrations in ng/mL. Mean values ± standard deviation. CV: coefficient of variation.

efficiency. It is likely that the use of 3.36% (vol/vol) formic acid was responsible for the low recovery percentage of MOR, albeit all other compounds had acceptable recoveries.

**3.2.5. Stability**

In this work, stability evaluation was divided into autosampler, room temperature and freeze/thaw stability. Stability samples were compared to freshly prepared samples, and the analyses would be considered stable as long as the CV between the two sets of samples were below 15%. Autosampler stability was assessed by analyzing the extracts at three different concentration levels (10, 400 and 800 ng/mL) at 30 °C after kept in the autosampler for 24 h. CVs were lower than 15%. As for room temperature stability, samples were left at this temperature and 24 h later the extraction was performed. COD and FNT were not stable at 10 ng/mL. However, for all other analytes, the presented CVs were lower than

A.T. Simão et al.

Journal of Chromatography B 1207 (2022) 123593

1319 B. Yu, C. Cao, P. Li, M. Ma, Q. Xu, L. Yang, Sensitive and simple determination of metoprolol enantiomers in human urine based on liquid-liquid micro-extraction coupled with surface-enhanced Raman spectroscopy, *Talanta*, 186 (2018) 477–482, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.04.094>.

1320 M. Pirelli, M.C. Cagnano, R.J. Samadillo Delor, J. Polgar, G. Corra, I. Sorribas, B. Mondryk, L. Morcillo, Determination of oxycodone and its major metabolites in human and urinary matrices: Comparison of traditional and miniaturized sampling approaches, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 152 (2019) 264–274, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.043>.

1321 M. Abdel-Rahim, Microextraction by packed sorbent (MEPS): A tutorial, *Anal. Chim. Acta*, 703 (2011) 119–128, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.05.037>.

1322 R.M. Motta, A. Abdel-Rahim, M. Abdel-Rahim, Microextraction by packed sorbent (MEPS): Tutorial, *Trends Anal. Chem.*, 67 (2015) 34–44, <https://doi.org/10.1016/j.tracac.2014.12.001>.

1323 R.S. Silveira, B.A. Rocha, J.L. Rodrigues, F. Loureiro, Rapid, sensitive and multiresidue determination of 16 reducing endgroup chemicals (quinones, benzophenones, biphenols, and naphthalene) in human urine based on microextraction by packed sorbent combined with liquid chromatography tandem mass spectrometry (MEPS/LC-MS/MS), *Chromatographia*, 201 (2020), 124961, <https://doi.org/10.1007/s00216-020-01993-4>.

1324 M. Abdel-Rahim, Recent advances in microextraction by packed sorbent for bioanalysis, *J. Chromatogr. A*, 1217 (2019) 2549–2580, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.05.028>.

1325 H. Vekic, A. D. Brojic, L. Novakovic, P. Selic, M. Abdel-Rahim, Determination of amphetamine and methamphetamine in human urine by microextraction by packed sorbent coupled directly to mass spectrometry: An alternative for rapid clinical and forensic analysis, *J. Sep. Sci.*, 37 (2014) 2008–2013, <https://doi.org/10.1002/jssc.2014.00023>.

1326 T. Rashed, I. Fernandez, M. Barrios, E. Gallardo, Sensitive determination of TMC and main metabolites in human plasma by means of microextraction by packed sorbent and gas chromatography tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B*, 1943 (2017) 63–73, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.09.007>.

1327 T. Rashed, E. Gallardo, D.N. Vieira, M. Barrios, New miniaturized clean-up procedure for hair samples by means of microextraction by packed sorbent: Determination of cocaine and metabolites, *Anal. Bioanal. Chem.*, 412 (2014) 2029–2042, <https://doi.org/10.1007/s00216-014-0529-4>.

1328 T. Rashed, E. Gallardo, D.N. Vieira, M. Barrios, Microextraction by Packed Sorbent as a Novel Strategy for Sample Clean-Up in the Determination of Methadone and EDOP in Hair, *J. Anal. Toxicol.*, 44 (2020) 848–858, <https://doi.org/10.1093/jat/toz047>.

1329 R.M. de Fátima, L.E.Z. Moraes, M. Barrios, S. Costa, A.A. Queiroz, E. Gallardo, Determination of seven selected antidepressant drugs in human plasma using microextraction by packed sorbent and gas chromatography tandem mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.*, 402 (2012) 3963–3969, <https://doi.org/10.1007/s00216-012-1643-9>.

1330 M. Fraga, A. Ribeiro, D. Figueireda, T. Rashed, D. Oppolzer, J. Benito, A.B.T. de Aguiar, S. Costa, M. Barrios, E. Gallardo, Determination of opiates in whole blood using microextraction by packed sorbent and gas chromatography tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, 1402 (2019) 1–10, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.05.071>.

1331 S. Malvar, T. Rashed, J.M. Rodríguez, P.M.M. Rocha, I. Silva, C. Margalho, M. Barrios, E. Gallardo, Determination of amphetamine-type stimulants in urine samples using microextraction by packed sorbent and gas chromatography mass spectrometry, *J. Chromatogr. B*, 1207 (2019) 41–50, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.04.002>.

1332 T. Rashed, A. Gonçalves, C. Margalho, M. Barrios, E. Gallardo, Rapid analysis of cocaine and metabolites in urine using microextraction by packed sorbent and GC/MS, *Anal. Bioanal. Chem.*, 408 (2016) 2023–2033, <https://doi.org/10.1007/s00216-016-0312-2>.

1333 D. Oppolzer, I. Moraes, B. de Fátima, L. Paesinho, M. Barrios, S. Costa, J. A. Queiroz, E. Gallardo, Analytical approach to determine biogenic amines in urine using microextraction by packed sorbent and liquid chromatography coupled to electrochemical detection, *Biomol. Chromatogr.*, 27 (2015) 608–614, <https://doi.org/10.1002/bmic.2015.00019>.

1334 T. Rashed, A. Góes, H. J. Wirth, P.A. Torres, S.A. Sholin, E.F. Hiller, A simplified approach to urine SPE/MS, *J. Sep. Sci.*, 35 (2012) 2599–2606, <https://doi.org/10.1002/jssc.2012.00066>.

1335 R.F. de Castro, L.C. Rodrigues, M.A. Huante, J.L. Costa, Miniaturized extraction method for analysis of synthetic opioids in urine by microextraction by packed sorbent and liquid chromatography tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, 1524 (2018) 64248, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.04.014>.

1336 United Nations Office on Drugs and Crime, Drug Market Trends – Cannabis, *Cannabis*, United Nations Office on Drugs and Crime, 2021, [https://www.unodc.org/trn-web/051/0546/05021/Booklet\\_4.pdf#sthash=www.unodc.org.trn.web.05201/0546/05021/Booklet\\_4.pdf](https://www.unodc.org/trn-web/051/0546/05021/Booklet_4.pdf#sthash=www.unodc.org.trn.web.05201/0546/05021/Booklet_4.pdf).

1337 T. Rashed, M. Barrios, D.N. Vieira, E. Gallardo, Determination of Selected Opiates in Hair Samples Using Microextraction by Packed Sorbent: A New Approach for Sample Clean-Up, *J. Anal. Toxicol.*, 43 (2019) 465–476, <https://doi.org/10.1093/jat/toz002>.

1338 S. Costa, M. Barrios, A. Catalinas, M. Dias, Design of experiments, a powerful tool for method development in forensic toxicology: application to the optimization of urinary morphine 3-glucuronide acid hydrolysis, *Anal. Bioanal. Chem.*, 3907 (2008) 2073–2081, <https://doi.org/10.1007/s00216-008-9447-8>.

1339 ANS/AB Standard ONS, Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology, 2016, 10.20303/123456.

1340 A. Mann, R. Malen, C. Hess, Confirmation of recent heroin abuse: Accepting the challenge, *Drug Test. Anal.*, 10 (2018) 54–71, <https://doi.org/10.1039/C7DT02544A>.

1341 M.R. Abd-Elaziz, I.A. Kabbani, M.M. El-Sallamy, H. El-Sawy, E.S.A.H. Gad, Translational abuse among workers in an industrial city in mid-Nile Delta region, *Egypt. Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 27 (2020) 37549–37556, <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09084-4>.

1342 B. González de la Poma, B. Fernández Benito, E. Fernández Galán, L. Mares, B. Mares, M. Pardo-Robert, L. Tuñigómez, Evaluation of an immunoassay procedure to measure 6-monoacetylmorphine, *Toxicol. Meth. Methods*, 30 (2020) 400–403, <https://doi.org/10.1080/15701748.2020.1795085>.

1343 R. Li, L.J. Ferreira, M.E.R. Páez, S.H. Hansen, S. Pedersen Bjerggaard, Design and implementation of an automated liquid-phase microextraction-robot system coupled on-line with high performance liquid chromatography, *Talanta*, 120 (2014) 224–229, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2013.12.016>.

1344 M. Barrios, E. Gallardo, D.N. Vieira, J.A. Queiroz, M. Lopes-Ribeirinha, Biostatistical procedures and recent developments in the determination of opiates/opioids in human biological samples, *Anal. Bioanal. Chem.*, 400 (2011) 1665–1690, <https://doi.org/10.1007/s00216-011-0486-4>.

**Anexo 2 - Lista de medicamentos abrangidos pelo projeto “Via Verde do Medicamento”**

Medicamento abrangido pela VVM	Nº registo
Abilify Maintena 400 mg, Pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada, Frasco para injetáveis, 1,9 ml	5586771
Apidra 100 U/ml, Solução injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	5064431
Asacol 400 mg, Comprimido gastrorresistente, Blister, 60 unidade(s)	8676817
Asacol 800 mg, Comprimido gastrorresistente, Blister, 60 unidade(s)	5179627
Atrovent Unidose 0.25 mg/2 ml, Solução para inalação por nebulização, Ampola, 2 ml	2368280
Briique 90 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 14 unidades	5443643
Briique 90 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 56 unidades	5344858
Brintellix 10 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 28 unidade(s)	5588660
Brintellix 20 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 28 unidade(s)	5588678
Brintellix 5 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 28 unidade(s)	5588645
Budenofalk 2 mg/dose, Espuma retal, Recipiente pressurizado, 14 dose(s)	5282025
Budenofalk OD 9 mg, Granulado gastrorresistente, Saqueta, 60 unidade(s)	5354923


Bydureon, 4 unid.- 0.65 ml	5622659
Catapresan 0.15 mg, Comprimido, Blister, 60 unidades	9200626
Eliquis 2.5 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 60 unidade(s)	5389853
Eliquis 5 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 60 unidade(s)	5487434
Forxiga 10 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 28 unidade(s)	5487228
Humalog 100 U/ml, Solução injetável em cartucho, Cartucho, 3 ml	2499580
Humalog KwikPen 100 U/ml, Solução injetável em caneta pré-cheia, Caneta pré-cheia, 3 ml	5100235
Humalog Mix25 KwikPen 100 U/ml (25% + 75%), Suspensão injetável em caneta pré-cheia, Caneta pré-cheia, 3 ml	5184015
Humalog Mix50 KwikPen 100 U/ml (50% + 50%), Suspensão injetável em caneta pré-cheia, Caneta pré-cheia, 3 ml	5184023
Innohep 10000 U.I. Anti-Xa/0.5 ml, Solução injetável, Seringa pré-cheia, 5 ml	2816783
Innohep 14000 U.I. Anti-Xa/0.7 ml, Solução injetável, Seringa pré-cheia, 7 ml	2817385
Innohep 18000 U.I. Anti-Xa/0.9 ml, Solução injetável, Seringa pré-cheia, 9 ml	2817989
Insuman Basal 100 U.I./ml, Suspensão injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	5354063
Insuman Rapid 100 U.I./ml, Solução injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	5354055
Lantus 100 U/ml, Solução injetável, Caneta pré-cheia 3 ml	5064571
Lovenox 20 mg/0.2 ml, Solução injetável, Seringa pré-cheia, 2 ml	2308682
Lovenox 40 mg/0.4 ml, Solução injetável, Seringa pré-cheia, 4 ml	2308781
Lovenox 60 mg/0.6 ml, Solução injetável, Seringa pré-cheia, 6 ml	2841781
Lovenox 80 mg/0.8 ml, Solução injetável, Seringa pré-cheia, 8 ml	2841989
Mysoline 250 mg, Comprimido, Blister, 60 unidade(s)	5637400
Pentasa 1000 mg, Comprimido de libertação prolongada, Blister, 60 unidade(s)	5323845
Pentasa 1000 mg, Supositório, Blister, 10 unidade(s)	2177384
Pentasa 1000 mg/100 ml, Suspensão Retal, 7 unidade(s)	3968682
Pentasa 500 mg, Comprimido de libertação prolongada, Blister, 60 unidade(s)	2178986
Pradaxa 110 mg, Cápsula, Blister, 60 unidade(s)	5102207
Pradaxa 150 mg, Cápsula, Blister, 60 unidade(s)	5398037
Pradaxa 75 mg, Cápsula, Blister, 60 unidade(s)	5102140
Risperdal Consta 25 mg/2 ml, Pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada, Frasco para injetáveis, 2 ml	4753588
Risperdal Consta 37.5 mg/2 ml, Pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada, Frasco para injetáveis, 2 ml	4753687
Risperdal Consta 50 mg/2 ml, Pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada, Frasco para injetáveis, 2 ml	4753786
Salofalk 1 g/dose, Espuma retal, Recipiente pressurizado, 14 dose(s)	4275582
Salofalk 500 mg, Comprimido gastrorresistente, Blister, 60 unidade(s)	9639930
Salofalk enemas 4 g/60 ml, Suspensão retal, Frasco, 60 ml	4352886
Salofalk Grânulos 1000 mg, Granulado gastrorresistente de libertação prolongada, Saqueta, 60 unidade(s)	5104245
Sandimmun Neoral 100mg, 50 cáps.	8742726
Sandimmun Neoral 25mg, 50 cáps.	8742718
Sandimmun Neoral 50mg, 30 cáps.	8742767

Spiriva 18 µg, Pó para inalação, cápsula, Blister, 30 unidade(s)	3984481
Symbicort Turbohaler 160 µg/dose + 4.5 µg/dose, Pó para inalação, Inalador, 120 dose(s)	3514080
Symbicort Turbohaler 320/9 320 µg/dose + 9 µg/dose, Pó para inalação, Inalador, 60 dose(s)	4073680
Symbicort Turbohaler 80 µg/dose + 4.5 µg/dose, Pó para inalação, Inalador, 120 dose(s)	3515087
Trajenta 5 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 30 unidade(s)	5404041

**Anexo 3** - Contentor da VALORMED localizado à entrada da FS




Anexo 4 - Modelo de receita manual

		Receita Médica Nº
		
Utente: N.º de Utente: 8888888888      Telefone: 8888888888 Entidade Responsável: _____      R.O.: RO N.º de Beneficiário: 8888888888888888		<b>RECEITA MANUAL</b> Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês
Vinheta do Médico Prescrito	Especialidade:  Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição
<b>R<sub>x</sub></b> DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem		N.º      Extenso
1	Posologia	8
2	Posologia	8
3	Posologia	8
4	Posologia	8
Validade: 30 dias Data : 88-88-2088		(Assinatura do Médico Prescritor)

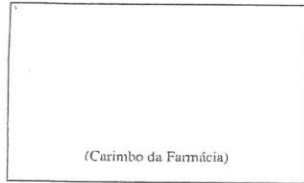
Mod. n.º 1808 (Exclusivo da INCM, S.A.)

**Anexo 5 - Modelo de receita eletrónica materializada**

	Receita Médica Nº _____												
Utente: Telefone: _____ R.C.: _____ Entidade Responsável: Nº. de Beneficiário: _____	Guia de tratamento para o utente Receita Médica Nº: _____ Local de Prescrição: _____ Médico Prescritor: _____ Telefone: _____ Utente: _____ Código Acesso: _____ Código Direito Opção: _____ <small>(Informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)</small>												
Especialidade: Telefone: _____	R. DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º Externo Identificação Ótica <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 50px; text-align: center;">1</td><td style="width: 50px;"></td><td style="width: 50px; text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td></tr> </table>	1		1	2			3			4		
1		1											
2													
3													
4													
Validade: Data: _____	Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 50px; text-align: center;">1</td><td style="width: 50px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td></tr> </table> Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: - Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED ( <a href="http://www.infarmed.pt">www.infarmed.pt</a> ); - Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00); - Fale com o seu médico ou farmacêutico.	1		2		3		4					
1													
2													
3													
4													
(assinatura do Médico Prescritor)	Data: _____ <small>Processado por computador - software - versão - empresa</small>												

**Anexo 6 - Aparelho Reflotron® Plus**



**Anexo 7 - Ficha de preparação do medicamento manipulado “Solução de álcool boricado a 70% saturado”****Ficha de Preparação****Medicamento:** Álcool boricado à saturaçãoTeor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 5 g (ml) de Ácido bóricoForma farmacêutica: SoluçãoData de preparação: 1/3/2021Número do lote: 010321Quantidade a preparar: 50 ml

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ácido bórico	002/265/8	Dimol			5g	2,5g	Catarina H. 01/03/21	
Álcool 70°	20/1025	Manuel Vieira			100 mL	50 mL	Catarina H. 01/03/21	

**Preparação**

Rubrica do operador

1. Verificar o estado de limpeza do material.	Catarina H.
2. Colocar 3/4 do álcool a 70° na proveta rolhada.	Catarina H.
3. Pesar o ácido bórico e adicionar lentamente ao álcool, agitando fortemente 20 seg.	Catarina H.
4. Após adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 70° e agitar.	Catarina H.
5. Deixar a proveta em repouso durante 1h, agitando de 15 em 15 min, 20 seg.	Catarina H.
6. Início = 17h30 Fim = 18h30	Catarina H.

Rubrica do Director Técnico

Data

7. Filtrar a solução obtida.	Catarina M.
8. Lavar o material utilizado.	Catarina M.
9. Secar o material.	Catarina M.
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

**Aparelhagem usada:**  
 Balança analítica.

**Embalagem**

Tipo de embalagem Frasco de vidro tipo âmbar conta gotas  
 Capacidade do recipiente 50 ml

Material de embalagem	Nº do lote	Origem


Operador:   *J*  

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------



Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Cor	Imeolor	Conforme	
Quantidade	50 ml	Conforme	

Aprovado       Rejeitado

Supervisor         /  /  

Nome e morada do doente

Nome do prescritor

Anotações

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Ácido lático	30g	0,66	1g	0,02	X 2,5g	X 2,2	= 0,11
Alcool 70°	250 ml	0,55	1 ml	0,002	X 50 ml	X 1,9	= 0,19
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
subtotal A							

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:		
forma farmacêutica preparada	quantidade	valor
Solução	50 ml	5,05 X 3
subtotal B		15,15

MATERIAL DE EMBALAGEM:			
material de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
Frascos	0,73	1	
subtotal C			0,73

rótulo	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal D			


  

dispositivos auxiliares de administração	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal E			

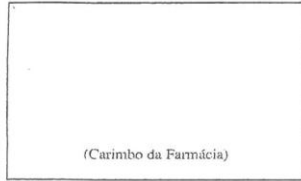
subtotal F (C + D + E)		
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F)		16,18
+ IVA		0,97
TOTAL		17,15 €

Operator \_\_\_\_\_ Supervisor 

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

**Anexo 8 - Ficha de preparação do medicamento manipulado “Pomada de vaselina salicilada a 2%”**



**Ficha de Preparação**

**Medicamento:** Vaselina Salicilada 2%.

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contêm 2 g (ml) de Ac-Salicílico

Forma farmacêutica: Pomada

Data de preparação: 21/06/2021

Número do lote: 020621

Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ac-Sal	180546-N-3	acofarma		2 g	2g	2g	MS	MS
Vaselina	15-024518	Dimer		98 g	98g	98g	MS	MS

**Preparação**

Rubrica do operador

1. Limpar a baneada e material com álcool a 96%.	
2. Pesar o ácido salicílico no boião.	
3. Pesar vaselina até q. b. 100.	
4. Agitar no unguetor.	
5. Limpar todo o material e baneada com álcool a 96%.	
6.	

Rubrica do Director Técnico

Data

7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

Aparelhagem usada:

Embalagem

Tipo de embalagem Unguentos  
 Capacidade do recipiente 100 ml

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
<u>Unguentos</u>		

Operador: MB

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------



Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Oda	Imodao	Conforme	<i>MB</i>
Quantidade	100g	Conforme	<i>MB</i>

Aprovado       Rejeitado

Supervisor \_\_\_\_\_      \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*Nome e morada do doente*

*Nome do prescriptor*

*Anotações*

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Aé. salicilico				0,02	X 2	X 2,2	= 0,088
Vaselina				0,009	X 98	X 1,9	= 1,6758
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
subtotal A							1,7638

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:		
forma farmacéutica preparada	quantidade	valor
Pomada	100g	5,05x3
subtotal B		15,15€

MATERIAL DE EMBALAGEM:			
materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
Unguentor	1€	1	1€
subtotal C			1€

rótulo	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal D			

dispositivos auxiliares de administração	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal E			

subtotal F (C + D + E)		
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F)		17,91
+ IVA		1,07
TOTAL		18,98€

Operador \_\_\_\_\_ Supervisor \_\_\_\_\_

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Anexo 9 - Esquema geral do procedimento do TRAg à COVID-19

**COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE**  
(NASOPHARYNGEAL)

**REF 41FK10**

**DE**  
Kursanleitung  
(NASOPHARYNGEAL)  
Technischer Support:  
Abbott.com/POCT

**ES**  
Guía de referencia rápida  
(NASOFARÍNGEA)  
Asistencia técnica:  
Abbott.com/POCT

**FR**  
Guide de référence rapide  
(Prélèvement Nasopharyngé)  
Support Technique ;  
Abbott.com/POCT

**IT**  
Guida Rapida di Riferimento  
(NASOFARINGEA)  
Supporto Tecnico  
Abbott.com/POCT

**PT**  
Guia de referência rápida  
(NASOFARÍNGEA)  
Suporte técnico:  
Abbott.com/POCT

**RU**  
Краткое руководство  
(назофарингеальный тампон)  
Техническая поддержка:  
Abbott.com/POCT

**1** Unpack and assemble the device. **2** Prepare the device. **3** Dip the device into the sample. **4** Perform 3-4 swabs. **5** Repeat steps 2-4 five times. **6** Add 5 drops of buffer. **7** Wait 15-20 minutes. **8** Read the result.

**TECHNICAL SUPPORT: ABBOTT.COM/POCT**

© 2020 Abbott. All rights reserved. All trademarks referenced are trademarks of either the Abbott group of companies or their respective owners.

41FK10-07-QRG-A0