

Desenvolvimento de um método cromatográfico por HPLC-DAD para a detecção de β -carbolinas e metabolitos

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

Miguel Matias Castilho

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Mestre Joana Domingos Gonçalves
Coorientador: Prof.^a Doutora María Eugenia Gallardo Alba

setembro de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Miguel Matias Castilho, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 37294 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 referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 18 / 9 / 2023

Miguel Matias Castilho

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer às minhas orientadoras da componente de investigação, a Professora Doutora María Eugenia Gallardo Alba e a Mestre Joana Domingos Gonçalves, por toda a dedicação e ajuda que demonstraram durante a realização deste trabalho. Gostaria, também, de agradecer a todos os que estiveram presentes no laboratório de toxicologia durante a execução do trabalho laboratorial, em especial ao Doutor Tiago Rosado, por todo o apoio e disponibilidade.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer a toda a equipa da Farmácia Morgado Duarte, que me acolheu durante o meu estágio. Gostaria, ainda, de fazer um agradecimento especial à Dr. Joana Lourenço, minha orientadora de estágio, por todo o apoio dado ao longo deste percurso.

Agradeço também a todos os meus amigos por todos os momentos passados nestes anos. A todos os elementos do UBIPharma, quer seja do meu mandato como coordenador do departamento pedagógico, quer seja como presidente da direção, obrigado pelos momentos passados e pelos conhecimentos partilhados.

Em último lugar, gostaria de agradecer à minha família por todo o apoio que me deram durante a minha formação académica. De um modo especial e particular, gostaria de agradecer à minha mãe, pois sem ela nunca conseguiria ter alcançado este marco.

A todos, obrigado!

Resumo

O presente relatório de estágio encontra-se dividida em dois capítulos: o primeiro é dedicado ao trabalho de investigação realizado; e o segundo visa o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária.

No Capítulo I, está descrito o trabalho de investigação realizado. A ayahuasca é uma bebida psicoativa preparada a partir da decocção das folhas de *Psychotria viridis* (*P. viridis*) e do caule de *Banisteriopsis caapi* (*B. caapi*). A primeira contém *N,N*-dimetiltriptamina (DMT), um composto alucinógeno, enquanto a segunda contém β -carbolinas (β -CA), que apresentam atividade como inibidores da monoamino oxidase A (MAO-A). Uma vez que a DMT é metabolizada por esta enzima, a sua inibição por parte das β -CA, permite que ela exerça o seu efeito sobre o sistema nervoso central.

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento no consumo da ayahuasca, pelo que se torna importante a existência de métodos analíticos sensíveis que permitam identificar estes compostos, e assim poder avaliar os seus efeitos nos seres humanos, permitindo um diagnóstico rápido em casos de intoxicação.

Assim, foi desenvolvido e validado, consoante as normas internacionais da *Food and Drug Administration*, um método de cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a um detetor *diode array* (HPLC-DAD), para a determinação das β -CA harmina, harmalina, tetrahydroharmina, harmol e harmalol.

Recorrendo ao método desenvolvido, foram analisadas amostras de diferentes bebidas de ayahuasca, permitindo a determinação das concentrações dos compostos previamente referidos. Verificou-se que a *P. viridis* e a *Mimosa hostilis* (*M. hostilis*) não evidenciaram a presença de β -carbolinas na sua constituição. Observou-se ainda que a *B. caapi* e a *Peganum harmala* (*P. harmala*) apresentavam todas as β -carbolinas em estudo, embora com maiores concentrações de harmina, harmalina e tetrahydroharmina. Foram também analisadas amostras com misturas de duas destas plantas, tendo-se observado a existência dos seis compostos em estudo, à exceção da mistura contendo *P. viridis* e *B. caapi*, onde não foi detetado harmalol. Uma mistura comercial de ayahuasca também foi analisada e observou-se que, à semelhança da mistura anterior, apresentava todos os compostos exceto o harmalol.

No Capítulo II, encontra-se detalhada a experiência profissionalizante realizada na Farmácia Morgado Duarte em Castelo Branco, que decorreu entre 1 de março e 9 de julho de 2021, sob orientação da Dra. Joana Lourenço.

Palavras-chave

HPLC-DAD; Ayahuasca; β -carbolinas; Farmácia Comunitária

Abstract

This work is divided into two chapters: the first is dedicated to the research work carried out; and the second chapter presents my internship in Community Pharmacy.

In Chapter I, the research work carried out is described. Ayahuasca is a psychoactive beverage prepared from the decoction of the leaves of *Psychotria viridis* (*P. viridis*) and the stem of *Banisteriopsis caapi* (*B. caapi*). The first one contains N,N-dimethyltryptamine (DMT), a hallucinogenic compound, while the second one contains β -carbolines (β -CA), which have activity as monoaminooxidase A (MAO-A) inhibitors. Since DMT is metabolized by this enzyme, its inhibition by β -CA allows it to exert its effect on the central nervous system.

In recent years there has been an increase in the consumption of ayahuasca, which makes it important to have sensitive analytical methods that allow the identification of these compounds and thus being able to assess their effects on human beings, allowing a quick diagnosis in cases of intoxication.

Moreover, a high efficiency liquid chromatography method coupled to a diode array detector (HPLC-DAD) was developed and validated, in accordance with the international standards of the Food and Drug Administration, for the determination of β -CA harmine, harmaline, tetrahydroharmine, harmol and harmalol.

Using the developed method, samples of different ayahuasca beverages were analyzed, allowing their characterization in terms of the concentrations of the previously mentioned compounds. It was found that *P. viridis* and *Mimosa hostilis* (*M. hostilis*) did not show β -carbolines in their constitution. Furthermore, it was observed that *B. caapi* and *Peganum harmala* (*P. harmala*) had all the β -CA under study, although with higher concentrations of harmine, harmaline and tetrahydroharmine. Samples with mixtures of two of these plants were also analyzed, and the existence of the six compounds under study was observed, except for the mixture containing *P. viridis* and *B. caapi*, where harmalol was not detected. A commercial mixture of Ayahuasca was also analyzed and it was observed that, like the previous mixture, it had all the compounds except harmalol.

In Chapter II, the professional experience carried out at Farmácia Morgado Duarte in Castelo Branco, which occurred between March 1 and July 9, 2021, under the guidance of Dr. Joana Lourenço, is detailed.

Keywords

HPLC-DAD;Ayahuasca; β -carbolines;Community Pharmacy

Índice

Capítulo 1 – Desenvolvimento de um método cromatográfico por HPLC-DAD para a deteção de β -carbolinas e metabolitos	1
1. Introdução	1
1.1. Ayahuasca	1
1.1.1. Composição da Ayahuasca	2
1.1.1.1. <i>N,N</i> -Dimetiltryptamina	2
1.1.1.2. β -carbolinas	3
1.1.2. Efeitos da Ayahuasca	5
1.1.3. Usos terapêuticos da Ayahuasca	6
1.2. HPLC-DAD – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplado a um Detetor de <i>diode array</i>	7
2. Objetivos	8
3. Materiais e Métodos	8
3.1. Desenvolvimento do Método Analítico	8
3.1.1. Reagentes e Condições	8
3.1.1.1. Reagentes, Padrões Analíticos, Soluções Padrão e Outras Soluções	8
3.1.1.2. Sistema Cromatográfico	9
3.1.1.3. Condições cromatográficas	9
3.1.1.4. Parâmetros avaliados	9
3.2. Quantificação de Amostras de Ayahuasca	11
3.2.1. Preparação da amostra	11
4. Resultados	12
4.1. Validação do Método Analítico	12
4.1.1. Seletividade	12
4.1.2. Curva de Calibração	15
4.1.3. Precisão e Exatidão	16
4.2. Quantificação de Amostras de Ayahuasca	18
5. Discussão	21
6. Conclusão e perspectivas futuras	23
Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia Morgado Duarte, Castelo Branco ..	25
1. Introdução	25
2. Organização da Farmácia	25
2.1. Localização e horário de funcionamento	25
2.2. Recursos Humanos	26
2.3. Espaço Físico	27
2.3.1. Espaço Físico Exterior	27
2.3.2. Espaço Físico Interior	28
2.4. Recursos informáticos	30
3. Fontes de informação e Documentação Científica	31
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	32
5. Aprovisionamento e Armazenamento	34
5.1. Seleção de fornecedores e aquisição de medicamentos e produtos de saúde	34
5.2. Receção e conferência de encomendas	35
5.3. Marcação de preços e etiquetagem	36
5.4. Armazenamento de encomendas	37
5.5. Controlo de temperatura e humidade	37
5.6. Controlo de prazos de validade	37
5.7. Gestão de devoluções	38
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	38
6.1. Farmacovigilância	39
6.2. Programa de Troca de Seringas	40
6.3. VALORMED	40
7. Dispensa de Medicamentos	41
7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	41
7.1.1. Receitas Médicas	41

7.1.2. Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos	43
7.1.3. Dispensa de Medicamentos Manipulados	44
7.2. Regimes de Comparticipação	44
8. Automedicação	46
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	47
9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	47
9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	48
9.3. Produtos dietéticos infantis	48
9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	48
9.5. Medicamentos de uso veterinário	49
9.6. Dispositivos médicos	50
10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	50
10.1. Determinação do peso, altura e Índice de Massa Corporal	51
10.2. Determinação da tensão arterial	51
10.3. Determinação da glicémia, colesterol total e triglicéridos	52
10.4. Administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação	53
10.5. Preparação Individualizada da Medicação	53
11. Preparação de Medicamentos	54
11.1. Medicamentos Manipulados	54
11.2. Preparações extemporâneas	56
12. Contabilidade e Gestão	56
13. Formações profissionais	58
14. Pandemia COVID-19	59
14.1. Impacto da pandemia em Farmácia Comunitária	59
14.1.1. Medidas de proteção e implementadas na FMD	59
14.1.2. Dispensa de Autoteste COVID-19	59
14.1.3. Dispensa de Medicamentos Hospitalares	59
14.2. “Programa de testagem CVP - Ensino Superior” - Universidade da Beira Interior	60
14.2.1. Equipamento de Proteção Individual	60
14.2.2. Testes a aplicar	60
14.2.3. Fases do processo	61
15. Conclusões	62
Bibliografia	63
Anexos	72

Lista de Figuras

Capítulo 1 – Desenvolvimento de um método cromatográfico por HPLC-DAD para a detecção de β -carbolinas e metabolitos

Figura 1: Estruturas químicas da DMT e da Serotonina (5-HT).....	2
Figura 2: Estruturas químicas das β -carbolinas tipicamente encontradas na ayahuasca.....	4
Figura 3: Cromatograma obtido para o padrão puro de THH a 0,1 mg/mL. $\lambda = 278$ nm, tR = 25,99 min.....	13
Figura 4: Cromatograma obtido para o padrão puro de harmalol a 2 μ g/mL. $\lambda = 360$ nm, tR = 22,49 min.....	13
Figura 5: Cromatograma obtido para o padrão puro de harmalina a 3,42 μ g/mL. $\lambda = 360$ nm, tR = 30,35 min.....	14
Figura 6: Cromatograma obtido para o padrão puro de harmina a 2,12 μ g/mL. $\lambda = 246$ nm, tR = 31,30 min.....	14
Figura 7: Cromatograma obtido para o padrão puro de harmol a 0,1 mg/mL. $\lambda = 246$ nm, tR = 23,90 min.....	15
Figura 8: Cromatograma obtido para a amostra de <i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> . $\lambda = 278$ nm.....	20
Figura 9: Cromatograma obtido para a amostra de <i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> . $\lambda = 360$ nm.....	20
Figura 10: Cromatograma obtido para a amostra de <i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> . $\lambda = 246$ nm....	21

Lista de Tabelas

Capítulo 1 – Desenvolvimento de um método cromatográfico por HPLC-DAD para a detecção de β -carbolinas e metabolitos

Tabela 1: Condições cromatográficas do método desenvolvido.....	9
Tabela 2: Quantidade de extrato liofilizado das amostras vegetais utilizada.....	12
Tabela 3: Tempo de retenção e comprimentos de onda (λ) selecionados.....	12
Tabela 4: Dados relativos à linearidade dos analitos em estudo.....	15
Tabela 5: Precisão e exatidão interdía.....	16
Tabela 6: Precisão e exatidão intradía.....	17
Tabela 7: Precisão e exatidão intermédia.....	17
Tabela 8: Concentração dos principais constituintes da ayahuasca em diferentes amostras vegetas. Os valores estão expressos em Média \pm Desvio-padrão.....	18

Lista de Acrónimos

Capítulo 1 – Desenvolvimento de um método cromatográfico por HPLC-DAD para a deteção de β -carbolinas e metabolitos

BC	<i>Banisteriopsis caapi</i>
β -CA	β -carbolinas
CV	Coefficiente de Variação
DAD	Detetor <i>diode array</i>
DART-HRMS	Análise Direta em Tempo Real com Espectrometria de Massa de Alta Resolução
DAT	Transportador da Dopamina
DMT	<i>N,N</i> -dimetiltryptamina
DYRK1A	Quinase 1 ^a regulada pela fosforilação da tirosina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLD	Detetor de Fluorescência
GC-NPD	Cromatografia Gasosa com um Detetor de Nitrogénio/Fósforo
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HPLC-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplado a um Detetor de <i>diode array</i>
HPTLC	Cromatografia em Camada Fina de Alto Desempenho
IV	Via Intravenosa
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massa em <i>Tandem</i>
LOQ	Limite de Quantificação
MAO	Monoamina Oxidase
MAO-A	Monoamina Oxidase A
MAO-B	Monoamina Oxidase B
MH	<i>Mimosa hostilis</i>
MH+BC	<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i>
MH+PH	<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i>
PH	<i>Peganum Harmala</i>
PV	<i>Psychotria viridis</i>
PV+BC	<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i>
PV+PH	<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i>
QC	Controlos de Qualidade
R ²	Coefficiente de Determinação
RE	Erro Relativo
SNC	Sistema Nervoso Central
SSRIs	Inibidores Específicos da Recaptação da Serotonina
THH	Tetrahydroharmina
tR	Tempo de retenção
UDV	União do Vegetal
UPLC-UV-MS	Cromatografia de Ultra Eficiência acoplada a Espectrometria de Massa com Deteção Ultravioleta
UV	Ultravioleta
λ	Comprimento de onda

Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia Morgado Duarte, Castelo Branco

AC	Anticólicas
AD	Anti diarreia
ADM-IASFA	Assistência na Doença aos Militares – Instituto de Ação Social das Forças Armadas
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Anti obstipação ou <i>confort</i>
APA	Agência Portuguesa do Ambiente
AR	Anti Regurgitação
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNP	Código Nacional do Produto
CVP	Cruz Vermelha Portuguesa
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAE	Direção Geral das Atividades Económicas
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DM	Dispositivo Médico
FC	Farmácia Comunitária
FEFO	<i>“first expire, first out”</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FMD	Farmácia Morgado Duarte
FP	Farmacopeia Portuguesa
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
HÁ	Hipoalergénicos
HTA	Hipertensão Arterial
IGM	Instituto de Genética Médico Dr. Jacinto Magalhães
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED I.P.	Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde I.P.
IVA	Imposto do Valor Acrescentado
Médis/CTT	Seguros e Tecnologias – MAIS Sindicato
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PDF	Apropriada para Prematuros ou com Baixo Peso
PEMProxi	Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação

PT	Prontuário Terapêutico
PTS	Programa de Troca de Seringas
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SAFE	Serviço de Apoio ao Farmacêutico
SAMS	Serviços de Assistência Médico Social
SASUBI	Serviços de Ação Social da UBI
SAVIDA	Programa Sã-vida EDP
SIFARMA.MA	<i>Sifar</i> Módulo de Atendimento
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SSCGD	Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos
TRAg	Testes Rápidos de Antigénio
UBI	Universidade da Beira Interior
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 1 – Desenvolvimento de um método cromatográfico por HPLC-DAD para a detecção de β -carbolinas e metabolitos

1. Introdução

1.1. Ayahuasca

A ayahuasca é uma bebida usada, tradicionalmente, por grupos indígenas da Amazônia, em países como Brasil, Peru, Colômbia e Equador, para fins ritualísticos ou terapêuticos (1,2). Este é um termo Quéchua que, etimologicamente, deriva de “*aya*” e “*wasca*”, que significam espírito e videira, respetivamente (3). Existem ainda outros termos usados para se referir a esta preparação, como “*hoasca*” ou “*oasca*”, “*caapi*” ou “*kahpi*”, “*daime*”, “*yajé*” ou “*yage*”, “*cipó*”, “*natema*” ou “*natem*”, “*dapa*”, “*mihi*” e “*vegetal*” (4).

O seu uso remonta aos primeiros habitantes aborígenes da Amazônia, onde era considerada uma ferramenta de cura para múltiplos propósitos, entre eles a estimulação do pensamento criativo e a criatividade visual (3,4). A origem do seu uso na Amazônia é pouco conhecida, contudo a sua utilização em toda a Bacia Amazônica permaneceu enraizada na mitologia e filosofia tribal (3).

Diversos relatos indicam que o estudo científico da ayahuasca começou com o botânico Richard Spruce, de nacionalidade inglesa, que, entre 1849 e 1864 viajou pela amazônia para compilar informação sobre as variedades de plantas lá existentes (3). Atualmente, a ayahuasca é utilizada de forma legal no Brasil, desde 1987, e em alguns países europeus e nos Estados Unidos, para fins religiosos, culturais e terapêuticos (5). Destaca-se esta prática em algumas igrejas sincréticas, como o Santo Daime, a União do Vegetal (UDV) e a Barquinha, que misturam elementos do xamanismo amazônico, cristianismo, espiritismo e religiões afro-brasileiras como a umbanda (5). Os membros do Santo Daime, conhecidos como Daimistas, acreditam que as propriedades medicinais da ayahuasca permitem revelar emoções reprimidas, que são expelidos como vômito ou diarreia (3). Nos Estados Unidos da América, no Canadá, na Holanda e na França, a ayahuasca é ilegal, sendo que em Portugal a sua posse para uso próprio foi descriminalizada pela Lei 30/2000, de 29 de novembro (6). Contudo, a venda, transporte e cultivo de plantas de ayahuasca é ilegal em Portugal (6).

1.1.1. Composição da Ayahuasca

Esta bebida é obtida pela decocção da raspa dos caules de *Banisteriopsis caapi* (*B. caapi*), comumente chamado “mariri” ou “jagube” no Brasil, e das folhas de *Psychotria viridis* (*P. viridis*), conhecida por “chacrona” ou “queen”, que resulta num preparado espesso, acastanhado e oleoso (2,7,8). A primeira é rica em β -carbolicinas (β -CA), um grupo de alcaloides naturais derivados do indol, enquanto a segunda contém *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) (4,9). Contudo, a ayahuasca é muitas vezes preparada com uma variedade de outras plantas, resultando em várias combinações com composições e efeitos variados (10). Para substituir *B. caapi*, podem-se utilizar análogos naturais, como *Tribulus terrestris* e as sementes de *Peganum harmala* (*P. harmala*), ou compostos sintéticos, como harmina *freebase*/HCl, moclobemida e tetrahydroharmina *freebase*/HCl (9,11,12). Em substituição à *P. viridis*, tem-se utilizado a *Brugmansia suaveolens*, a *Brunfelsia*, spp., a *Datura suaveolens*, a *Diplopterys cabrerana*, a *Iochroma fuchsoides*, a *Juanulloa* spp., a *Malouetia tamarquina*, a *Nicotiana tabacum*, a *Psychotria carthagenensis* e a *Tabernaemontana* spp. (11,12). Existem ainda outras plantas que contêm grandes quantidades de DMT, como a *Phalaris aquatica*, a *Acacia maidenii* ou casca de árvore do gênero *Virola* (7).

1.1.1.1. *N,N*-Dimetiltriptamina

A DMT (Figura 1.) é uma molécula simples de baixo peso molecular, de carácter hidrofóbico, semelhante a moléculas que estão presentes naturalmente no corpo humano, como a serotonina e a melatonina (4,12,13). Ela tem afinidade para os recetores 5-HT_{1A/1B/1D/2A/2B/2C/6/7}, com atividade agonista parcial nos recetores 5-HT_{1A/2A/2C}, sendo que os efeitos psicadélicos são mediados, essencialmente, pelos recetores 5-HT_{2A/2C} (4,7). Também mostrou afinidade pelos recetores α 1 e α 2-adrenérgicos, pelos recetores de dopamina D1 e pelos recetores sigma-1 (4).

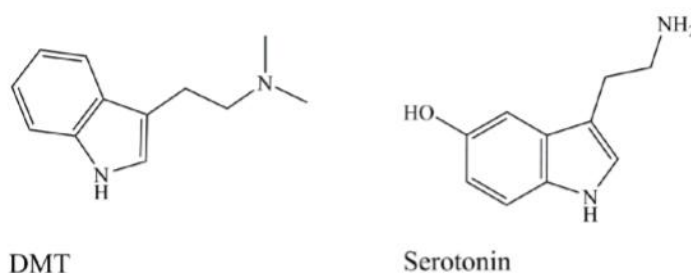


Figura 3: Estruturas químicas da DMT e da Serotonina (5-HT).

Os efeitos da DMT variam mediante a via de administração, sendo a mesma consumida nas formas fumada, intravenosa (IV) ou oral. Contudo, deste último modo, a DMT é rapidamente metabolizada pela Monoamina Oxidase A (MAO-A) presente no fígado e intestino (4,12).

A Monoamina Oxidase (MAO) é uma enzima que catalisa a desaminação oxidativa de aminas biogénicas como a dopamina, a serotonina, a norepinefrina e a triptamina (14). Apresenta-se sob a forma de duas isozimas, MAO-A e Monoamina Oxidase B (MAO-B), sendo que a primeira catalisa preferencialmente a oxidação da serotonina e da norepinefrina, enquanto a segunda catalisa seletivamente a oxidação da feniletilamina e benzilamina. A dopamina, a tiramina e a triptamina parecem ser substratos de ambas (14).

Para além do efeito alucinogénio da DMT, o seu consumo pode resultar em alguns efeitos fisiológicos como náusea, vômitos, diarreia e aumento da frequência cardíaca e tensão arterial, que estão relacionados com alterações eletrofisiológicas após a ativação do recetor 5-HT_{2A} (6,12). Outros sintomas que se podem manifestar incluem alucinações visuais e delírio, para além de poder causar uma perturbação emocional ao ponto de levar a uma psicose ou mesmo à esquizofrenia (12).

Foi posta a hipótese de que a DMT levaria a uma degradação gradual do processo cognitivo, contudo houve estudos que concluíram que ela tem um efeito calmante e suprime atividade psicótica, para além de conferir sensação de relaxamento (12). Ainda, a ativação de 5-HT_{2A} pela DMT pode potenciar a expressão de genes que codificam fatores de transcrição, como c-fos, egr-1 e egr-2, conhecidos por estarem associados à plasticidade sináptica, memória e atenção (6).

1.1.1.2. β -carbolinas

As β -CA são alcaloides indólicos tricíclicos semelhantes às triptaminas que têm um largo espetro de ação nos órgãos humanos, podendo ser encontrados não só em animais, como também em várias plantas e fungos (4,12). Podem ainda funcionar como compostos endógenos em algumas espécies de mamíferos (12). As β -CA são biossintetizadas a partir do triptofano e/ou triptamina, através de um processo de condensação envolvendo indolaminas e aldeídos ou cetoácidos (6).

A harmalina foi o primeiro alcaloide isolado das sementes e raízes de *P. harmala*, estando também presentes, ainda que em quantidades menores, harmina, harmalol e tetrahydroharmina (THH) (Figura 2.) (3,12). Relativamente à *B. caapi*, o primeiro alcaloide isolado foi a harmina, tendo sido também identificadas as outras β -CA referidas anteriormente (3,15).

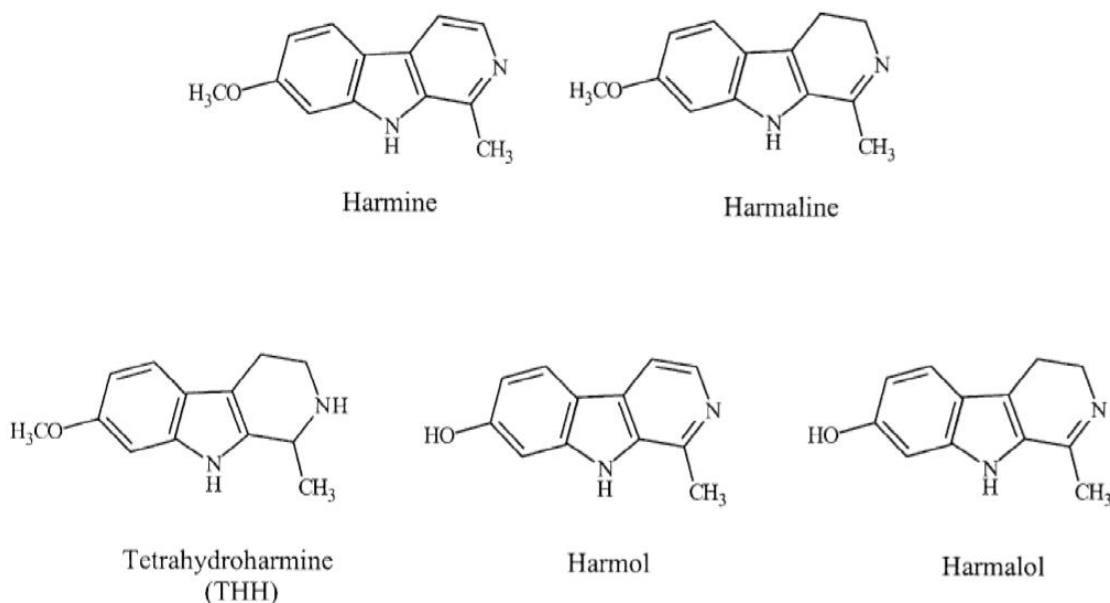


Figura 4: Estruturas químicas das β -carbolinas encontradas na ayahuasca.

As β -CA naturalmente presentes, exibem uma ampla gama de efeitos psicofarmacológicos, devido à sua ligação com vários tipos de recetores, como os recetores de benzodiazepinas, da imidazolina, da serotonina e os opióides, e pela sua ação como inibidores da MAO (4,16,17). Outros mecanismos de ação propostos para as β -CA incluem a inibição do transportador de dopamina (DAT) em altas concentrações e a inibição específica da quinase 1A regulada pela fosforilação da tirosina (DYRK1A) (4).

A harmina e a harmalina atuam como inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A, enquanto a THH atua como um fraco inibidor da recaptção da serotonina (4).

Um dos mecanismos de ação das β -CA é a inibição reversível da MAO, que são enzimas presentes na membrana mitocondrial, podendo estar no cérebro, nos rins, no baço e nos intestinos (12). No cérebro existe uma maior quantidade de MAO-B que de MAO-A, mas ambas são responsáveis pela desaminação de diversos neurotransmissores (12). Por um lado, as β -CA podem ainda sofrer uma reação de N-metilação, resultando num análogo do ião 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+), cuja acumulação pode levar ao stress oxidativo e subsequente citotoxicidade ao nível da mitocôndria, pois a sua acumulação pode levar ao stress oxidativo, que bloqueia o complexo I da cadeia de transporte de eletrões (12). Por outro, alguns estudos sugerem que as β -CA apresentam propriedades antioxidantes contra espécies reativas de oxigênio, uma vez que inibem a MAO, enzima cuja oxidação de aminas biogénicas e neurotransmissores resulta em peróxido de hidrogênio, radicais de oxigênio e aldeídos, que são fatores de risco para a lesão oxidativa celular (12,18).

As β -CA, por si só, demonstraram produzir efeitos psicológicos e fisiológicos que incluem alucinações, confusão, agitação, ataxia, paralisia, euforia, convulsões e problemas digestivos (náuseas e vômitos) (4,17). Há ainda uma possibilidade de as β -CA produzir a síndrome da serotonina, devido à sua atuação como inibidores da MAO-A (4,19). Esta reação poderá ser exacerbada pelo uso concomitante com inibidores específicos da recaptção da serotonina (SSRIs) (19). Esta capacidade de produzir efeitos psicológicos e fisiológicos deve-se à sua capacidade de modular os níveis de alguns neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC), ao inibir o seu metabolismo ou ao interagir diretamente com um recetor específico, como é o caso da estimulação do efluxo de dopamina (6). Os tremores também podem ser um efeito fisiológico resultante das β -CA, devido à sua interação com os recetores de serotonina (6). Ainda, os problemas digestivos podem dever-se também ao aumento da estimulação central de 5-HT do nervo vago e à estimulação periférica do intestino (6).

1.1.2. Efeitos da Ayahuasca

As propriedades psicotrópicas da ayahuasca são atribuídas ao facto de conter DMT, presente na *P. viridis*, que ganha acesso à corrente sanguínea devido às β -CA, presentes na *B. caapi* (20,21). A DMT é um alucinógeno que pode ser fumado, injetado, inalado ou ingerido por via oral (4,7). Contudo, quando consumido por via oral, a DMT é degradada pelas MAOs intestinais e hepáticas (4). Deste modo, para exercer o seu efeito, é necessário prevenir a sua degradação. As β -CA atuam como inibidores dessa mesma enzima, protegendo a DMT do seu metabolismo e permitem a sua ação no SNC (1,4).

A ayahuasca pode ser preparada com uma variedade de outras plantas, nomeadamente *Brugmansia suaveolens*, a *Brunfelsia*, spp., a *Datura suaveolens*, a *Diplopterys cabrerana*, a *Iochroma fuchsoides*, a *Juanulloa* spp., a *Malouetia tamarquina*, a *Nicotiana tabacum*, a *Psychotria carthagenensis* e a *Tabernaemontana* spp. (11,12). Assim, a inibição da MAO pode também contribuir para a ação de outros alcaloides psicoativos, como por exemplo a nicotina da espécie *Nicotiana* (10,22).

Relativamente aos efeitos da ayahuasca, elas podem variar consoante a dose e suscetibilidade do utilizador, e incluem modificações perceptivas, efeitos somáticos, mudanças no conteúdo do pensamento e aumento da responsabilidade emocional (2,3). A ayahuasca também demonstra melhorar a autocompaixão e a desregulação emocional para além de reduzir o stress (23,24).

Silva *et al.* (25) refere que a ayahuasca apresenta uma ação antineuroinflamatória, isto porque num estudo onde foi feita a administração de DMT, se observou a formação de novas espinhas dendríticas. Outros benefícios dos extratos da ayahuasca incluem propriedades curativas e antimicrobianas (26,27).

Embora a ayahuasca não leve ao abuso, dependência, abstinência ou dano psicossocial, o seu uso apresenta alguns efeitos menos desejáveis (24). Tais incluem leve incoordenação motora, náuseas, vômitos, diarreia e aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura

retal (3,12). Devido à interação entre os sistemas da dopamina e da serotonina, também já foram relatados casos de psicose induzida por ayahuasca (28,29). Num artigo de Simão *et al.*, foi sugerido que o efeito sinérgico dos compostos presentes em cada planta usada na decocção de ayahuasca exerce neurotoxicidade, o que se revela preocupante uma vez que um dos órgãos-alvo afetados é o cérebro (30).

1.1.3. Usos terapêuticos da Ayahuasca

Relativamente aos usos terapêuticos da ayahuasca, vários estudos sugerem que está associada a reduções nos problemas de saúde mental, como ansiedade e dismorfia corporal, para além de melhorar os distúrbios de déficit de atenção (1,3). Existe também um número crescente de estudos que indica o potencial uso da ayahuasca em tratamentos de dependência de álcool, tabaco e drogas ilícitas (1,5). Relativamente a este tópico, um estudo de Loizaga-Velder & Verres (31), foi observado que o uso de ayahuasca contribuía para a redução do desejo por drogas e, conseqüentemente, redução de recaídas. Adicionalmente, num estudo em ratos condicionados ao metilfenidato, foi sugerido que a ayahuasca restaurou a função cerebral normal em áreas associadas à expressão desejo/procura de drogas, realçando o seu potencial no tratamento da dependência de drogas (32). Já Barbosa *et al.* (33) verificou que os níveis de dependência de álcool e tabaco eram mais baixos nos indivíduos consumidores de ayahuasca quando comparados com a população geral. O facto de a ayahuasca reduzir a ansiedade devido à abstinência de etanol e prevenir as alterações induzidas por este ao nível do recetor 5-HT_{1a} e nos níveis de prodinorfina no hipocampo, revela-se uma potencial aplicação desta decocção na modulação de alterações neuroplásticas induzidas pelo etanol (34).

Pode ser ainda usada em transtornos de humor, como a depressão, potencialmente explicado pela existência de β -CA inibidoras da MAO-A (1,14). Num estudo de Palhano-Fontes *et al.* foi encontrada evidência de que uma sessão com administração de uma dose de ayahuasca proporcionava um rápido efeito antidepressivo, quando comparado com o placebo (35). É ainda referido que existem estudos onde se verificava que a administração crónica de harmina levava a acontecimentos compatíveis com este efeito antidepressivo, tais como a redução do tempo de imobilização, o aumento do tempo de escalada e de natação, a reversão da anedonia, o aumento do nível de fator neurotrófico derivado do cérebro no hipocampo e a estimulação da neurogênese de células progenitoras neuronais humanas, derivadas de células pluripotentes (35). Ainda neste estudo, observou-se que uma única sessão de administração de ayahuasca em pacientes com depressão, aumentava o aporte sanguíneo em regiões cerebrais constantemente implicadas na regulação do humor e das emoções (35). A atividade como antidepressivo pode também ser explicada pela afinidade ao recetor sigma-1, que protege os neurónios corticais do efeito do stress oxidativo (12). Adicionalmente, alterações funcionais na rede cerebral padrão, um grupo de regiões cerebrais associadas com autopercepção, poderão mediar este efeito antidepressivo (36).

Segundo Osório *et al.*, a atividade antidepressiva da ayahuasca tem potencial nos doentes que não respondem a antidepressivos convencionais (37). Apresenta ainda um potencial terapêutico a longo prazo para o luto, pelos seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos (38).

Dadas as suas propriedades antineuroinflamatórias, a ayahuasca apresenta um potencial uso em diversas doenças neurológicas e psiquiátricas como a isquemia cerebral, a esclerose múltipla, a doença de alzheimer e a esclerose lateral amiotrófica. Tal deve-se ao facto de a neuroinflamação ser um dos principais mecanismos patofisiológicos envolvidos nesta doença (25). Ainda, as β -CA inibidoras da MAO-B poderão ser úteis no tratamento da doença de Parkinson (14). A ayahuasca pode também ser aplicável nesta patologia por apresentar um perfil neuroprotetor e por estimular a proliferação das células neuronais (39).

1.2. HPLC-DAD – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplado a um Detetor de *diode array*

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) é uma técnica cromatográfica utilizada para separar, identificar e quantificar os componentes de uma mistura (40). Geralmente, compreende uma fase estacionária, uma fase móvel de polaridade variável e um detetor. A primeira é geralmente uma coluna sólida de alguns centímetros de comprimento, que contém partículas de suporte de sílica ligadas a uma substância que efetua a separação dos componentes do analito consoante a sua polaridade relativa. A segunda é composta por um ou mais solventes de polaridades variáveis, podendo também estar sujeito a um gradiente variável (40).

Neste tipo de cromatografia, o tempo necessário para remover um certo componente do analito da coluna, ou “tempo de retenção”, é usado como um identificador de característica para aquele composto, e depende da sua interação com a fase estacionária (40). Quanto maior for a afinidade com a fase estacionária, maior será o tempo de retenção.

Na cromatografia de fase normal, a fase estacionária é relativamente polar e a fase móvel é relativamente apolar, sendo necessário um gradiente de solventes apolares para polares para proceder à eluição (40,41).

Na cromatografia de fase reversa a fase estacionária é muito apolar, geralmente usando cadeias de 8 ou 18 carbonos ligados à sílica, e a fase móvel é relativamente polar, sendo necessário um gradiente de solventes polares a apolares (40,41).

O detetor *diode array* (DAD) permite a medição do eluato a vários comprimentos de onda simultaneamente. Comparado com os detetores ultravioleta (UV) convencionais, o DAD é construído com ótica inversa, onde a luz passa primeiro pela célula detetora e depois por um policromador ou prisma, onde é dividida espectralmente. De seguida, chega à rede de díodos e a informação obtida é processada eletronicamente (41).

2. Objetivos

O presente trabalho tem como principal objetivo o desenvolvimento e validação de um método cromatográfico por HPLC-DAD, que permita a detecção de DMT e detecção e quantificação de β -CA e seus metabolitos presentes no chá de ayahuasca.

Ainda, este trabalho tem como objetivo adicional a aplicação do método desenvolvido em diversas amostras de bebidas de ayahuasca, de modo a quantificar as β -CA e metabolitos existentes.

3. Materiais e Métodos

3.1. Desenvolvimento do Método Analítico

De modo a demonstrar que um método analítico é adequado ao seu propósito, este deve ser submetido a um processo de validação. Assim, a presente metodologia foi validada através de um protocolo definido internacionalmente pela *Food and Drug Administration* (FDA), com a duração de 5 dias (42).

Numa primeira instância, serão descritos os reagentes e as condições do método analítico desenvolvido. Posteriormente, serão abordados os parâmetros estudados, que incluem a seletividade, a curva de calibração, a linearidade, os limites de quantificação, a exatidão e a precisão.

3.1.1. Reagentes e Condições

3.1.1.1. Reagentes, Padrões Analíticos, Soluções Padrão e Outras Soluções

Os padrões analíticos harmina, harmalina, THH, harmol e harmalol foram gentilmente cedidos através de uma colaboração com o Doutor J. Restolho da Nal von Minden, GmbH (Regensburg, Alemanha).

O metanol (grau HPLC) foi obtido da *Fischer Chemical* (Loughborough, Reino Unido), o ácido fórmico (99,9% de pureza) foi adquirido da *SigmaAldrich* (Sintra, Portugal), e a água desionizada foi obtida de um Sistema Milli-Q (Millipore, Billerica, MA, EUA).

As soluções de mãe de THH, harmina, harmalina, harmol e harmalol foram preparadas a 1 mg/mL em metanol, sendo que as soluções de calibração (trabalho) foram preparadas às concentrações de 0,16 μ g/mL, 0,3 μ g/mL, 0,31 μ g/mL, 0,63 μ g/mL, 1,25 μ g/mL, 1,5 μ g/mL, 2,5 μ g/mL, 5 μ g/mL, 7,5 μ g/mL e 10 μ g/mL através de diluições em série em metanol.

3.1.1.2. Sistema Cromatográfico

Para o desenvolvimento do método analítico e sua posterior validação, foi utilizado um sistema HPLC-DAD (Soquímica, Lisboa, Portugal), mais concretamente o modelo 1260 da *Agilent Technologies*. A fase estacionária consistiu numa coluna analítica YMC-Triart PFP (5 µm, 4,6 mm ×150 mm), com 12 nm de porosidade, acoplada a um suporte Guard-c (4×10 mm) e uma pré-coluna Triart PFP (5 µm, 3×10 mm), todos da YMC Europe GmbH (Solítica, Lisboa, Portugal).

3.1.1.3. Condições cromatográficas

As condições cromatográficas utilizadas no método desenvolvido constam na Tabela 1.

Tabela 2: Condições cromatográficas do método desenvolvido.

Condições	
Eluente A	0,1% de ácido fórmico em metanol
Eluente B	0,1% de ácido fórmico em água
Volume de injeção	50 µL
Temperatura da coluna	25 °C
Temperatura do amostrador	4 °C
Fluxo de eluente	1,5 mL/min
Comprimentos de onda (λ)	246 nm, 278 nm, 360 nm

O tempo total do procedimento cromatográfico foi de 40 minutos e, a eluição foi realizada segundo um gradiente:

- Nos primeiros 2 minutos, 5% do eluente A e 95% do eluente B;
- Do minuto 2 ao minuto 32, 50% do eluente A e 50% do eluente B;
- Do minuto 32 ao minuto 40, 5% do eluente A e 95% do eluente B.

3.1.1.4. Parâmetros avaliados

3.1.1.4.1. Seletividade

A seletividade é a resposta que um determinado método analítico apresenta para as diversas substâncias presentes numa amostra. Este termo não deve ser confundido com a especificidade, que se baseia na capacidade que o método apresenta em responder a uma única substância de interesse dentre outras presentes na amostra. Para os métodos cromatográficos, o termo “seletividade” é mais apropriado, pois estes produzem respostas para os vários compostos presentes na amostra e não apenas para os de interesse. Este parâmetro torna-se importante, pois permite distinguir potenciais interferentes aquando da quantificação do analito de interesse (43).

Assim, para determinar os tempos de retenção e os comprimentos de onda onde a absorção é máxima dos vários compostos em estudo, foram injetados os padrões puros, correspondendo às concentrações de 100 µg/mL para todos os compostos em estudo.

3.1.1.4.2. Curva de calibração e limites

A curva de calibração é o modelo matemático que estabelece uma relação entre a resposta instrumental e a concentração do analito (43). Este deve ser contruído a partir de uma amostra branco, de um calibrador zero e de, pelo menos, seis calibradores diferentes de zero. Os critérios de aceitação indicam que estes últimos devem ser até $\pm 15\%$ da concentração nominal, exceto o limite de quantificação (LLOQ), definido como a menor concentração do analito de interesse presente na amostra que pode ser quantitativamente determinada com valores de precisão (coeficiente de variação inferior ou igual a 20%) e exatidão aceitáveis, que deve ser até $\pm 20\%$. (42,43) Ainda, devem-se realizar controlos de qualidade (QC) para avaliar a precisão e exatidão de um ensaio e a estabilidade das amostras (42). Neste estudo não foi estudado de forma exaustiva o limite de deteção sendo que este limite foi considerado o valor do LLOQ.

Para construir a curva de calibração usaram-se 6 calibradores no intervalo de concentrações de 0,16 – 10,00 µg/mL para as restantes. A calibração foi realizada ao longo de cinco dias.

Para os QC foram preparadas e analisadas, em triplicado, as concentrações de 0,30 µg/mL, 1,5 µg/mL e 7,5 µg/mL.

3.1.1.4.3. Exatidão e Precisão

A exatidão, ou *bias*, ou erro relativo (RE), é um parâmetro que permite julgar a confiabilidade do método analítico, pois representa a proximidade entre os resultados obtidos pelo método e os valores nominais (43). Esta poderá estar até $\pm 15\%$ da concentração nominal, exceto o LLOQ, que deve ser até $\pm 20\%$ (42).

A precisão é a medida dos erros aleatórios e representa a proximidade dos resultados das medições individuais, quando realizadas repetidamente a alíquotas múltiplas de um mesmo volume de matriz (43). A precisão interdia, ou precisão intermediária, define a capacidade de o método fornecer os mesmos resultados em dias diferentes, no mesmo laboratório (43). A precisão intradia, ou repetibilidade, define-se como a habilidade de o método repetir, num curto intervalo de tempo, os mesmos resultados, com as mesmas condições de análise (43). A precisão é expressa em termos de coeficiente de variação (CV) e, em relação aos critérios de aceitação, pode estar até $\pm 15\%$, à exceção do LLOQ, que pode estar até $\pm 20\%$ (42).

Para estimar a exatidão e precisão, devem ser incluídas pelo menos 3 análises individuais ao longo de vários dias (42).

Com o intuito de analisar a precisão interdia, foram preparadas amostras com concentrações de 0,16 µg/mL, 0,31 µg/mL, 0,63 µg/mL, 1,25 µg/mL, 2,50 µg/mL, 5,00 µg/mL e 10,0 µg/mL sendo analisadas em cinco dias seguidos.

Para a analisar a precisão intradia e exatidão, realizaram-se, no mesmo dia, seis medições às concentrações de 0,16 µg/mL, 0,31 µg/mL, 1,25 µg/mL e 10 µg/mL.

Ainda, para obter a precisão intermédia realizaram-se, em triplicado, medições às concentrações 0,30 µg/mL, 1,5 µg/mL, 7,50 µg/mL.

Adicionalmente para completar esta componente foi estudado o fator de diluição sendo que para isso se prepararam concentrações de padrões superiores ao limite de quantificação mais alto da curva e as amostras foram diluídas com diferentes fatores de diluição: 1:100; 1:50 e 1:2. Cada ensaio foi realizado em triplicado. O procedimento manteve-se linear após a aplicação dos diferentes fatores de diluição ($CV \leq 15\%$ e $bias \pm 15\%$).

3.2. Quantificação de Amostras de Ayahuasca

3.2.1. Preparação da amostra

As amostras vegetais de *P. viridis* (folhas), *P. harmala* (sementes), *B. caapi* (raspas do caule), *Mimosa hostilis* (*M. hostilis*) (raiz) e uma mistura comercial foram adquiridas online na Loja Shayana (<https://www.shayanashop.com>, Amsterdão, Holanda) (acedido a 25 de maio de 2019).

As decocções de ayahuasca foram preparadas segundo uma receita tradicional gentilmente cedida pelo Dr. Nicolás Fernández (Universidad de Buenos Aires, Argentina). Foram pesados 0,210g de cada uma das amostras vegetais, seguido da sua maceração num almofariz com algumas gotas de água. Depois, foram adicionados 250mL de água ultrapura e as misturas obtidas foram transferidas para frascos *Schott*. De seguida, ferveu-se esta preparação a 100 °C durante 4 horas. O mesmo procedimento aplicou-se para uma mistura comercial e para as misturas feitas com duas destas amostras vegetais: *P. viridis* e *P. harmala* (PV+PH); *P. viridis* e *B. caapi* (PV+BC); *M. hostilis* e *P.harmala* (MH+PH); *M.hostilis* e *B. caapi* (MH+BC). Por fim, as amostras foram arrefecidas, filtradas e congeladas a -80 °C e liofilizadas.

Numa primeira fase, pesaram-se os vários extratos liofilizados, cujo peso se encontra na Tabela 2, e procedeu-se à sua reconstituição com fase móvel aquosa. De seguida, levou-se ao vórtex e depois foi sonicado. A seguir, filtrou-se para um vial. A seguir, realizou-se a sua diluição com fase móvel aquosa segundo um fator de diluição 1:50. Por fim, colocou-se num *vial* e, depois, no amostrador para ser injetado no sistema HPLC.

Tabela 3: Quantidade de extrato liofilizado das amostras vegetais utilizada.

<i>Amostras Vegetais</i>	<i>Quantidade (mg)</i>
PV	4,6
PH	4,8
MH	4,0
BC	5,7
PV + PH	4,8
MH + PH	4,1
MH + BC	4,9
PV + BC	5,8
Mistura comercial	4,3

4. Resultados

4.1. Validação do Método Analítico

4.1.1. Seletividade

Na Tabela 3 podem-se verificar os tempos de retenção e o λ selecionado para cada um dos padrões puros injetados. Os picos obtidos para cada um dos compostos encontram-se nas figuras 3 a 7.

Tabela 3: Tempo de retenção e comprimentos de onda (λ) selecionados.

<i>Composto</i>	<i>Tempo de retenção (tR) (min)</i>	<i>λ (nm)</i>
Harmalol	22,49	360
Harmol	23,90	246
THH	25,99	278
Harmalina	30,35	360
Harmina	31,30	246

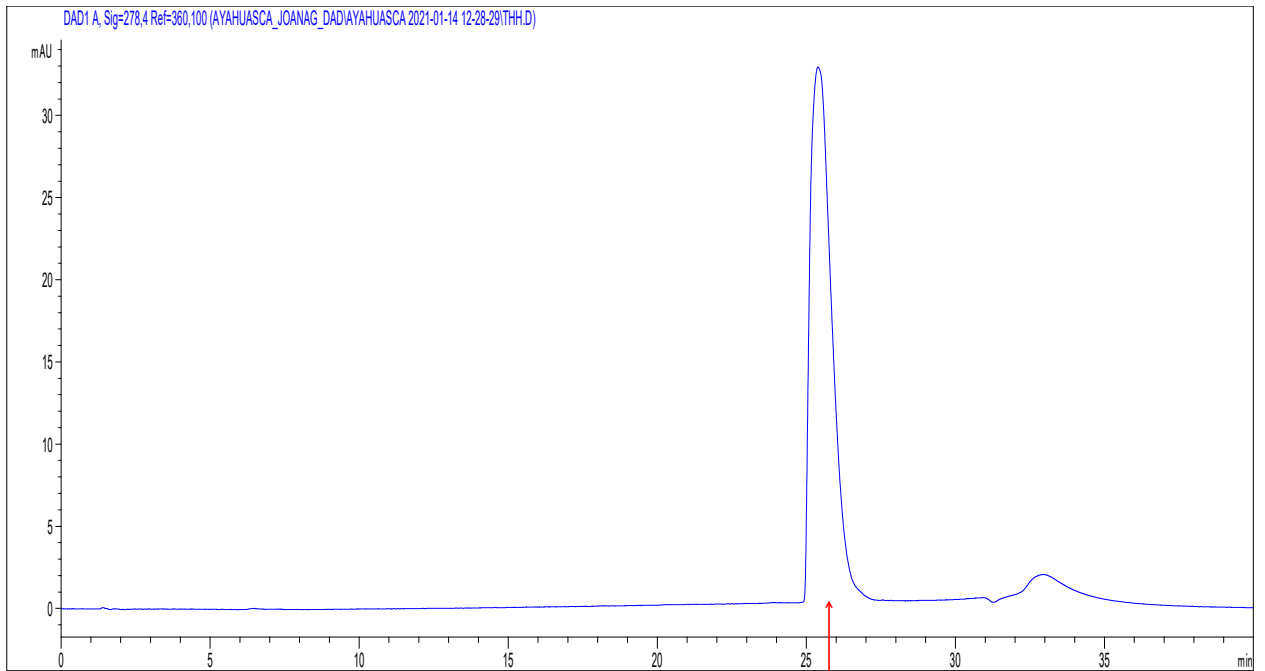


Figura 3: Cromatograma obtido para o padrão puro de THH a 0,1 mg/mL. $\lambda = 278$ nm, tR = 25,99 min.

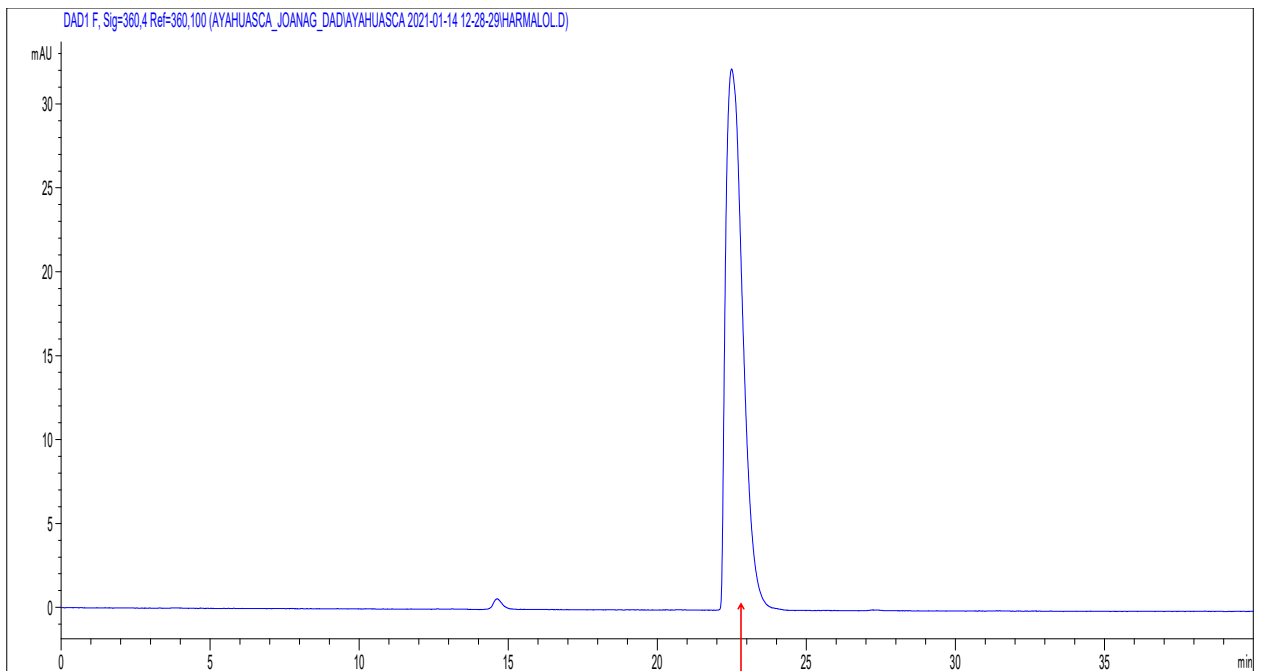


Figura 4: Cromatograma obtido para o padrão puro de harmalol a 2 µg/mL. $\lambda = 360$ nm, tR = 22,49 min.

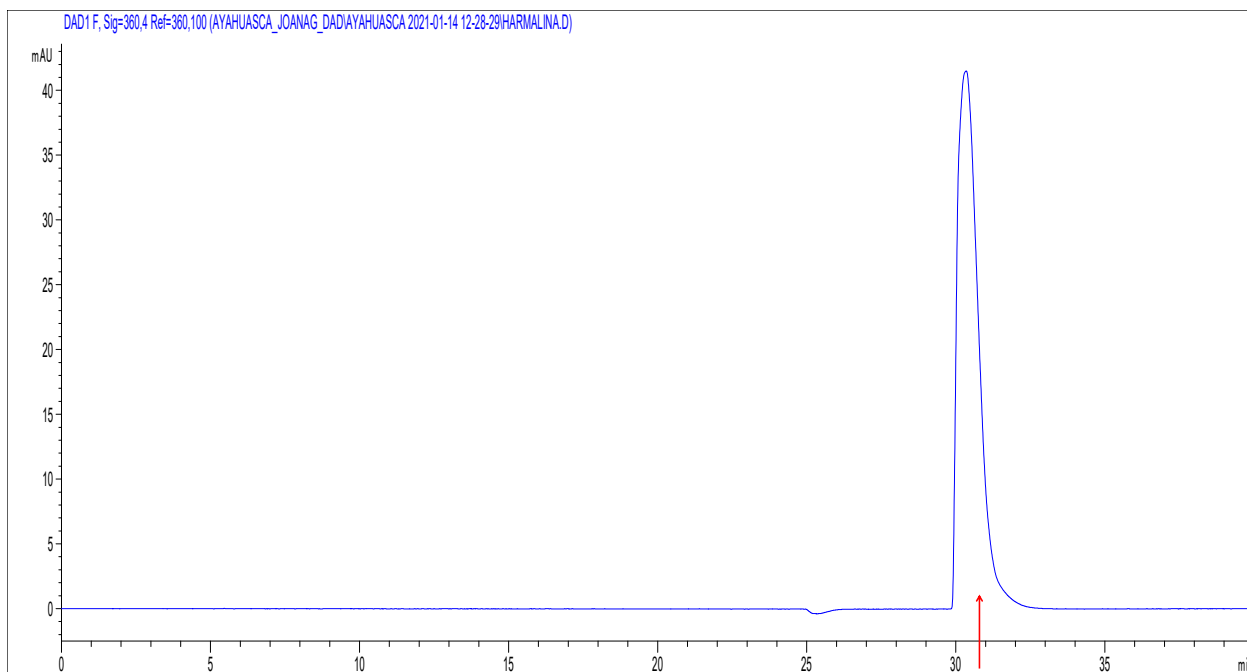


Figura 5: Cromatograma obtido para o padrão puro de harmalina a 3,42 $\mu\text{g}/\text{mL}$. $\lambda = 360 \text{ nm}$, $t_R = 30,35 \text{ min}$.

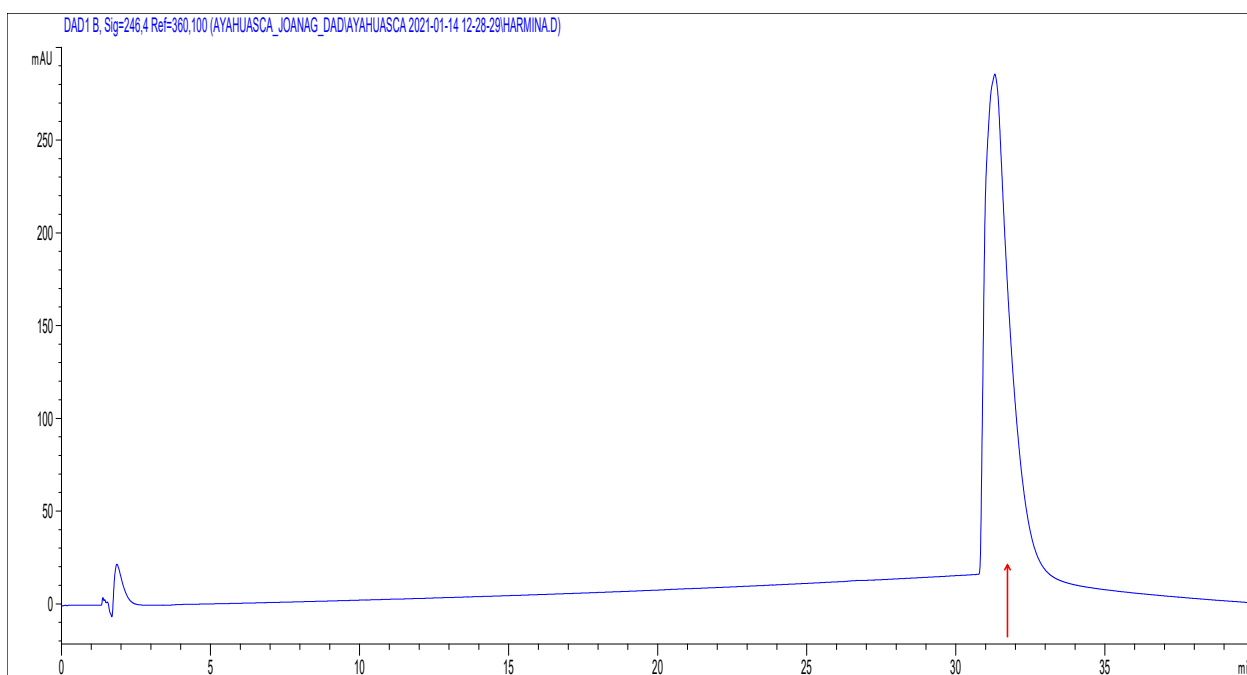


Figura 6: Cromatograma obtido para o padrão puro de harmina a 2,12 $\mu\text{g}/\text{mL}$. $\lambda = 246 \text{ nm}$, $t_R = 31,30 \text{ min}$.

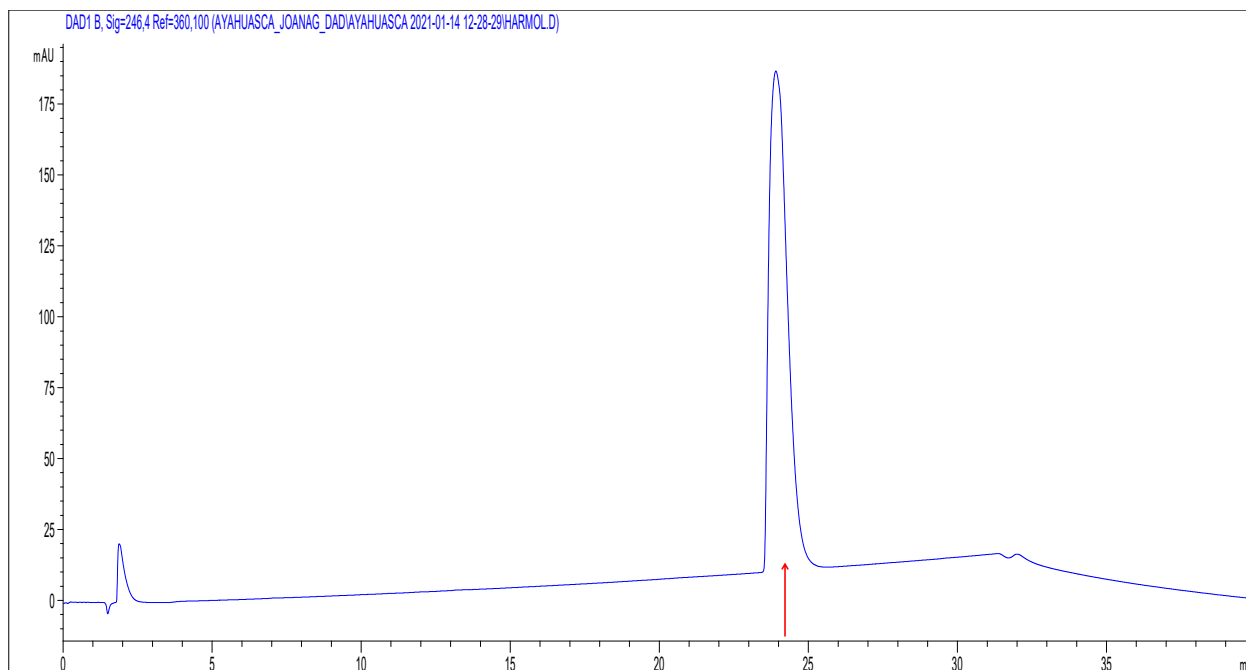


Figura 7: Cromatograma obtido para o padrão puro de harmol a 0.1 mg/mL. $\lambda = 246 \text{ nm}$, $tR = 23,90 \text{ min}$.

4.1.2. Curva de Calibração

A partir da regressão linear das áreas obtidas dos calibradores, obtiveram-se as curvas de calibração e LLOQ dos vários analitos, que se podem observar na Tabela 4.

Tabela 4: Dados relativos à linearidade dos analitos em estudo.

Composto	Fator de Ponderação	Intervalo de linearidade ($\mu\text{g/mL}$)	Linearidade		Coeficiente de determinação (R^2)	LLOQ ($\mu\text{g/mL}$)
			Declive (Média \pm desvio padrão)	Ordenada na origem (Média \pm desvio padrão)		
Harmalol	1/x	0,31 - 10	29,2152 \pm 2,0379	-1,3279 \pm 0,2082	0,9991 \pm 0,0016	0,31
Harmol	1/x	0,16 - 10	175,3593 \pm 2,1379	-11,0417 \pm 3,4374	0,9970 \pm 0,0005	0,16
THH	1/x	0,16 - 10	17,0531 \pm 0,8952	-0,8244 \pm 0,3750	0,9984 \pm 0,0012	0,16
Harmalina	1/x	0,16 - 10	44,4119 \pm 5,275	-2,0727 \pm 1,0986	0,9987 \pm 0,0006	0,16
Harmina	1/x	0,16 - 10	231,6619 \pm 14,3178	-13,5860 \pm 7,4289	0,9972 \pm 0,0011	0,16

4.1.3. Precisão e Exatidão

Na Tabela 5. encontram-se os resultados obtidos para a precisão e exatidão interdia, enquanto nas Tabelas 6. e 7. estão os resultados da precisão intradia e intermédia, respetivamente.

Tabela 5: Precisão e exatidão interdia.

Composto	Concentração nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Interdia		
		Concentração calculada (Média \pm desvio padrão) ($\mu\text{g/mL}$)	CV (%)	Erro relativo (RE) (%)
Harmalol	0,31	0,32 \pm 0,01	3,8	0,85
	0,63	0,63 \pm 0,01	1,7	0,28
	1,25	1,24 \pm 0,03	2,4	-0,46
	2,5	2,51 \pm 0,04	1,7	0,24
	5	4,91 \pm 0,20	4,1	-1,70
	10	10,08 \pm 0,19	1,9	0,81
Harmol	0,16	0,17 \pm 0,01	6,3	9,39
	0,31	0,31 \pm 0,01	2,9	0,09
	0,63	0,63 \pm 0,03	4,6	1,55
	1,25	1,18 \pm 0,08	7,1	-5,42
	2,5	2,32 \pm 10	4,4	-7,07
	5	4,93 \pm 25	5,1	-1,47
	10	10,29 \pm 20	2,0	2,93
THH	0,16	0,17 \pm 0,01	7,0	6,08
	0,31	0,32 \pm 0,02	5,1	3,08
	0,63	0,62 \pm 0,03	4,8	-0,82
	1,25	1,19 \pm 0,06	4,7	-4,54
	2,5	2,41 \pm 0,05	2,1	-3,57
	5	4,84 \pm 0,05	0,9	-3,10
	10	10,29 \pm 0,13	1,3	2,87
Harmalina	0,16	0,18 \pm 0,01	3,1	14,69
	0,31	0,28 \pm 0,02	6,9	-9,18
	0,63	0,61 \pm 0,03	5,4	-3,20
	1,25	1,21 \pm 0,05	4,0	-2,97
	2,5	2,48 \pm 0,11	4,4	-0,70
	5	5,06 \pm 0,15	3,1	1,11
	10	10,02 \pm 0,11	1,1	0,25
Harmina	0,16	0,18 \pm 0,01	3,1	16,05
	0,31	0,30 \pm 0,02	6,9	-5,16
	0,63	0,61 \pm 0,02	3,3	-2,16
	1,25	1,22 \pm 0,04	3,4	-2,78
	2,5	2,32 \pm 0,08	3,6	-7,12

	5	4,90 ± 0,22	4,4	-2,01
	10	10,32 ± 0,18	1,7	3,18

Tabela 6: Precisão e exatidão intradia.

Composto	Concentração nominal (µg/mL)	Intradia		
		Concentração calculada (Média ± desvio padrão) (µg/mL)	CV (%)	RE (%)
Harmalol	0,31	0,30 ± 0,00	1,58	-3,22
	1,25	1,26 ± 0,03	2,30	0,43
	10	9,93 ± 0,08	0,79	-0,68
Harmol	0,16	0,15 ± 0,00	1,60	-4,37
	0,31	0,31 ± 0,03	8,74	0,33
	1,25	1,23 ± 0,03	2,10	-1,44
	10	9,89 ± 0,19	1,88	-1,12
THH	0,16	0,16 ± 0,02	9,66	1,86
	0,31	0,33 ± 0,02	4,60	5,17
	1,25	1,23 ± 0,03	2,35	-1,31
	10	10,31 ± 0,10	0,95	3,14
Harmalina	0,16	0,19 ± 0,00	0,98	18,14
	0,31	0,27 ± 0,00	1,13	-11,93
	1,25	1,18 ± 0,02	1,70	-5,29
	10	9,71 ± 0,59	6,09	-2,88
Harmina	0,16	0,17 ± 0,00	0,38	6,87
	0,31	0,26 ± 0,00	1,78	-15,73
	1,25	1,22 ± 0,08	6,56	-2,10
	10	10,08 ± 0,38	3,81	0,83

Tabela 7: Precisão e exatidão intermédia.

Composto	Concentração nominal (µg/mL)	Intermédia		
		Concentração calculada (Média ± desvio padrão) (µg/mL)	CV (%)	RE (%)
Harmalol	0,3	0,33 ± 0,01	3,95	10,66
	1,5	1,46 ± 0,15	10,33	-2,87
	7,5	7,28 ± 0,37	5,11	-2,97
Harmol	0,3	0,31 ± 0,01	3,40	3,42

	1,5	1,37 ± 0,12	8,69	-8,82
	7,5	7,35 ± 0,37	4,98	-1,94
THH	0,3	0,29 ± 0,03	9,34	-4,94
	1,5	1,36 ± 0,07	4,79	-9,13
	7,5	7,32 ± 0,15	2,04	-2,41
Harmalina	0,3	0,29 ± 0,02	6,37	-2,46
	1,5	1,42 ± 0,11	7,97	-5,27
	7,5	7,85 ± 0,52	6,68	4,64
Harmina	0,3	0,28 ± 0,04	12,45	-5,52
	1,5	1,44 ± 0,13	8,81	-4,33
	7,5	7,29 ± 0,18	2,54	-2,83

4.2. Quantificação de Amostras de Ayahuasca

O método analítico desenvolvido e validado permitiu quantificar os principais componentes em amostras de bebidas de ayahuasca, conforme a Tabela 8.

Tabela 8: Concentração dos principais constituintes da ayahuasca em diferentes amostras vegetais. Os valores estão expressos como média ± desvio-padrão

<i>Amostra</i>	<i>Compostos</i>	<i>Concentração (µg/mL)</i>
PV	DMT*	identificado
BC	THH	5,00 ± 0,10
	Harmol	0,14 ± 0,00
	Harmina	10,00 ± 0,28
	Harmalol	0,05 ± 0,00
	Harmalina	4,68 ± 0,14
PH	THH	3,05 ± 0,04
	Harmol	0,02 ± 0,00
	Harmina	12,00 ± 0,00
	Harmalol	0,66 ± 0,01
	Harmalina	17,00 ± 0,00
MH	DMT*	identificado
Mistura Comercial	DMT	identificado
	THH	2,09 ± 0,07
	Harmol	0,01 ± 0,00
	Harmina	0,02 ± 0,00
	Harmalol	ND
	Harmalina	0,37 ± 0,02
	DMT	identificado
	THH	2,50 ± 0,04

PV+BC	Harmol	0,01 ± 0,00
	Harmina	0,48 ± 0,00
	Harmalol	ND
	Harmalina	0,07 ± 0,00
PV+PH	DMT	identificado
	THH	0,63 ± 0,05
	Harmol	0,02 ± 0,00
	Harmina	0,30 ± 0,01
	Harmalol	0,08 ± 0,00
	Harmalina	0,48 ± 0,01
MH+BC	DMT	identificado
	THH	1,90 ± 0,06
	Harmol	0,03 ± 0,00
	Harmina	0,82 ± 0,02
	Harmalol	0,04 ± 0,00
	Harmalina	0,12 ± 0,00
MH+PH	DMT	identificado
	THH	3,44 ± 0,05
	Harmol	0,06 ± 0,00
	Harmina	9,00 ± 0,00
	Harmalol	0,36 ± 0,00
	Harmalina	13,5 ± 0,06

*DMT: $\lambda = 278$ nm, tR = 19,70 min.

A título de exemplo apresentam-se alguns dos cromatogramas relativos às bebidas de ayahuasca (Figuras 8-10.). Relativamente à mistura PV + PH, no cromatograma da figura 8., podemos observar o pico relativo à THH. Os picos relativos ao harmalol e à harmalina encontram-se no cromatograma da figura 9, e os picos relativos ao harmol e à harmina encontram-se no cromatograma da figura 10.

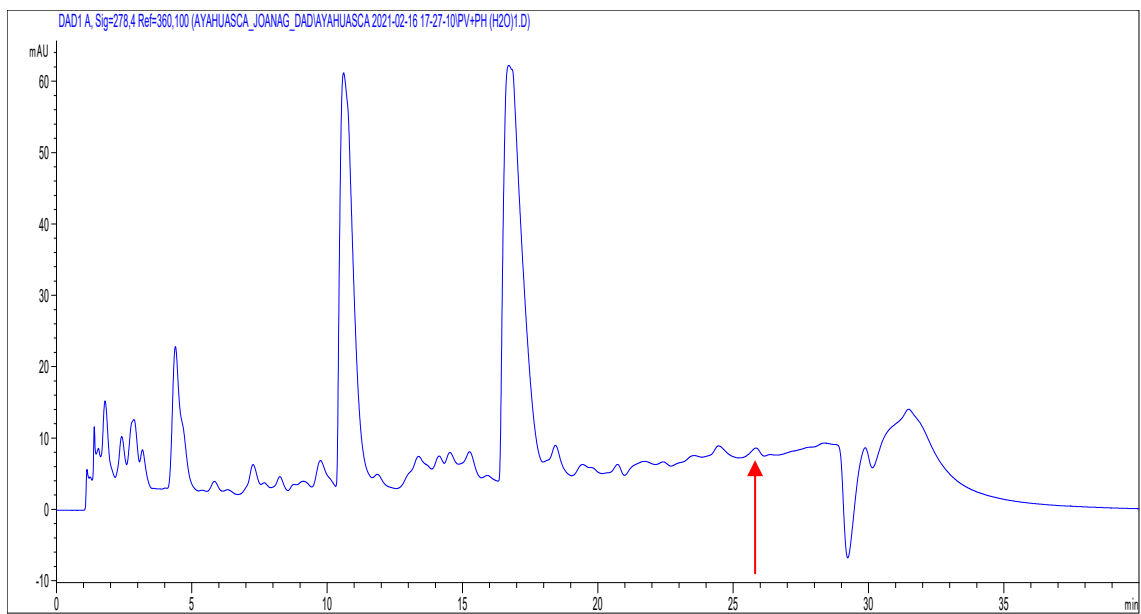


Figura 8: Cromatograma obtido para a amostra de *P. viridis* + *P. harmala*. $\lambda = 278$ nm.

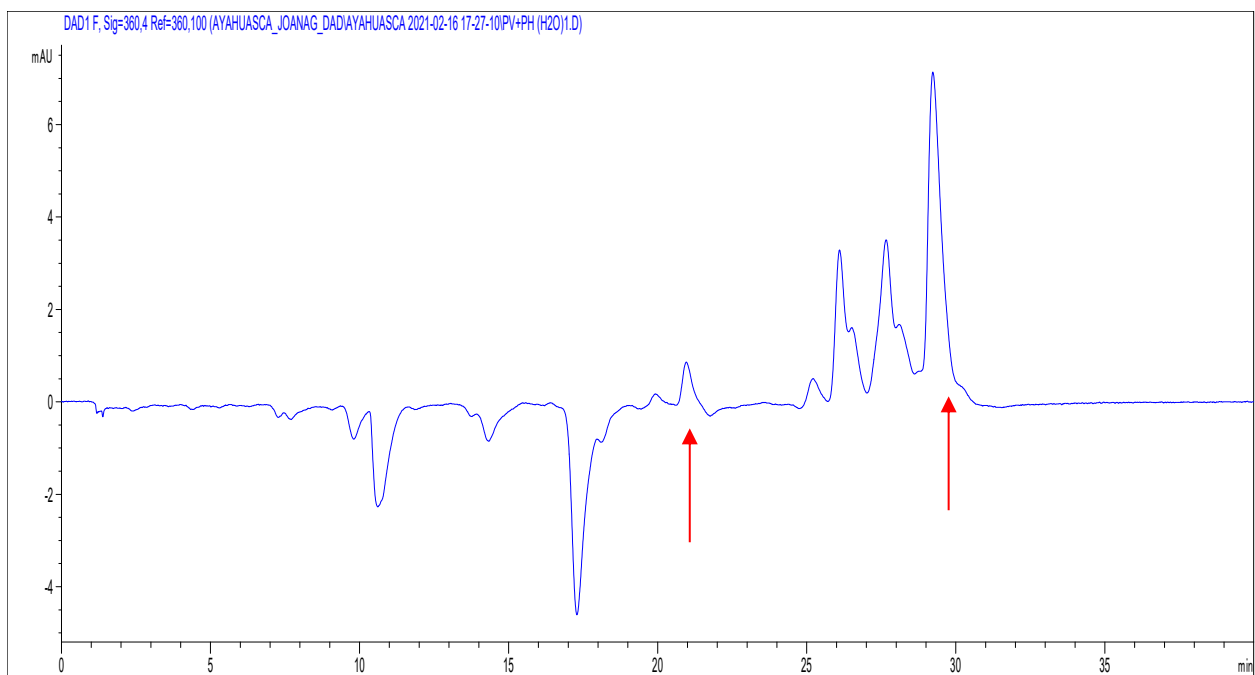


Figura 9: Cromatograma obtido para a amostra de *P. viridis* + *P. harmala*. $\lambda = 360$ nm.

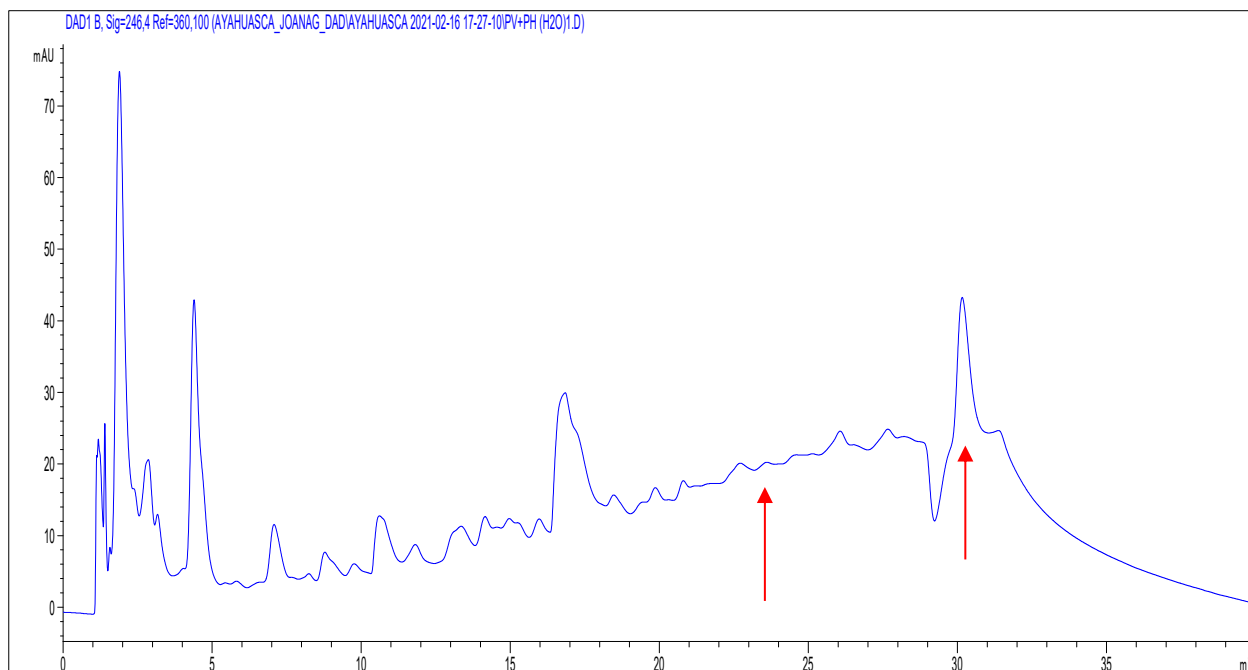


Figura 5: Cromatograma obtido para a amostra de *P. viridis* + *P. harmala*. $\lambda = 246 \text{ nm}$.

5. Discussão

O uso de drogas de abuso tem aumentado ao longo dos anos, sendo que tem sido relatada uma tendência de consumo de novas substâncias psicoativas (8). A ayahuasca é uma bebida consumida regularmente em muitos países, no entanto nos últimos 25 anos o seu consumo tem aumentado a nível mundial, principalmente por jovens que querem experimentar novas sensações (4,11). Dado que o uso de drogas de abuso tem aumentado ao longo dos anos, incluindo a DMT, torna-se imprescindível a existência de métodos analíticos capazes de identificar e quantificar estes compostos (8,44).

Relativamente à validação do método desenvolvido, pode-se verificar que o mesmo foi construído a partir de uma amostra branco, de um calibrador zero e de 6 calibradores diferentes de zero, sendo que estes últimos são $\pm 15\%$ da concentração nominal, excetuando o LLOQ que é $\pm 20\%$ desta concentração. Relativamente à precisão intradia, interdia e intermédia, estas apresentaram coeficientes de variação abaixo de 15%, sendo que a exatidão também se situou na faixa de $\pm 15\%$. Deste modo, o método desenvolvido encontra-se conforme os critérios de aceitação da FDA (42).

Em relação à quantificação dos principais compostos presentes em amostras de bebidas ayahuasca, no que diz respeito às amostras que continham apenas um extrato vegetal, apenas *P. viridis* e *M. hostilis* não continham β -CA. Nas decocções de *B. caapi* e *P. harmala*, embora não se tenha detetado DMT, verificou-se a presença de todas as β -CA em estudo. Em *B. caapi*, observou-se uma maior concentração de harmina, seguindo-se de THH e de harmalina, com

concentrações menores de harmol e harmalol. Para *P. harmala*, verificou-se uma maior concentração de harmalina, e depois de harmina e THH, também com concentrações mais pequenas de harmalol e harmol.

Relativamente às amostras correspondentes à mistura de duas plantas, todas apresentaram concentrações de β -CA, o que foi expectável, dados os resultados obtidos para as amostras individuais. As concentrações de alcaloides β -carbolínicos detetaram-se todos os compostos nas misturas, à exceção do harmalol em PV+BC. Em ambas as misturas que continham *B. caapi*, a THH e a harmina foram, de entre as β -CA, as mais predominantes, seguido da harmalina, com concentrações de harmol e harmalol menores, excetuando o caso referido anteriormente onde o harmalol não foi detetado. Na amostra MH+PH, observou-se uma maior concentração de harmalina, seguido de harmina e de THH, com concentrações mais pequenas de harmalol e harmol, do mesmo modo que foi observado para a amostra individual de *P. harmala*. Já na mistura PV+PH, detetou-se uma concentração decrescente de THH, harmalina, harmina, harmalol e harmol. A mistura comercial apresentou tanto de DMT como de β -CA, à exceção do harmalol, que não foi detetado.

De um modo geral, verificou-se que todas as amostras de mistura de duas plantas continham DMT e β -CA, sendo que a combinação MH+PH foi a que mostrou uma maior quantidade destas últimas. De entre estas, observou-se que o harmol e o harmalol foram as detetadas em menor quantidade, sendo que, em dois casos, esta última não foi detetada.

Comparando com outros estudos, podemos verificar que os resultados obtidos estão em concordância com aqueles obtidos no presente trabalho. Num estudo conduzido por Bensalém *et al.* (45), observaram-se resultados semelhantes ao presente estudo, onde se utilizou um sistema HPLC acoplado a um detetador UV para analisar amostras de diferentes partes de *P. harmala*, tendo obtido concentrações maiores de harmalina, seguida de harmina, harmalol e, em menor concentração, harmol. Callaway *et al.* (46) analisou extratos de *B. caapi* e *P. viridis* através de HPLC acoplado a um detetador de fluorescência (FLD) e observou que *B. caapi* continha maiores concentrações de harmina, seguida de THH e de harmalina, enquanto *P. viridis* continha DMT.

Pires *et al.* (47) realizou um estudo que tinha como objetivo determinar a concentração de DMT e β -CA em amostras de ayahuasca. A metodologia utilizada correspondeu à análise da amostra de ayahuasca recorrendo a cromatografia gasosa com um detetador de nitrogénio/fósforo (GC-NPD) (47). Do mesmo modo que no presente trabalho, foram detetados DMT, harmina, harmalina e THH nas várias amostras de ayahuasca. A metodologia descrita por Pires *et al.* apresenta um LLOQ de 0,02 mg/mL, bastante superior àquele obtido neste trabalho (47).

A cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) também já foi utilizada para analisar amostras de ayahuasca (5). Num estudo de Souza *et al.* (5), foram analisadas 38 amostras de ayahuasca recorrendo a LC-MS/MS, onde se detetaram DMT, THH,

harmina e harmalina (5). Comparando as concentrações das β -CA, verificou-se que THH e harmina se encontravam em maior quantidade, enquanto havia menor concentração de harmalina.

Recentemente, Chambers *et al.* (48) quantificaram a DMT presente em 6 amostras de ayahuasca recorrendo a análise direta em tempo real com espectrometria de massa de alta resolução (DART-HRMS), obtendo valores entre 45,7 e 230,5 mg/L, bastante superiores àqueles obtidos no presente trabalho.

Dado que a ayahuasca é preparada a partir de extratos vegetais, têm sido encontradas grandes variações nos perfis alcaloides de amostras de diferentes fontes sendo que, segundo Kaasik *et al.* (10), as variações médias das concentrações de DMT, THH, harmina e harmalina, podem ser, respetivamente, 26,2%, 29,8%, 41,5% e 2,5% (49). Estas variações também podem ser explicadas pelo facto de a ayahuasca poder ser preparada com uma variedade de extratos vegetais. Souza *et al.* (5) também verificou que, recorrendo a diferentes técnicas de quantificação, ocorreram grandes variações nos valores.

6. Conclusão e perspectivas futuras

A existência de métodos sensíveis que permitam identificar DMT e β -CA presentes na decocção da ayahuasca é importante, não só por permitirem um diagnóstico rápido em casos de intoxicação, mas também por facilitarem o estudo destas substâncias a nível terapêutico.

O uso da ayahuasca está associado à melhoria de vários problemas de saúde mental, como a ansiedade e a depressão, estando também associado a um potencial uso na doença de Parkinson. Ainda, apresenta um potencial em tratamentos de dependências de álcool, tabaco e drogas ilícitas. A importância do estudo da ayahuasca a nível terapêutico também se revela importante para auferir potenciais interações com medicamentos, no caso dos antidepressivos, e potenciais contraindicações com base nos seus efeitos adversos.

Assim, considerando os resultados obtidos, é possível verificar que a realização deste trabalho permitiu desenvolver um método analítico de acordo com os critérios definidos internacionalmente.

Adicionalmente, este método foi aplicado a amostras de decocção de ayahuasca, permitindo a identificação de DMT, e identificação e quantificação de harmina, THH, harmalina, harmol e harmalol.

Posto isto, podemos concluir que é imprescindível a realização de mais estudos a fim de compreender os efeitos que a ayahuasca tem no organismo humano, para além de perceber qual a diferença no uso de diferentes combinações de extratos vegetais e de diferentes porções da planta.

Os resultados do presente capítulo foram apresentados nas III Jornadas Ibéricas de Toxicologia e ainda se encontram publicados em *Molecules* 2021, 26:5555 (<https://doi.org/10.3390/molecules26185555>).

Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia Morgado Duarte, Castelo Branco

1. Introdução

Em Portugal a profissão farmacêutica já existe desde 1449. Inicialmente, a atividade dos farmacêuticos, conhecidos como boticários, concentrava-se na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas, a razão pela qual as farmácias são conhecidas como farmácias de oficina. Ao longo dos anos, a atividade do farmacêutico começou a ficar cada vez mais centrada no cidadão, levando ao desenvolvimento de serviços de apoio à comunidade, resultando na designação mais frequente de Farmácia Comunitária (FC) (50).

Dada a sua acessibilidade à população, a FC revela-se uma das portas de entrada no sistema de saúde, o que mostra a importância do papel do farmacêutico na área da saúde pública. Este pode contribuir em diversas áreas, tais como a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a identificação de pessoas de risco e a promoção do uso racional do medicamento (50,51).

Neste relatório, irei descrever todos os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do meu estágio curricular na Farmácia Morgado Duarte (FMD), situada em Castelo Branco, sob orientação da Dr.^a Joana Lourenço e restante equipa, tendo decorrido entre 1 de março e 9 de julho de 2021.

2. Organização da Farmácia

2.1. Localização e horário de funcionamento

A FMD está localizada na Avenida General Humberto Delgado, número 55, na freguesia de Castelo Branco. Situa-se numa das avenidas principais da cidade, próxima de zonas habitacionais e comerciais, o que resulta em utentes de várias faixas etárias e em utentes habituais, o que permite um melhor acompanhamento farmacoterapêutico.

De acordo com os pontos 1 e 2 do artigo 2º da Portaria n.º 277/2012, de setembro de 2012, o período de funcionamento semanal das farmácias de oficina deve ser, no mínimo, 44 horas, devendo ser fixado de modo a garantir a abertura ao público das 10h às 13h e das 15h às 19h, de segunda-feira a sexta-feira, e das 10h às 13h, aos sábados (52).

O horário de funcionamento da FMD, durante a semana, é das 9h às 19h, e, aos sábados, das 9h às 13h, estando de acordo com a portaria supramencionada.

É importante também referir que, a cada onze dias, a FMD efetua o turno de serviço permanente.

2.2. Recursos Humanos

De acordo com o artigo 23º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias devem dispor de, pelo menos, um diretor técnico e de outro farmacêutico, sendo que, tendencialmente, os farmacêuticos devem constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia (53,54).

Ainda, de acordo com o artigo 24º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pela Lei n.º 16/2013, de 8 de fevereiro, os farmacêuticos podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal com formação técnico-profissional certificada no âmbito destas funções de coadjuvação na área farmacêutica, nos termos fixados pela Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED I.P.) (53,55).

Posto isto, a FMD apresenta no seu quadro uma equipa dinâmica e proativa, constituída pelos seguintes profissionais:

- Dr. Alexandre Morgado Duarte - Diretor técnico e proprietário;
- Dr.ª Vitória Morgado Duarte - Farmacêutica-Adjunta Substituta e coproprietária;
- Dr.ª Ana Isabel Morgado Duarte - Farmacêutica-Adjunta Substituta;
- Dr.ª Filipa Maroco - Farmacêutica-Adjunta Substituta;
- Dr.ª Joana Lourenço - Farmacêutica-Adjunta Substituta;
- D. Ana Rita Ramalho - Técnica de Farmácia;
- Sr. David Mateus - Técnico de Farmácia;
- Sr. Guilherme Candeias - Técnico de Farmácia;
- Sr. Rui Gaspar - Técnico de Farmácia;
- D. Ana Maria de Campos - Auxiliar de Limpeza.

Destaco que, de acordo com o artigo 32º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, todo o pessoal que desempenha funções de atendimento ao público está devidamente identificado com um cartão que contém o nome e o título profissional (53).

De acordo com o artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, são deveres do diretor técnico: (53,54)

“a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;

b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;

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

Todos os profissionais da FMD têm tarefas definidas e algumas responsabilidades específicas. A arrumação dos medicamentos, a reposição de stocks, a gestão de lineares, a medição de parâmetros bioquímicos, a validação das prescrições médicas, a dispensa de medicamentos e o aconselhamento farmacoterapêutico são da responsabilidade de toda a equipa. A receção e gestão das encomendas é da responsabilidade dos técnicos de farmácia, tal como a preparação de manipulados, embora sob supervisão do diretor técnico. A verificação semanal dos termohigrómetros é da responsabilidade do Sr. Guilherme Candeias, enquanto o controlo dos prazos de validade, e respetivas devoluções e regularizações, estão sob a alçada da D. Ana Rita Ramalho. A gestão das redes sociais da farmácia é da responsabilidade da Dr.^a Joana Lourenço e da Dr.^a Filipa Maroco. O registo da entrada e saída dos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas é da responsabilidade dos farmacêuticos-adjuntos substitutos, tal como a conferência do receituário.

2.3. Espaço Físico

2.3.1. Espaço Físico Exterior

De acordo com o Artigo 28º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias devem divulgar, de modo visível as informações relevantes no relacionamento com os utentes. Dado que a FMD apresenta exposto, de forma visível, o nome do diretor técnico, o horário de funcionamento, as escalas de turnos das farmácias do município aprovadas pela Administração Regional de Saúde, os descontos que

se concedem no preço dos medicamentos, os serviços farmacêuticos prestados e respetivos preços, e a informação acerca da existência de livro de reclamações, está em conformidade com o Decreto-Lei referido. Apresenta também a indicação de adesão ao Cartão das Farmácias Portuguesas. Ainda, o exterior da farmácia encontra-se identificável com um letreiro identificativo onde está escrito «Farmácia Morgado Duarte» e uma cruz verde luminosa (53,54).

Relativamente ao acesso ao interior da farmácia, existem duas entradas: uma entrada principal destinada ao acesso dos utentes; e uma entrada secundária, por onde são feitas as entregas de encomendas e a movimentação dos funcionários da farmácia.

A porta principal encontra-se instalada ao nível da rua, por onde se faz o acesso principal dos utentes, sem a existência de obstáculos, como escadas e desníveis, permitindo a acessibilidade a cidadãos portadores de deficiência. É ainda dotada de guarda-vento, que permite resguardar os utentes do contacto direto com o exterior, enquanto estão na fila de espera. Deste modo, está em conformidade tanto com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária e com o Artigo 10º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto (51,53).

2.3.2. Espaço Físico Interior

De acordo com o Artigo 29º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias devem dispor de instalações adequadas a garantir a segurança, conservação e preparação dos medicamentos, e a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal. Assim, devem dispor, obrigatoriamente, de sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias. As áreas mínimas das farmácias e de cada uma das divisões referidas anteriormente são definidas por regulamento do INFARMED I.P., publicado no Diário da República (53,54).

De acordo com o Artigo 2º da Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho, as farmácias devem ter uma área útil total mínima de 95m², uma sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50 m², um armazém com, pelo menos, 25 m², um laboratório com, pelo menos, 8 m², instalações sanitárias com, pelo menos, 5 m², e um Gabinete de Atendimento Personalizado (GAP), exclusivamente para a prestação dos serviços a que alude o Artigo 2º da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, alterado pela Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril, com, pelo menos, 7 m² (56–58).

De acordo com o Artigo 3º da Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho, as farmácias podem dispor de divisões facultativas, como um gabinete da direção técnica, uma zona de recolhimento ou quarto, uma área técnica de informática e economato (56).

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, o espaço interior da farmácia deve ser profissional e calmo, permitindo uma comunicação ótima com os utentes. Deve ainda estar adequadamente iluminada e ventilada. Para além disto, deverão existir normas relativamente à limpeza e higiene da farmácia, sendo que em toda a farmácia as superfícies de

trabalho, armários e prateleiras devem ser lisas, laváveis e em material adequado. No interior da farmácia também deverá estar uma placa com o nome do diretor técnico, para além de estar visivelmente expressa a proibição de fumar na sala de público. Nesta sala devem ser disponibilizadas cadeiras para os utentes e/ou acompanhantes. Em relação aos balcões de atendimento, deverá existir uma separação física entre os vários balcões de atendimento, de modo a garantir a privacidade do utente. Para além disto, na farmácia deverão estar implementados sistemas de segurança que protejam os utentes, farmacêuticos, colaboradores e medicamentos, como por exemplo, um postigo de atendimento, câmaras de vigilância com gravação de imagem no interior da farmácia e respetivo aviso visível de que o público está a ser filmado (51).

Relativamente à FMD, esta possui uma sala de atendimento ao público, onde se encontram balcões devidamente espaçados e equipados, cadeiras que podem ser utilizadas pelos utentes e/ou acompanhantes, um equipamento que permite ao utente medir o peso, altura, índice de massa corporal (IMC), percentagem de massa gorda e a pressão arterial (PA), e diversos lineares para exposição de produtos de saúde e medicamentos não sujeitos receita médica (MNSRM), sendo que estes últimos se encontram por trás dos balcões de atendimento, para não estarem ao alcance dos utentes. Os diversos produtos encontram-se organizados nos lineares por categorias, como: ortopedia; saúde oral; cuidados maternos; puericultura; uso veterinário; cuidados familiares; suplementos alimentares; e dermocosmética.

Da sala de atendimento podemos aceder ao GAP, onde são prestados alguns serviços farmacêuticos que estão descritos no Artigo 2º da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, alterado pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, como a administração de medicamentos e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) (57,58).

A partir da sala de atendimento ao público ou a partir do GAP, é possível aceder a uma área de armazenamento. Nesta zona existem diversas gavetas onde são organizados os diversos medicamentos. Na FMD a organização é feita, em primeiro lugar, por categorias, e só depois por ordem alfabética. Exemplos destas categorias incluem: «Comprimidos/Cápsulas»; «Xaropes», onde estão incluídas as várias soluções orais; «Bombas», onde estão armazenados os dispositivos de inalação; «Soluções de uso externo»; «Ampolas», onde se encontram os medicamentos injetáveis; «Uso Oftálmico»; «Sistema Transdérmico»; «Supositórios»; «Pomadas»; e «Diabetes», onde se encontram os produtos do protocolo da diabetes. Existe ainda um frigorífico para os produtos que precisam de ser armazenados no frio. Nesta zona, também existe uma zona de gavetas onde a divisão é feita por laboratório, e um armário onde são armazenados os medicamentos que não cabem nas gavetas anteriormente referidas.

Desta sala podemos dirigir-nos ao gabinete do diretor técnico, que também funciona como zona de recolhimento.

Da área de armazenamento podemos aceder à área dedicada à receção de encomendas. Aqui, há uma bancada com dois computadores, uma impressora de recibos, uma impressora comum, uma impressora de etiquetas e um ecrã onde se conseguem observar as imagens obtidas pelas câmaras de vigilância. Esta sala dispõe também de uma zona de armazenamento para sacos de papel e de plástico, e para produtos de maiores dimensões, como fraldas e resguardos.

Daqui, podemos ir para a zona de repouso e refeição, onde existe um frigorífico, um micro-ondas, um lavatório e vários cacifos.

Desta zona, pode-se aceder ao laboratório, que cumpre os requisitos de equipamento mínimo obrigatório descritos na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro (59).

Existe ainda uma outra zona de armazenamento, destinado ao material de limpeza, que se pode aceder da área dedicada à receção de encomendas.

Na FMD existem duas instalações sanitárias, uma que se pode aceder da área dedicada à receção de encomendas, e outra que se pode aceder da zona dos cacifos.

Assim, no que diz respeito ao espaço interior, a FMD cumpre todos os requisitos citados.

2.4. Recursos informáticos

Relativamente ao *hardware*, na FMD, a informática nesta farmácia é suportada por um servidor e por nove terminais informáticos: seis na zona de atendimento, dois na área de armazenamento e receção de encomendas; e um no escritório do diretor técnico. À exceção deste último, todos os terminais têm associado um dispositivo de leitura ótica e uma impressora para imprimir as faturas, os recibos e os versos das receitas. Ainda, na zona de armazenamento e receção de encomendas também se encontra uma impressora comum. A farmácia possui ainda três telefones que permitem a comunicação com o exterior.

Em relação ao *software*, a FMD encontra-se equipada com o sistema informático SIFARMA2000, patenteado pela *Glintt® - Global Intelligence Technologies*, e o SIFARMA Módulo de Atendimento (SIFARMA MA). Embora mais recente, este último ainda se encontra em atualização, não apresentando todas as funções necessárias, motivo pelo qual na FMD se usa com mais frequência o SIFARMA2000. Este sistema informático encontra-se instalado em todos os terminais informáticos e assegura as atividades de faturação, gestão de encomendas, permitindo ainda realizar atendimentos, gerir quebras, gerir devoluções, controlar prazos de validade, entre outras funcionalidades indispensáveis ao bom funcionamento de uma farmácia. O SIFARMA, tendo presente o pilar da intervenção farmacêutica, permite fazer um tratamento personalizado de cada utente, providenciando informação de interações, contraindicações, gestão de posologias e terapêutica ativa (60).

Existe ainda um *software* de sistema de videovigilância na FMD.

3. Fontes de informação e Documentação Científica

Atualmente, a FC assume-se como uma unidade indispensável para o bom funcionamento do sistema de saúde, centrando-se no aconselhamento aos utentes, no acompanhamento farmacoterapêutico e no atendimento personalizado. Por isso, como especialista do medicamento, o farmacêutico deve estar o mais informado possível e atualizado na sua área de atuação. Muitas vezes, durante a prática farmacêutica, o farmacêutico é confrontado com novas situações, tornando-se necessário a existência de diversas fontes de informação atualizadas e credíveis, de modo a prestar os melhores cuidados ao utente.

De acordo com o Artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias, nas suas instalações, devem ter a Farmacopeia Portuguesa (FP), seja em edição de papel, em formato eletrónico ou online, assim como outros documentos aprovados pelo INFARMED I.P.. No caso de ser online, é necessário ser a partir de um sítio da Internet reconhecido pelo mesmo (53).

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, o farmacêutico, no processo de cedência de medicamentos, deve dispor de acesso físico ou eletrónico que contenham informação sobre indicações, sobre contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização com medicamento. São assim considerados de acesso obrigatório no momento de dispensa de medicamentos o Prontuário Terapêutico (PT), o Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) (51).

Na FMD, o farmacêutico e restantes profissionais têm acesso à FP, ao PT, ao RCM, e ao Formulário Galénico Português (FGP), estando em conformidade com a legislação citada. Durante um atendimento, na necessidade de esclarecer qualquer dúvida, também se tem acesso a outros centros de documentação e informação, como o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) da Associação Nacional de Farmácias (ANF), o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos, e o Infomed, a base de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED, I.P., para além de ter ao seu dispor a informação científica contida no próprio sistema informático utilizado, o SIFARMA2000.

Durante o meu estágio também recorri à plataforma online «e-lactancia», uma ferramenta que auxilia os profissionais de saúde na procura de informação credível no que diz respeito à compatibilidade de medicamentos e nutracêuticos com a amamentação. Para verificar a compatibilidade basta escrever o nome da substância ativa no motor de pesquisa. Depois, é feita a classificação em risco muito baixo, risco baixo, risco alto e risco muito alto, sempre fundamentando com recurso à literatura. Nos casos em que apresenta algum risco, são dadas alternativas à substância ativa inserida (61).

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

De acordo com o ponto 1 do Artigo 33º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, nas farmácias, podem ser fornecidos, ao público, medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura, e produtos de conforto (53,54).

De acordo com o ponto 1 do Artigo 3º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, «medicamento» é definido como *“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”* (62).

Em contexto de farmácia comunitária, é importante mencionar a existência de medicamentos de referência e de medicamentos genéricos: os primeiros são medicamentos que foram autorizados com base em documentação completa, que inclui resultados de ensaios, farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos; enquanto os segundos se referem a medicamentos com igual composição qualitativa e quantitativa no que diz respeito às substâncias ativas, com igual forma farmacêutica, e com uma bioequivalência demonstrada com o medicamento de referência (62).

De acordo com o Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, existem medicamentos com estatutos especiais, como os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. O primeiro é classificado como *“qualquer substância, natural ou sintética, ou qualquer produto natural constante das tabelas I, II, III e V”*, enquanto o segundo é *“qualquer substância, natural ou sintética, das tabelas I e II”* (63).

Ainda, existem os medicamentos homeopáticos que são definidos, consoante a artigo citado anteriormente, como medicamentos obtidos *“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”* (62).

Existem também medicamentos que têm de ser preparados na farmácia, chamados medicamentos manipulados. Estes são divididos em fórmula magistral, que inclui qualquer medicamento preparado segundo receita médica que especifica o doente a que se destina, e em preparado oficial, que engloba qualquer medicamento preparado segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário oficial. Tanto uma como a outra implica que a preparação seja efetuada numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar (62).

Os restantes produtos de saúde irão ser debatidos no capítulo intitulado «Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde».

Relativamente aos sistemas de classificação de medicamentos, em farmácia comunitária, existe a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica.

Na classificação ATC, as substâncias ativas são classificadas numa hierarquia com cinco níveis diferentes: nível 1, grupo anatómico principal; nível 2, subgrupo terapêutico; nível 3, subgrupo farmacológico; nível 4, subgrupo químico; nível 5, nome da substância química. Na eventualidade de uma substância ativa apresentar mais do que uma dosagem ou via de administração, ou se tiver uma outra finalidade terapêutica, ela poderá ter mais do que um código ATC (64).

De seguida, deixo um exemplo do uso desta classificação:

N - Sistema Nervoso

N02 - Analgésicos

N02A - Opióides

N02AA - Derivados de fenilpiperidina

N02AA05 - Fentanilo

De acordo com o Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março, a classificação farmacoterapêutica é adotada em instrumentos oficiais de apoio à prescrição, como o PT e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. Neste sistema, a classificação é feita de acordo com o local de atuação da substância ativa, sendo dividida em vinte grupos, sendo subdividido em várias categorias (65).

Do mesmo modo que para a classificação anterior, deixo um exemplo da sua aplicação, também para o Fentanilo:

Grupo 2 — Sistema nervoso central

2.12 — Analgésicos estupefacientes

Por fim, existe também a classificação por forma farmacêutica, que aglomera os fármacos, consoante 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”, isto segundo a definição de forma farmacêutica incluída no ponto 1 do Artigo 33º do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto (53).

5. Aprovisionamento e Armazenamento

Numa farmácia comunitária, a gestão eficaz de *stocks* é fulcral para o seu bom funcionamento, isto para garantir o acesso dos medicamentos e produtos de saúde aos utentes.

Do ponto de vista económico, a gestão de *stocks* é essencial, atendendo ao capital e espaço limitado de uma FC.

Ao longo deste capítulo irei abordar todos os aspetos relacionados com o aprovisionamento e armazenamento de medicamentos que experienciei na FMD.

5.1. Seleção de fornecedores e aquisição de medicamentos e produtos de saúde

Relativamente à seleção de fornecedores, são vários os fatores a considerar, uma vez que terá um impacto financeiro na farmácia. Há que ter em conta os preços de aquisição dos medicamentos e produtos de saúde, a variedade e disponibilidade dos diversos produtos, a periodicidade da entrega, a existência, ou não, de bonificações e/ou descontos e as condições de devolução. Também se deve considerar a proximidade do fornecedor à farmácia, uma vez que pode condicionar as condições e rapidez de entrega.

Na FMD o fornecedor principal é a *Plural + Udifar*, sendo o secundário a *Alliance Healthcare*. Relativamente ao primeiro, este prova ser vantajoso pois a FMD pertence ao Grupo Unica, podendo desfrutar dos vários descontos concedidos às farmácias deste grupo, permitindo a existência de preços competitivos. Em relação ao segundo, a sua principal vantagem é a sua proximidade à farmácia, por se situar na mesma cidade.

São vários os fatores que influenciam a aquisição de medicamentos e produtos de saúde, como os hábitos de prescrição dos médicos da localidade, e as preferências dos utentes no que diz respeito a medicamentos de referência e genéricos, em relação aos medicamentos, e às várias marcas existentes no mercado, no que diz respeito aos produtos de saúde, como é o caso dos produtos de dermocosmética. A faixa etária e condição económica dos utentes também constituem fatores importantes a ter em conta, para além da sazonalidade de certos produtos, na situação dos protetores solares.

Deste modo, o SIFARMA2000 revela-se uma mais-valia, pois permite a observação do histórico de vendas dos diversos medicamentos e produtos de saúde, permitindo uma análise adequada. Ainda, este sistema informático permite a criação de *stocks* máximos e mínimos, que auxiliam no processo de elaboração de encomendas.

Em relação à elaboração de encomendas, é importante destacar que existem vários tipos:

- Encomendas diárias - realizadas duas vezes por dia; o sistema informático, com base nos *stocks* máximo e mínimo, gera uma proposta de encomenda, que é analisada e alterada consoante os diversos fornecedores e necessidades da farmácia;
- Encomendas instantâneas - realizadas, na maioria das vezes, durante o ato de atendimento ao público; são efetuadas no SIFARMA2000 consoante a necessidade de um produto específico não disponível no stock atual da farmácia;
- Encomendas diretas ao laboratório, por telefone ou via e-mail - realizadas de acordo com as necessidades da farmácia; na FMD efetuam-se encomendas diretas ao laboratório quando se planeia adquirir uma quantidade avultada de medicamentos e/ou produtos de saúde, ou, no caso de certos produtos de dermocosmética, por existirem melhores condições comerciais;
- Via Verde do Medicamento - de acordo com a Circular Informativa N° 019/CD/100.20.200, de 15 de fevereiro de 2015, *“este projeto consiste numa via excecional de aquisição dos medicamentos abrangidos, que pode ser ativada quando a Farmácia não tem stock do medicamento pretendido.”*. Este tipo de encomenda só é possível na presença de uma receita médica válida, e apenas está disponível para certos medicamentos listados nesta circular, como por exemplo o Lovenox® (66).

De acordo com a Deliberação n° 93/CD/2019, de 31 de outubro, uma vez que todos os intervenientes no circuito do medicamento estão legalmente obrigados a garantir o contínuo e adequado fornecimento das necessidades dos utentes, na eventualidade de indisponibilidade de um medicamento ou produto de saúde, tal informação deve ser reportada ao INFARMED I.P., de modo a poder haver uma melhoria da monitorização do mercado do medicamento em Portugal (67).

5.2. Receção e conferência de encomendas

Na FMD, as encomendas, à exceção das diretas ao fornecedor, são recebidas duas vezes por dia, de manhã e à tarde. Os produtos são entregues em baques, que são contentores adequados ao transporte dos medicamentos e produtos de saúde, acompanhados da sua respetiva fatura/ guia de remessa e seu duplicado. Neste documento deve estar incluído o número da fatura, data e, relativo aos vários produtos, o seu Código Nacional do Produto (CNP), Preço de Venda ao Armazenista (PVA), Preço de Venda à Farmácia (PVF), Preço de Venda ao Público (PVP). Ainda, na eventualidade de não terem sido enviados um ou mais produtos, deve vir discriminado, numa lista, quais os produtos e o motivo pelo qual não vieram. No caso de se ter adquirido alguma matéria-prima, ela vem acompanhada também de um boletim de análise que, posteriormente, deve ser arquivado num dossiê durante três anos. No caso de produtos que necessitam de refrigeração, vêm em caixas térmicas dentro dos baques, de modo a garantir as condições de armazenamento durante o transporte.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de rececionar e conferir várias encomendas, com recurso ao SIFARMA2000. No momento de chegada da encomenda deve-se verificar a existência da fatura e/ou guia de remessa. De seguida, no sistema informático, caso várias encomendas tenham sido faturadas num único documento, que ocorre quando existe uma encomenda diária e uma, ou mais, encomendas instantâneas para o mesmo fornecedor, deve-se, em primeiro lugar, agrupá-las, e só depois rececioná-las. Depois, deve-se introduzir o número da fatura, o número de embalagens e o valor total da encomenda. Neste momento, procede-se à leitura ótica dos diversos produtos, verificando sempre o seu estado, o seu prazo de validade, PVF e PVP - sendo que os produtos que necessitam de refrigeração são verificados em primeiro lugar. Durante a conferência, por vezes, o mesmo produto pode vir com diferentes prazos de validade, sendo que só fica registado no sistema a validade mais curta. Ainda, o PVP apenas deve ser alterado quando não existe nenhum produto em *stock*. Caso exista, é colocado um papel na cartonagem a indicar que apresenta um preço novo e que, por esse motivo, deve ser dispensado em último lugar. Por fim, após a leitura ótica de todos os produtos, deve-se verificar que o valor total e o número total de embalagens da encomenda correspondem. Uma vez confirmado, deve ser guardado a fatura num dossiê próprio, onde é guardado durante três anos, e, caso se tenha rececionado algum medicamento psicotrópico ou estupefaciente, fazer uma cópia da mesma e assinalar o produto, de modo a facilitar o processo da gestão destes medicamentos de circuito especial.

5.3. Marcação de preços e etiquetagem

De acordo com o Artigo 9º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, o PVP do medicamento é composto pelo PVA, pela margem de comercialização do distribuidor grossista, pela margem de comercialização do retalhista, pela taxa sobre a comercialização de medicamentos e pelo Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) (58).

De acordo com o ponto 1 do Artigo 103º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, relativamente aos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e dos MNSRM participados, o regime de preços é fixado por Decreto-Lei (62).

O ponto 1 do Artigo 12º da Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho, define as margens máximas de comercialização deste tipo de produtos (68).

Deste modo, o seu PVP não pode ser alterado. Para os restantes produtos, o seu PVP é da responsabilidade da farmácia.

Ainda, durante o meu estágio na FMD, de acordo com o Despacho n.º 3803-A/2021, de 14 de abril de 2021, *“a percentagem de lucro na comercialização, por grosso e a retalho, de dispositivos médicos e de equipamentos de proteção individual identificados no anexo ao Decreto-Lei n.º 14 -E/2020, de 13 de abril, bem como de álcool etílico e de gel desinfetante*

cutâneo de base alcoólica, é limitada ao máximo de 15 %”, sendo também aplicado aos Testes Rápidos de Antigénio (TRAg) (69,70).

Atualmente, de acordo com o Decreto-Lei n.º 66-A/2022, de 30 de setembro, foram revogados os diversos Decretos-Leis aprovados no âmbito da pandemia da doença COVID -19 (71).

5.4. Armazenamento de encomendas

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, as “condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação das zonas de armazenamento devem respeitar as exigências específicas dos medicamentos, de outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem”, referindo ainda que, para o caso do armazenamento das matérias-primas, deve ser feito na embalagem original. Na eventualidade de estas últimas terem de ser transferidas para outros contentores, é preciso evitar a contaminação e rotular corretamente as novas embalagens (51).

Relativamente às condições de conservação dos medicamentos, elas constam do folheto informativo dos medicamentos. Em relação à temperatura, a maioria dos medicamentos deve ser conservado entre 25°C e 30°C, enquanto os que necessitam de refrigeração devem estar entre 2°C e 8°C. É importante referir que alguns medicamentos podem não ter uma referência especial de conservação, prevalecendo a conservação à temperatura ambiente. No que diz respeito à percentagem de humidade, não deve ultrapassar os 60% (72).

Para que haja um bom funcionamento de uma farmácia, é fulcral existir um sistema de organização que seja conhecido por todos os funcionários, que já enunciei no capítulo intitulado de «Organização da Farmácia». Ainda, é importante referir que na FMD se aplica o princípio “first expire, first out” (FEFO), para que os produtos de menor validade sejam dispensados primeiro.

5.5. Controlo de temperatura e humidade

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, estas condições devem ser verificadas e registadas periodicamente (51).

A FMD dispõe de quatro termohigrómetros, um localizado na zona de atendimento ao público, outro na zona de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde, para além de um no frigorífico e outro no laboratório, estando, assim, localizados nas zonas onde existem medicamentos, produtos de saúde e matérias-primas. Os registos obtidos a partir destes aparelhos são impressos e analisados com uma periodicidade semanal, sendo depois as folhas carimbadas, e assinadas pelo diretor técnico ou farmacêutico substituto. Caso se verifique alguma irregularidade, tal deve ser justificado na folha impressa.

5.6. Controlo de prazos de validade

Em FC, é de extrema importância o controlo dos prazos de validade. Na FMD, o primeiro controlo é feito no momento de receção das encomendas, como mencionado anteriormente. Faz-se, ainda, com uma periodicidade mensal, o controlo das validades. Através do SIFARMA2000 é elaborada uma lista com os produtos cuja validade expira em três meses. Posteriormente, é feita uma contagem física desses produtos e, em caso de irregularidade, fazer a sua correção. De modo a facilitar o escoamento destes produtos, é colocada uma nota na ficha de produto do SIFARMA2000, que aparece durante o atendimento, a indicar que se deve dispensar primeiro o de validade mais curta. Caso não se consiga escoar os produtos, os mesmos são devolvidos aos respetivos fornecedores.

5.7. Gestão de devoluções

Por vezes é necessário realizar a devolução de um medicamento ou produto de saúde. São vários os motivos que levam a tal, como por exemplo: embalagem danificada; prazo de validade curto ou expirado; engano no envio, seja no produto em si, seja na quantidade; e retirada do medicamento ou produto de saúde do mercado pelo INFARMED I.P. ou detentor de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

No separador «Gestão de Devoluções» do SIFARMA2000 é possível proceder à devolução de um produto. É emitida uma nota de devolução que tem de incluir o fornecedor, a farmácia, a data, a designação do produto e o seu CNP, PVF, IVA e a sua quantidade, e o motivo de devolução. Posteriormente, são impressas três vias deste documento: o original e o duplicado são carimbados e assinados e enviados com o produto a devolver, juntamente com a Guia de Transporte; o triplicado é guardado num dossiê da farmácia.

O respetivo fornecedor pode aceitar, ou não, a devolução do produto. Caso aceite, pode ser emitida uma nota de crédito com o valor do produto, ou ser enviado um substituto do produto, cuja regularização se efetua no separador «Regularização de devoluções» do SIFARMA2000.

Durante o meu estágio na FMD, tive a oportunidade de realizar várias devoluções de medicamentos e produtos de saúde, especificamente devido ao prazo de validade.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico constitui “um profissional de saúde com competências para executar todas as tarefas que respeitam ao medicamento e outras tecnologias de saúde, às análises clínicas e de genética humana ou análises de outra natureza e de idêntico modo suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e do equilíbrio ecológico, bem como todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde e prevenção da doença.” (73).

Durante a prática farmacêutica, o farmacêutico precisa de ter sempre presente o seu elevado grau de responsabilidade e seus deveres éticos, uma vez que o exercício desta prática tem como principal objetivo “a proteção da dignidade, direitos fundamentais e bem-estar da pessoa em contexto de saúde.”, necessitando de respeitar os princípios gerais da autonomia técnico - científica e deontológica, da honestidade e integridade, da igualdade e da não discriminação injusta, da justiça, da solidariedade, da excelência, nos planos bioético, científico, técnico e humano, e da abertura à sociedade civil e da transdisciplinaridade. O farmacêutico apresenta ainda vários deveres perante a comunidade, como o dever do sigilo profissional e o dever de prestar os melhores cuidados de saúde, garantindo que o utente recebe a informação necessária ao uso do medicamento (73).

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, a informação ao utente é fulcral para o uso racional dos medicamentos, definido como a “utilização do medicamento selecionado, dispensado corretamente, tomado na altura e dose certas, com intervalos e duração adequados.”. A informação transmitida deve sempre permitir a tomada de decisões informadas, por parte do utente, sobre os tratamentos médicos a que é submetido, enquanto melhora a comunicação entre o utente e o profissional de saúde. De modo a maximizar a transmissão de informação, o farmacêutico deve ter em conta o seu discurso, devendo ser simples, claro e compreensível (51).

Na FMD tive a oportunidade de pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, ao mesmo tempo que desenvolvia as minhas capacidades de comunicação. Deste modo, pude contribuir para a saúde e bem-estar dos utentes, bem como para a promoção da sua literacia em saúde.

6.1. Farmacovigilância

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, a farmacovigilância tem como objetivo identificar, quantificar, avaliar e prevenir os riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização (51).

De acordo com o Artigo 7º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias devem colaborar com o INFARMED I.P. “na identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos do uso de medicamentos, uma vez comercializados, permitindo o seguimento das suas possíveis reações adversas.” (53).

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) podem ser notificadas, tanto por profissionais de saúde, como por utentes, no «Portal RAM» da página do INFARMED I.P.. A notificação é feita através de um formulário onde se deve colocar as informações sobre o utente que apresentou o efeito indesejável, nomeadamente as iniciais, a idade e o sexo, uma descrição do efeito indesejável, o nome comercial e substância ativa do medicamento suspeito de ter causado a

RAM, juntamente com o seu número de lote, e outros fatores que podem afetar o utente, como doenças pré-existentes e medicação concomitante (74).

Embora me tenha sido explicado todo este processo, durante o meu estágio, não tive a oportunidade de realizar nenhuma notificação de RAM.

6.2. Programa de Troca de Seringas

O Programa de Troca de Seringas (PTS) tem como principal objetivo a prevenção e transmissão da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) nos utilizadores de drogas injetáveis. Consiste, essencialmente, na distribuição de material esterilizado, e recolha do material utilizado, para posterior destruição. O kit distribuído contém uma seringa esterilizada, um toalhete desinfetante, uma ampola de água bidestilada e o filtro, dois recipientes e duas carteiras de ácido cítrico, um preservativo e um folheto informativo (75).

Durante o meu estágio, pude dispensar o *kit* referido, tendo tido também a oportunidade de explicar os riscos associados à partilha de seringas. Gostaria de referir, também, que a dispensa deste produto, no SIFARMA2000, deve ser realizada no separador de produtos com comparticipação, onde o sistema aplica automaticamente o plano de comparticipação SS, associado ao PTS.

6.3. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos que procede à gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA) e Direção Geral das Atividades Económicas (DGAE), sendo licenciada pelos Ministérios Adjunto e Economia e Ambiente e Transição Energética, para a gestão do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos (SIGREM). Consiste num sistema autónomo de recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, contribuindo para a proteção do meio ambiente e, por conseguinte, da saúde pública (76).

Na FMD, existe um contentor da VALORMED localizado no GAP, onde se podem colocar os resíduos dos medicamentos. Uma vez cheio, é selado e recolhido por uma distribuidora para que depois possa ser enviado ao centro de triagem, onde os resíduos são separados e classificados para serem entregues a gestores de resíduos autorizados (77).

É importante referir que nem todos os resíduos podem ser colocados no contentor VALORMED, como por exemplo: objetos cortantes; material contaminado biologicamente; pilhas; e radiografias.

Durante o meu estágio curricular, deparei-me várias vezes com questões dos utentes no que diz respeito aos resíduos de medicamentos, pelo que tive a oportunidade de lhes explicar como funciona o todo este processo de recolha e tratamento de resíduos.

7. Dispensa de Medicamentos

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, a dispensa de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliar a situação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes, segundo receita médica, ou em regime de automedicação, devendo estar sempre acompanhado da transmissão de toda a informação necessária para o uso racional do medicamento (51).

7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

De acordo com o ponto 1 do Artigo 114^o do Decreto-Lei n^o 176/2006, de 30 de agosto, os MSRM são assim classificados por poderem constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde do utente quando utilizado sem vigilância médica (62).

7.1.1. Receitas Médicas

De acordo com as Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, existem três tipos de receitas médicas, as receitas manuais, as receitas eletrónicas materializadas e as receitas eletrónicas desmaterializadas. Adicionalmente, a prescrição de medicamentos deve ser feita por Denominação Comum Internacional (DCI), de modo a centrar a prescrição médica na escolha farmacológica, e assim contribuir para uma utilização mais racional dos medicamentos (78).

De acordo com o Artigo 6^o da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, a prescrição pode, excecionalmente, incluir a denominação comercial do medicamento quando, para uma determinada substância ativa, não existir um medicamento genérico participado, ou só existir o medicamento de referência. Também se aplica quando o prescritor apresenta uma justificação técnica para a insusceptibilidade de substituição, sendo apenas admissíveis as justificações seguintes: “a) *Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P.;*”; “b) *Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;*”; e “c) *Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.*”. Estas exceções devem estar incluídas em local próprio da receita, com a menção «Reação adversa prévia» ou «Continuidade de tratamento superior a 28 dias», para a segunda e terceira justificação, respetivamente (79).

A Deliberação N.º 70/CD/2012, de 24 de maio, define as substâncias ativas com margem ou índice terapêutico estreito referidas anteriormente. Incluem a Ciclosporina, a Levotiroxina sódica e o Tacrolímus (80).

De acordo com o ponto 1 do Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de fevereiro, é obrigatória a prescrição exclusiva através de receitas eletrónicas desmaterializadas (81).

Contudo, de acordo com os pontos 1 e 2 do Artigo 8º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, existem situações onde é permitido realizar a prescrição de em receitas manuais, até um máximo de quarenta por mês: em caso de falência do sistema informático; em caso de inadaptação do prescriptor; em caso de prescrição ao domicílio, excetuando os lares de idosos (79).

De acordo com o ponto 1 do Artigo 9º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, para uma receita ser considerada válida, deve incluir o número da receita, o local de prescrição ou respetivo código, a identificação do médico prescriptor com o seu número de cédula profissional e a sua especialidade, o nome e número de utente, a entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, quando aplicável. Se houver algum regime especial de comparticipação de medicamentos, deve estar referido. Também deve ser verificada a data de validade da prescrição (79).

Após a validação de uma receita médica, e depois do aconselhamento farmacêutico, deve-se proceder à verificação da medicação a dispensar. Tal é feito através da leitura ótica do código QR impresso na sua cartonagem. Em algumas situações não é possível fazer a leitura ótica deste código, pelo que se deve recorrer à verificação manual, introduzindo no sistema o CNP e número serial.

Receita Manual e Receita Eletrónica Materializada

De acordo com o ponto 2 do Artigo 9º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, as receitas materializadas, para serem válidas, também devem dispor de DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens e, porventura, a denominação comercial do medicamento, para além da data de prescrição e da assinatura do prescriptor (79).

De acordo com o Artigo 12º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, no caso específico das receitas manuais apenas são válidas se incluírem, para além da informação já referida, uma vinheta identificativa do médico prescriptor e, se aplicável, a sua especialidade, juntamente com o seu contacto telefónico. Se aplicável, também deve incluir uma vinheta identificativa do local de prescrição. Também é obrigatório a identificação da exceção contida no ponto 1 do Artigo 8º da mesma Portaria (79).

Relativamente à sua vigência, de acordo com o Artigo 13º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, tanto as receitas manuais como eletrónicas materializadas vigoram, de modo geral, por trinta dias a contar da data de prescrição. As receitas materializadas podem ser renováveis, podendo ter até três vias, que vigoram durante seis meses (79).

De acordo com o Artigo 5º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, neste tipo de receitas podem ser prescritos até “quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos, em receitas

distintas não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens”, exceto na prescrição de medicamentos para dispensa em quantidade individualizada, que segue uma regulamentação própria. Se os medicamentos prescritos se apresentarem sob embalagem unitária, podem ser prescritos na receita até quatro embalagens do mesmo medicamento (79).

Receita Eletrónica Desmaterializada

De acordo com os Artigos 9º e 13º e da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, a validade das receitas desmaterializadas depende da inclusão adicional da hora de prescrição e das linhas de prescrição. Nestas, deve estar incluído uma menção do tipo de linha, o número da linha, o tipo de medicamento ou produto de saúde prescrito e a data do termo da vigência da linha de prescrição que, para os medicamentos referidos no ponto 8 do Artigo 5º da presente Portaria, é de seis meses a contar da data de prescrição. Pode também incluir, por opção do utente, o seu contacto telefónico móvel (79).

De acordo com as Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde, nas prescrições eletrónicas desmaterializadas, cada linha de prescrição apenas contém um medicamento e: (82)

- Tem o limite de duas embalagens, em tratamentos de curta ou média duração, com uma validade de sessenta dias.
- Tem o limite de seis embalagens, em tratamentos de longa duração com uma validade de seis meses.
- Não tem limite de embalagens, em casos excecionais devidamente fundamentados, com uma validade de doze meses. A lista de hipóteses de fundamentação inclui «Posologia», «Doente crónico estabilizado», «Ausência prolongada do país», «Outra».

As mesmas exceções verificadas nas receitas materializadas, no que concerne ao número de embalagens prescritas, aplicam-se nas receitas desmaterializadas (82).

7.1.2. Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos

De acordo com o Artigo 117º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos que contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável estão sujeitos a receita médica especial (62).

De acordo com as Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde, os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos estão listadas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e no ponto 1 do Artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Ainda, se for uma receita eletrónica materializada ou manual, os medicamentos têm de ser prescritos isoladamente (63,82,83).

De acordo com as Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, durante a dispensa destes medicamentos, independentemente do tipo de receita, o farmacêutico tem de registar a identificação do doente ou seu representante (nome, data de nascimento, número e data de validade de um documento de identificação, como bilhete de identidade, carta de condução, cartão de cidadão ou passaporte), o número da prescrição, a identificação da farmácia (nome da farmácia e o número de conferência de faturas), o medicamento (número de registo e quantidade dispensada), a data de dispensa (78).

Na FMD, todo este processo se faz através do SIFARMA2000. O papel que é impresso com toda esta informação é guardado numa pasta destinada para o efeito para que, depois, se faça o registo mensal de entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes. Este registo implica o envio ao INFARMED I.P., das receitas manuais digitalizadas, juntamente com o registo de saídas. Ainda, também se deve fazer um mapa de balanço anual referente aos psicotrópicos e estupefacientes, e outro referente às benzodiazepinas. Todos estes documentos devem ser guardados na farmácia por um período de três anos.

7.1.3. Dispensa de Medicamentos Manipulados

De acordo com as Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde, os medicamentos manipulados devem ser prescritos através da lista presente no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. No caso de ser uma receita eletrónica materializada ou manual, os medicamentos manipulados têm de ser prescritos isoladamente. Ainda, a prescrição não pode ser renovável (82,84).

De acordo com as Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, para estes medicamentos seguem-se as mesmas regras dos medicamentos no que diz respeito à validade da prescrição (78).

7.2. Regimes de Participação

De acordo com as Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, os medicamentos podem ser compartilhados através de um regime geral e de um regime especial (78).

No primeiro, o Estado paga uma percentagem do PVP de acordo com os escalões definidos através da sua classificação farmacoterapêutica (78).

De acordo com o Artigo 2º da Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho, esses escalões são: (85)

- Escalão A – 90%;
- Escalão B – 69%;
- Escalão C – 37%;
- Escalão D – 15%.

No segundo, a comparticipação pode ser feita em função de beneficiários, de patologias ou grupos especiais de utentes e de cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados (78).

Relativamente ao regime especial em função de beneficiários, para os pensionistas deste regime, ao escalão é acrescido 5% (95%), sendo acrescido 15% ao escalão B (84%), C (52%) e D (30%). Ainda a comparticipação é de 95%, para o conjunto de escalões, nos medicamentos cujo PVP sejam iguais ou inferiores ao 5º preço mais baixo do grupo homogéneo (78).

Em relação ao regime especial em função de patologias ou grupos especiais de utentes, a comparticipação é definida por Despacho do membro do Governo responsável pela área da saúde (78).

Por exemplo, o Despacho n.º 13020/2011, de 29 de setembro, define o regime especial de comparticipação para medicamentos destinados ao tratamento da doença de Alzheimer (86).

No que diz respeito ao regime especial em função de cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados, o Artigo 52º da Lei n.º 27/2008, de 30 de junho, e o Artigo 5º da Portaria 30/2001, de 27 de dezembro de 2000, referem que *“Os requerentes de asilo têm acesso gratuito ao Serviço Nacional de Saúde para efeitos de cuidados de urgência, incluindo diagnóstico e terapêutica, e de cuidados de saúde primários, bem como assistência medicamentosa, a prestar pelos serviços de saúde da sua área de residência.”* (78,87,88).

Ainda, existem diferentes modelos de comparticipação para os medicamentos manipulados, de produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus, de produtos dietéticos com carácter terapêutico, de câmaras expansoras e de dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária: (78)

- Medicamentos manipulados - no Despacho n.º 18694/2010, de 12 de dezembro, consta uma lista de medicamentos manipulados que são comparticipados a 30% do PVP; (84)
- Produtos dietéticos com carácter terapêutico - os produtos desta categoria, desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM) ou nos

centros de tratamento dos hospitais protocolados com o mesmo, são comparticipados a 100% (78);

- Câmaras expansoras - Comparticipado a 80% do PVP, não podendo exceder 28€, limitado a uma unidade por utente e por ano, independentemente do tipo de câmara expansora (78);
- Dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária - Comparticipado a 100% do PVP (78).

Existe ainda o caso de medicamentos, como o caso do Betmiga®, que são comparticipados pelo próprio laboratório. Nestas situações, durante a cedência, para se poder aplicar esta comparticipação, é necessário fazer a leitura do código QR que se encontra impresso na cartonagem.

Por fim, existem regimes de complementaridade. Neste regime, o SNS comparticipa uma parte do valor, enquanto o organismo de complementaridade comparticipa outra parte. Para beneficiarem do regime de complementaridade, o utente deve apresentar um cartão de beneficiário válido. No SIFARMA2000, o plano de comparticipação tem de ser adicionado manualmente em «Gerir Planos» e inserir o código associado ao subsistema. De seguida, coloca-se o número de beneficiário presente no cartão. No final do atendimento, o próprio sistema faz a validação deste regime e indica se está validado ou não. Depois, é emitido um recibo, que serve para efeitos de faturação da farmácia, que deve ser assinado pelo utente, rubricado pelo profissional responsável pelo atendimento e carimbado. Exemplos de subsistemas incluem: Assistência na Doença aos Militares das forças armadas - Instituto de Ação Social das Forças Armadas (ADM-IASFA), Serviços de Assistência Médico Social (SAMS) do Sindicato da Banca, Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos (SSCGD), Programa Sã-Vida EDP (SAVIDA), e Seguros e Tecnologias-MAIS Sindicato, (Médis/CTT).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de aplicar, à exceção do modelo de comparticipação de produtos dietéticos com carácter terapêutico, todos os tipos de comparticipação, aprendendo também quais os códigos a inserir no SIFARMA2000 para aplicar este desconto.

8. Automedicação

De acordo com Despacho nº 17 690/2007, de 23 de julho, automedicação é definida como “a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde.”. Neste mesmo Despacho está discriminada uma lista de situações passíveis de automedicação (89).

Ainda, existe uma subcategoria dos MNSRM, os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), que são medicamentos de venda livre, cuja dispensa é condicionada pela intervenção do farmacêutico (90).

Atualmente, a automedicação é considerada uma prática habitual, em grande parte devido ao acesso a diversas fontes de informação via internet. Contudo, tem de se considerar que nem todas as fontes são fidedignas, pelo que a intervenção do farmacêutico é crucial, por ser o especialista do medicamento.

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, durante a cedência de medicamentos em automedicação, o farmacêutico deve assegurar que possui informação suficiente para avaliar a situação, tendo que verificar se os sintomas são sugestivos de referência médica ou se poderão ser tratados com os MNSRM (51).

Durante o meu estágio na FMD sucederam-se várias situações que resultaram na cedência de MNSRM. Posto isto, nestas situações, é importante transmitir informação sobre posologia, modo de administração, duração de tratamento e potenciais reações adversas, bem como verificar a existência de interações medicamentosas e contraindicações.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com o Artigo 2º do Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, define-se produto cosmético 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”* (91).

A FMD dispõe de várias marcas de produtos de dermofarmácia e cosmética, como a Lierac®, a Phyto®, a Roger&Gallet®, a Vichy®, a Avène®, a Bioderma®, a La Roche Posay®, a Ducray®, a ISDIN®, a Á-Derma®, a Neutrogena®, e a Uriage®. Dentro destas marcas, existem diversas linhas destinadas a diferentes finalidades, com uma variedade de produtos, desde sérums a protetores solares.

Na abordagem de um utente, durante o aconselhamento destes produtos, é importante perceber quais as queixas dos utentes e quais os seus objetivos. É também importante avaliar o tipo de pele do utente, de modo a corresponder às suas necessidades.

Relativamente aos produtos de higiene a FMD apresenta geles de banho corporal (Roger&Gallet®, Avène®, La Roche Posay®), geles de higiene íntima (Ainara®), soluções de higiene íntima (Lactacyd®) e desodorizantes (Roger&Gallet®, Vichy®, ISDIN®), bem como diversos produtos de saúde oral (Elgydium®, Parodontax®, ®Vitis), como pastas de dentes e colutórios.

No meu estágio em FC, este foi, sem dúvida, o tipo de aconselhamento mais desafiante, devido à enorme variedade de produtos existentes. Verifiquei que, para além dos medicamentos e produtos de saúde, esta é a categoria que demonstra mais procura.

9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

De acordo com o Artigo 2º do Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, os produtos dietéticos para alimentação especial são “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando -se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos.” (92).

Na FMD os produtos mais solicitados desta categoria eram os da gama Resource®, que apresenta uma grande variedade de produtos com finalidades diferentes, como, por exemplo, espessantes, para aqueles que têm dificuldade em deglutir, e suplementos apropriados a diabéticos.

9.3. Produtos dietéticos infantis

De acordo com o Artigo 2º do Regulamento (UE) N° 609/2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de junho de 2013, existem fórmulas para lactentes, para os primeiros seis meses de vida, e fórmulas de transição, dos seis meses aos doze meses. Ainda, existem os leites de crescimento, que são adequados dos doze aos 48 meses (93).

Existem ainda diversas gamas de produtos com certas especificidades, que permitem colmatar necessidades especiais: hipoalergénicas (HA), anti cólicas (AC), anti regurgitação (AR), Anti obstipação ou *Comfort* (AO), anti diarreia (AD) e apropriada para prematuros ou com baixo peso (PDF) (94).

De acordo com o Artigo 19º do Decreto-Lei n° 62/2017, de 9 de junho, “a publicidade das fórmulas para lactentes deve restringir-se a publicações especializadas em cuidados de saúde infantis e publicações científicas.”, não devendo pressupor ou fazer crer que a alimentação por biberão é melhor ou igual ao aleitamento materno (95).

9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

De acordo com o Artigo 3º do Decreto-Lei n° 176/2006, de 30 de agosto, medicamento à base de plantas é “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” (62).

De acordo com o Artigo 3º Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de junho, alterado pelo Decreto-Lei nº 118/2015, de 23 de junho, entendem-se suplementos alimentares como “os 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.”. Entende-se ainda que a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), é organismo responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar (96,97).

Na FMD existem vários produtos de fitoterapia, como o Valdispert®, e suplementos nutricionais, como Centrum®, Viterra®, Absorvit®.

Durante o meu estágio aconselhei várias vezes o uso destes produtos. Na maioria das vezes, o utente queixava-se de problemas de sono, problemas de fadiga e cansaço mental. No caso dos suplementos alimentares é importante verificar se o utente não é diabético, pois muitos contêm açúcar.

9.5. Medicamentos de uso veterinário

De acordo com o Artigo 3º do Decreto-Lei nº 314/2009, de 28 de outubro, Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) são “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”. Deve estar também impressa de forma destacada, em fundo verde, a menção «USO VETERINÁRIO» (97,98).

Do mesmo modo que para os suplementos alimentares, os MUV são supervisionados e regulados pelo DGAV (99).

Do mesmo modo que para os medicamentos de uso humano, também existem MUV sujeitos a receita, como por exemplo anticoncepcionais orais (Pilucat®, Piludog®, Pilusoft®, Megecat®), antiparasitários internos (Drontal®, Bravecto®) e antibióticos (Terramicina®). Estes estão guardados numa gaveta, enquanto os MUV de venda livre, como os antiparasitários externos (Advantix®, Frontline®) e complementos alimentares (Anima Strath®) estão expostos na zona de atendimento.

Durante a minha estadia na FMD, dispensei MUV e fiz aconselhamento farmacêutico de acordo com o meu conhecimento, e com a informação disponível no SIFARMA2000. Em caso de dúvidas, podíamos contactar um médico veterinário da Globalvet, Lda.® para as esclarecer.

9.6. Dispositivos médicos

De acordo com o Artigo 3º do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, Dispositivo Médico (DM) é estipulado como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da conceção;” (100).

A classificação dos DM é possível devido a critérios como os potenciais riscos inerentes à sua utilização, duração de contacto do DM com o corpo humano e a anatomia afetada pelo seu uso. A classificação é a seguinte: (101)

- DM de classe I, de baixo risco
- DM de classe IIa e IIb, de médio risco
- DM de classe III, de alto risco

Existem ainda DM para diagnóstico in vitro, como recipiente para recolha de amostras biológicas, testes de gravidez e equipamento para medição de glicémia (101).

Durante o meu estágio, contactei com uma grande variedade de DM, como testes de gravidez, meias de compressão e compressas esterilizadas e não esterilizadas.

10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

De acordo com o Artigo 2º da Portaria nº 1429/2007, de 2 de novembro, alterada pela Portaria nº 97/2018, de 9 de abril, os serviços farmacêuticos que a farmácia de oficina está autorizada a realizar incluem o apoio domiciliário, a administração de primeiros socorros, a administração de medicamentos, a utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica e a administração de vacinas não incluídas no PNV. Também permitem a realização de consultas de nutrição, de

preparação individualizada de medicamentos (PIM) e de programas de cuidados farmacêuticos, de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica, de educação sobre a utilização de dispositivos médicos. Ainda, autoriza a realização de testes rápidos para o rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB, de serviços simples de enfermagem e de cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético (57,58).

Destes serviços, a FMD dispõe da administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no PNV, da PIM, da determinação do peso, da altura, do IMC, da tensão arterial, da glicémia, do colesterol total e dos triglicéridos, incluídas nos meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, realizando também testes de despiste de gravidez.

Durante o meu estágio na FMD, tive a oportunidade de realizar várias vezes estes serviços farmacêuticos, à exceção do teste de despiste de gravidez.

10.1. Determinação do peso, altura e Índice de Massa Corporal

Na área de atendimento ao público da FMD existe um equipamento de medição automática, acessível a todos utentes, que mede o peso, a altura e a percentagem de gordura corporal, calculando automaticamente o IMC. Durante a medição, o farmacêutico deve aconselhar o utente a manter uma posição vertical, com a cabeça quieta e a olhar em frente e com os braços ao longo do corpo. No final da medição é impresso um talão com os resultados e respetivos valores de referência. Independentemente do valor de IMC, o farmacêutico deve sempre promover um estilo de vida saudável, que inclui uma alimentação saudável e a prática regular de exercício físico. Ainda, no GAP da FMD também existe uma balança de bebé.

10.2. Determinação da tensão arterial

De acordo com a Norma N^o 020/2011. de 28 de setembro, atualizada a 19 de março de 2013, da Direção-Geral da Saúde (DGS), a hipertensão arterial (HTA) *“define-se, em avaliação de consultório, como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg”*. Ainda, a HTA classifica-se em três graus: grau 1 ou HTA ligeira; grau 2 ou HTA moderada; grau 3 ou HTA grave. A presente norma afirma que a medição da PA deve ser realizada num ambiente acolhedor, sem pressa e com o doente sentado e relaxado há, pelo menos, 5 minutos. O utente não deve ter fumado nem ingerido estimulantes, devendo ter a bexiga vazia e o membro superior desnudado (102).

Relativamente ao grau de HTA, considera-se: (102)

- Ótimo, quando o valor da pressão arterial sistólica (PAS) é inferior a 120 mmHg e o valor da pressão arterial diastólica (PAD) é inferior a 80 mmHg;

- Normal, quando o valor da PAS está entre 120 mmHg e 129 mmHg e/ou o valor da PAD está entre 80 mmHg e 84 mmHg;
- Normal Alta, quando o valor da PAS está entre 130 mmHg e 139 mmHg e/ou o valor da PAD está entre 85 mmHg e 89 mmHg;
- HTA de grau 1, quando o valor da PAS está entre 140 mmHg e 159 mmHg e/ou o valor da PAD está entre 90 mmHg e 99 mmHg;
- HTA de grau 2, quando o valor da PAS está entre 160 mmHg e 179 mmHg e/ou o valor da PAD está entre 100 mmHg e 109 mmHg;
- HTA de grau 3, quando o valor da PAS é superior a 180 mmHg e/ou o valor da PAD é superior a 110 mmHg;
- Hipertensão Sistólica Isolada, quando o valor da PAS é superior a 140 mmHg e o valor da PAD é inferior a 90 mmHg.

Na FMD a medição da tensão faz-se, na zona de atendimento ao público, através de um aparelho de medição automática, e, no GAP, através de um tensiómetro digital automático.

10.3. Determinação da glicémia, colesterol total e triglicéridos

De acordo com a Norma N^o 002/2011, de 14 de janeiro, da DGS, a diabetes é classificada em quatro tipos clínicos, etiologicamente distintos: a diabetes tipo 1, a diabetes tipo 2, a diabetes gestacional, e outros tipos específicos de diabetes. A diabetes tipo 1 corresponde a 5-10% de todos os casos de diabetes e resulta da destruição das células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, levando a insulopenia absoluta. Deste modo, a insulinoaterapia é indispensável para assegurar a sobrevivência. A diabetes tipo 2 é a forma mais frequente, muitas vezes associada a obesidade, a HTA e dislipidemias, resultando em insulopenia relativa. A diabetes gestacional corresponde a uma anomalia do metabolismo da glicose documentado, numa primeira instância, na gravidez. Os outros tipos específicos de diabetes resultam de um processo etiopatogénico identificado (103).

Na FMD, a medição da glicémia é realizada no GAP. Deve-se começar por verificar se o utente está em jejum. Colocam-se luvas descartáveis e, de seguida, procede-se à desinfeção do dedo onde se vai fazer a picada com a lanceta com álcool a 70% (v/v). A amostra é então recolhida diretamente para a tira teste, que se colocou no aparelho de medição. Após a leitura do resultado deve-se fazer um aconselhamento adequado ao valor obtido.

Relativamente ao colesterol total e triglicéridos, de acordo com a Norma N^o 019/2011, de 28 de setembro, da DGS, atualizada a 11 de maio de 2017, numa pessoa com um risco cardiovascular baixo a moderado, o valor de colesterol total inferior a 190 mg/dL. A presente norma também indica que, em caso de hipertrigliceridemia superior a 200 mg/dL, deve-se aconselhar alterações no estilo de vida, como a adoção de uma dieta variada e equilibrada, a prática regular de exercício físico e a restrição do consumo de álcool (104).

Para realizar estas medições, a FMD dispõe de um aparelho próprio e das respetivas tiras teste para cada tipo de medição. O procedimento é idêntico ao da medição da glicémia. É importante referir que, após a desinfeção do local de punção, no caso da medição dos triglicéridos, se deve verificar que não há restos de álcool, uma vez que podem interferir com os resultados obtidos.

10.4. Administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação

De acordo com a Deliberação nº 139/CD/2010, de 21 de outubro, alterada pela Deliberação nº 145/CD/2010, de 4 de novembro, a administração de vacinas em FC é da responsabilidade do farmacêutico diretor técnico, devendo ser executada por farmacêuticos com a formação adequada ou por enfermeiros contratados exclusivamente para esse efeito (100,105).

Para realizar este serviço, a farmácia deve ter instalações adequadas e autonomizadas, que deve estar equipada com uma marquesa ou cadeira reclinável, uma estrutura adequada à arrumação do material a utilizar no processo de vacinação, uma superfície de trabalho que permita a manipulação para preparação da vacina, contentores para resíduos adequados à recolha de material perfurante e cortante e à recolha de material contaminado, e um contentor com tampa e pedal para lixo comum. Nesta divisão deverá haver desinfetante de mãos, desinfetante de superfície, álcool a 70º, compressas, luvas e pensos rápidos. Ainda, deve dispor dos seguintes meios necessários ao tratamento urgente de uma reação anafilática: adrenalina 1:1000 (1mg/mL); oxigénio com debitómetro a 15 L/min; ressuscitadores autoinsufáveis com reservatório de vários tamanhos e respetivas máscaras faciais; mini-nebulizador com máscara e tubo, de uso único; soro fisiológico, de administração intravenosa; salbutamol (solução respiratória); hidrocortisona e prednisolona injetáveis; esfigmomanómetro normal; e estetoscópio (100,105).

A farmácia deve ainda efetuar o registo de todas as vacinas administradas, devendo incluir o nome do utente, a data de nascimento, o nome da vacina, com respetivo lote, a via de administração e a identificação profissional do farmacêutico que a administrou.

Na FMD, este serviço é prestado no GAP, que cumpre os requisitos previamente enunciados, por farmacêuticos com a formação adequada. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de auxiliar no registo da administração de vacinas e medicamentos injetáveis.

10.5. Preparação Individualizada da Medicação

De acordo com a Norma 30-NGE-00-010-02, de 9 de outubro de 2018, o serviço de PIM é “o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização. Inclui-se ainda neste serviço a informação prestada sobre a forma escrita ou de pictogramas e oralmente, referente ao uso responsável do

medicamento, tendo por objetivo auxiliar o utente na correta administração dos medicamentos e promover uma melhor adesão à terapêutica.” (106).

De acordo com o Anexo nº 1 da Norma 30-NGE-00-010-02, de 9 de outubro de 2018, relativamente aos procedimentos a adotar para este serviço, numa primeira instância deve-se explicar, a todos os intervenientes, o procedimento, as vantagens, o custo e as responsabilidades. Caso o utente pretenda usufruir do serviço, o farmacêutico deve analisar se se verificam os critérios de inclusão: dificuldades no processo de uso de medicamentos; pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia; terapêutica da responsabilidade de cuidador; regime terapêutico complexo; a toma de vários medicamentos de forma crónica. Depois de se preencher consentimento informado, deve ser verificada a compatibilidade dos medicamentos com o serviço, pois poderão existir propriedades físico-químicas e farmacêuticas que não permitam manter estabilidade durante o tempo previsto para utilização da caixa dispensadora. Exemplos de substâncias com estas propriedades incluem o atenolol, a furosemida, o ácido acetilsalicílico, o valproato de sódio, a carbamazepina, a messalazina, a mebeverina e a sulfassalazina. Assim, deve ser recolhida informação detalhada relativa aos princípios ativos, à forma farmacêutica, à dose, à duração da terapêutica, e aos lotes e validades dos medicamentos, de modo a permitir a identificação de interações, contraindicações, entre outros. Após preparar a bancada e o local de trabalho, deve-se proceder à preparação da caixa dispensadora. A seguir, o profissional que fez a preparação deve verificar o conteúdo da caixa. Uma segunda verificação deverá ser feita por farmacêutico independente. Uma vez assegurada a verificação, deverão coladas as etiquetas que permitem a identificação do conteúdo da caixa. Uma cópia destas deverá ficar arquivada na farmácia. No momento de entrega ao utente, deverá ser-lhe explicado o modo de uso e de conservação, bem como lhe explicar como está identificado e quando deve retornar à farmácia (106).

Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de observar e auxiliar em todo este processo.

11. Preparação de Medicamentos

11.1. Medicamentos Manipulados

Atualmente, em FC a preparação de medicamentos manipulados já não se faz com tanta frequência. Contudo, é sempre necessário cumprir as normas de boas práticas estabelecidas.

A portaria nº 594/2004, de 2 de junho, define as normas de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, no que diz respeito ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem. A preparação de medicamentos

manipulados só pode ser feita pelo farmacêutico diretor técnico ou sob supervisão e controlo. Esta supervisão pode ser delegada ao farmacêutico-adjunto substituto, desde que essa delegação esteja por escrito. Todas as operações envolvidas na preparação de um medicamento manipulado devem ser realizadas num espaço adequado, concebido para este fim (107).

De acordo com a Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro, existe equipamento mínimo obrigatório que deve estar num laboratório, nomeadamente: alcoómetro; almofarizes de vidro e de porcelana; balança de precisão sensível ao miligrama; banho de água termostaticado; cápsulas de porcelana; copos de várias capacidades; espátulas metálicas e não metálicas; funis de vidro; matrasses de várias capacidades; papel de filtro; papel indicador *pH* universal; pedra para a preparação de pomadas; pipetas graduadas de várias capacidades; provetas graduadas de várias capacidades; tamises, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa); termómetro, com escala mínima até 100°C; e vidros de relógio (59).

Os documentos são de extrema importância na preparação de medicamentos manipulados, como é o caso da ficha de preparação do medicamento manipulado, que deve conter sempre a denominação do medicamento manipulado, o nome e morada do doente, o nome do prescriptor, o número de lote atribuído ao medicamento preparado, a composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote, a descrição do modo de preparação, o registo dos resultados dos controlos efetuados, a descrição do acondicionamento, e a rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado (107).

Relativamente às matérias-primas, elas “*devem satisfazer as exigências da monografia respetiva de acordo com o regime jurídico dos medicamentos manipulados*”. Em relação aos materiais de embalagem, é importante realçar que não devem ser incompatíveis com o medicamento manipulado, não devendo alterar a sua qualidade. Durante a preparação de um manipulado deve ter-se sempre presente as condições ambientais e de segurança. Depois devem-se fazer as verificações de controlo de qualidade que, no mínimo, devem incluir a verificação dos caracteres organoléuticos (107).

No que diz respeito à rotulagem, nesta deve estar toda a informação necessária ao doente. Nela deve estar incluído: o nome do doente; a fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico; o número do lote atribuído ao medicamento preparado; o prazo de utilização do medicamento preparado; as condições de conservação do medicamento preparado; instruções especiais, como, por exemplo, «uso externo» (em fundo vermelho); a via de administração; a posologia; a identificação da farmácia; e a identificação do farmacêutico diretor técnico (107).

No meu estágio pude participar na preparação de uma pomada de ácido acetilsalicílico, que incluiu a recolha de informação, preenchimento da ficha de preparação (Anexo III) e cálculo do PVP. No final verificaram-se os ensaios de controlo de qualidade exigidos, o acondicionamento e a rotulagem, seguido pelo cálculo do PVP

Relativamente ao cálculo do PVP, ele é feito de acordo com a Portaria nº 769/2004, de 1 de julho, que “*é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.*” (108).

Relativamente à comparticipação de medicamentos manipulados, de acordo com o Despacho n.º 18694/2010, de 12 de dezembro, apenas são comparticipados os que cumprem pelo menos um dos seguintes requisitos: não existir no mercado a especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida; existir uma lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente; ser necessário adaptar de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como para a pediatria ou a geriatria. Ainda, no presente Despacho consta uma lista de medicamentos manipulados comparticipados a 30% do respetivo preço (84).

11.2. Preparações extemporâneas

Preparações extemporâneas referem-se a medicamentos que precisam de ser reconstituídos no momento da dispensa, por possuírem uma baixa estabilidade. Na maioria das vezes, correspondem a pós ou grânulos que originam soluções ou suspensões, após a adição de água.

Na FMD pode efetuar várias preparações extemporâneas de antibióticos orais. De um modo geral, a preparação é feita de forma semelhante: após higienizar as mãos deve-se agitar o frasco, para soltar o pó ou grânulos das paredes do frasco; depois adiciona-se água até um pouco abaixo do traço indicado no frasco; de seguida agita-se vigorosamente; a seguir, deve perfazer-se o volume pretendido com água; por fim, voltar a agitar até se obter uma mistura homogênea. No ato da dispensa deve-se fornecer informação relativa à conservação e validade da preparação, para além do modo de administração, posologia e potenciais efeitos adversos.

12. Contabilidade e Gestão

Relativamente aos termos monetários, no final do dia, é verificado se os valores faturados por todos os colaboradores correspondem à soma do valor numérico em caixa com o valor em multibanco. Na FMD os colaboradores estão divididos pela «Caixa 1» e pela «Caixa 2», tendo cada um uma caixa registadora e um terminal multibanco próprio. Esta divisão facilita a contagem física do dinheiro no final do dia.

Em relação à conferência do receituário e respetiva faturação, no ato da dispensa é feita a primeira verificação, pelo profissional responsável pela cedência dos medicamentos, das receitas manuais e materializadas. Nesta fase, para as primeiras, deve-se verificar a existência do nome do utente, bem como o seu número de utente, do organismo de comparticipação, do motivo de prescrição em receita manual, da vinheta do prescriptor e da sua assinatura, e de uma data válida, para além de confirmar a não presença de rasuras. No caso da data, não deve haver uma diferença superior a trinta dias desde a prescrição à dispensa dos medicamentos. Na eventualidade de rasuras, a receita considera-se válida se elas estiverem acompanhadas de uma

rubrica do médico prescritor. Para as receitas materializadas, deve-se confirmar a data e a existência da assinatura do prescritor.

Após o ato de dispensa, é necessária a impressão do verso da receita que, posteriormente, deve ser assinada pelo utente, conforme exerceu o seu direito de opção e recebeu os produtos prescritos, e acompanhada pela assinatura do profissional responsável pela dispensa e pelo carimbo da farmácia.

De seguida, estas receitas são arquivadas, segundo um sistema organizacional definido pela farmácia e conforme o número sequencial definido pelo sistema informático. Na FMD, são organizadas em oito cestos, subdivididos por categorias, quatro para os organismos correspondentes ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) (Lote 01; lote 48; lote 99; e lotes associados a portarias especiais, como da indústria dos lanifícios) e quatro para os restantes (Bancários; beneficiários de ADM-IASFA e beneficiários do plano Médis/CTT; seguros; e outros).

No final do mês, o farmacêutico responsável volta a verificar todos os aspetos referidos anteriormente, para além de verificar se os medicamentos dispensados correspondem aos prescritos. Depois, com recurso ao SIFARMA2000, no separador «Gestão de lotes por faturar», é-se emitido o verbete de cada lote, que, no máximo, apresenta trinta receitas, e a relação de resumo de lotes. Ambos estes documentos devem ser devidamente carimbados e agrupados com as receitas a que se referem. A seguir deve ser impresso a fatura mensal de medicamentos, em quadruplicado, devendo ser assinada, datada e carimbada, sendo que o quadruplicado é guardado num dossiê, para fins contabilísticos. Para além de realizar este procedimento para as receitas arquivadas nos cestos referidos anteriormente, é importante fazê-lo também para o plano SS, associado ao PTS, e para o plano AM, associado ao Programa Abem.

Relativamente às receitas eletrónicas materializadas é importante referir que as que apresentam códigos de acesso e de opção se dividem nos lotes 99 e 98, consoante o sucesso ou não sucesso na validação, respetivamente. Ainda, caso a receita materializada não apresente estes códigos, deve ser tratada como uma receita manual.

Em relação às receitas eletrónicas desmaterializadas, são também divididas em dois lotes, o lote 97 e o lote 96, consoante o sucesso, ou não, na validação. Dado que são desmaterializadas, não apresentam o limite máximo de trinta receitas por lote. O envio destas receitas é feito de modo automático para o Centro de Conferências de Faturas (CCF).

O envio das restantes é feito até ao dia 5 de cada mês, no caso das correspondentes a organismos do SNS, e até ao dia 8 de cada mês, para as restantes. As primeiras são levantadas na farmácia pelos CTT, devendo estar acompanhadas do respetivo Guia CTT. As segundas são enviadas para a ANF, juntamente com o Documento para ANF impresso através do SIFARMA2000.

De acordo com os pontos 2 e 3 do Artigo 8º da Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho, na eventualidade do CCF verificar que alguma receita não cumpre os requisitos definidos, a farmácia dispõe do prazo de sessenta dias para a sua correção e reenvio (109).

13. Formações profissionais

O Farmacêutico tem como principal dever contribuir para a saúde e o bem-estar da pessoa em geral e, em particular, no contexto de saúde, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, efetividade e segurança.

O reconhecimento da competência do Farmacêutico assenta no seu saber e experiência profissional, devendo acompanhar os progressos e a evidência científica no plano das Ciências Farmacêuticas.

Dado que o farmacêutico deve contribuir para a saúde e o bem-estar da pessoa em geral e, uma vez que o reconhecimento da sua competência se fundamenta no seu saber e experiência profissional, é essencial existir uma atualização dos seus conhecimentos técnicos e científicos. Deste modo, torna-se fulcral a participação em diversas ações de formação (73).

Durante o meu estágio na FMD, tive a oportunidade de participar em várias formações profissionais por parte da Bayer®, Globalvet, Lda.® e Sanofi®.

Pela Bayer®, completei quatro formações: a primeira, sobre Saúde Íntima Feminina, onde abordamos o medicamento Gino-Canesten®, no tratamento de candidíase genital; a segunda, sobre a época das alergias, com ênfase no medicamento Claritine®; a terceira, relativamente à Saúde da Pele e dos Pés, onde se abordaram vários tipos de infeções fúngicas e como tratá-las, recorrendo a produtos da linha Canesten®; e a quarta, que se focou nos Cuidados da Pele e Dermatite Atópica, onde discutimos a linha Bepanthen®.

Na ação de formação promovida pela Globalvet, Lda.® tive a oportunidade de adquirir conhecimentos acerca de cuidados veterinários a nível oftálmico, auricular e digestivo, para além de complementar os meus conhecimentos sobre desparasitação interna e externa.

A formação da Sanofi® teve como foco os medicamentos Ibuprofeno + Cafeína Aspegic®, Stilnoite® e Buscomint®, tendo sido uma formação de caráter técnico e científico.

Enquanto estagiário na FMD, tive o benefício de realizar o curso de formação a distância sobre Segurança e Saúde no Trabalho da EPGSG, que me permitiu ver a importância da segurança e saúde no ambiente de trabalho e identificar as ferramentas básicas que permitem desempenhar funções de prevenção em farmácia comunitária.

14. Pandemia COVID-19

No dia 11 de março de 2020 a OMS declarou a COVID-19 como pandemia. (110) Por conseguinte, foram necessárias várias alterações no quotidiano das pessoas para garantir a sua segurança.

Neste capítulo irei debruçar-me sobre as principais alterações que experienciei durante o meu estágio em FC.

14.1. Impacto da pandemia em Farmácia Comunitária

14.1.1. Medidas de proteção e implementadas na FMD

De modo a minimizar o risco de contágio da COVID-19 entre os utentes e os profissionais de saúde, foram várias as medidas de proteção e prevenção implementadas, das quais destaco: uso obrigatório de máscara; limitação máxima de quatro utentes no interior da farmácia; criação de um novo balcão de atendimento, permitindo espaçar as zonas de atendimento; instalação de acrílicos nos balcões de atendimento, de modo a criar uma barreira física entre o utente e o profissional de saúde; desinfeção regular das várias superfícies; higienização frequente das mãos; instalação de dispensadores de álcool em gel.

14.1.2. Dispensa de Autoteste COVID-19

De acordo com a Portaria n.º 56/2021, de 12 de março, foi estabelecido, a título excecional e transitório, a disponibilização no mercado nacional dos TRAg, classificados como dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, para uso não profissional (111).

Durante a dispensa deste dispositivo médico é importante transmitir a informação necessária ao utente para o seu bom uso, desde a recolha da amostra à leitura do resultado. Ainda, deve-se informar o utente das medidas que deverá tomar consoante esteja positivo ou negativo.

Na FMD, na abordagem de pessoas com suspeita ou confirmação de infeção por SARSCoV-2 / COVID-19, regemo-nos pela Norma n.º 004/2020, atualizada a 6 de julho de 2022 (112).

14.1.3. Dispensa de Medicamentos Hospitalares

De acordo com o Despacho n.º 5315/2020, de 7 de maio, poderão ser dispensados, excecionalmente, a pedido do utente, medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório, enquanto a situação epidemiológica do país o justifique. O transporte destes medicamentos pode ser feito de diversas formas: pelo próprio estabelecimento hospitalar; por distribuidores grossistas devidamente autorizados; ou por farmácias comunitárias (113).

Durante o meu estágio curricular na FMD tive a oportunidade de assistir à dispensa destes medicamentos, os quais tinham de ser registados no SIFARMA.CLÍNICO, de acordo com a One Point Lesson da *Glint*, sobre a dispensa de medicamentos no SIFARMA.CLÍNICO (Anexo IV).

Após o registo e dispensa de medicamentos hospitalares, no caso de ter tido origem no Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, apenas era necessário responder a um inquérito enviado por e-mail e, se tiver tido origem no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), era necessário enviar um e-mail confirmatório da sua dispensa para o Serviço de Apoio Farmacêutico (SAFE), para o Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade (PEMProxi) e para a distribuição do CHUC, para além de guardar os documentos num dossiê próprio.

14.2. “Programa de testagem CVP - Ensino Superior” - Universidade da Beira Interior

O “Programa de testagem CVP - Ensino Superior” foi um rastreio que se realizou entre 19 de abril de 2021 e 14 de maio de 2021, na Universidade da Beira Interior (UBI), em articulação com a Cruz Vermelha Portuguesa (CVP). O seu objetivo era testar os alunos, docentes, investigadores e não docentes da UBI e Serviços de Ação Social da UBI (SASUBI), tendo como postos de rastreio: a Faculdade de Ciências Sociais e Humanas; o Pavilhão Desportivo; a Fábrica do Moço; a Faculdade de Engenharia; e a Faculdade de Ciências da Saúde (114).

Relativamente ao horário diário, foi feita uma divisão em 2 turnos, sendo que o primeiro decorreria das 10h às 13h, e o segundo turno das 13h às 16h. Cada turno foi constituído por: 2 a 3 supervisores, os quais incluíam médicos, farmacêuticos ou técnicos de diagnóstico e terapêutica habilitados e com formação da CVP; 3 a 4 colaboradores no Apoio Técnico, alunos finalistas do Mestrado Integrado em Medicina e Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF); 2 colaboradores no Apoio Administrativo, sendo alunos do Fundo de Apoio Social; e 1 colaborador no Apoio Técnico e Logístico (114).

Na qualidade de aluno finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pude voluntariar-me para esta atividade, sendo que participei na semana de 3 a 7 de maio, e no dia 10 de maio.

14.2.1. Equipamento de Proteção Individual

De modo a garantir a segurança de todos os voluntários deste programa, a UBI forneceu todo o equipamento de proteção individual, que incluía máscaras cirúrgicas, luvas descartáveis, viseiras, toucas descartáveis, cobresapatos descartáveis e fatos de proteção.

14.2.2. Testes a aplicar

Os testes que foram aplicados durante os rastreios eram *Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device* (nasal) da marca Abbott®.

São testes de diagnóstico rápido in vitro para deteção qualitativa de antígenos SARS CoV-2 em amostras de exsudado nasofaríngeo. Apresentam diversos benefícios, tais como: resultados em quinze minutos, permitindo uma identificação rápida de indivíduos potencialmente contagiosos;

permite um uso em larga escala, podendo também ser utilizado em várias instalações não laboratoriais; o *swab* é descartado dentro do tubo de extração e este é totalmente fechado para o descarte, minimizando o risco para os profissionais (115).

É importante referir que o teste apenas fornece um resultado preliminar, isto porque um resultado negativo não exclui a possibilidade de infeção por SARS CoV-2 (114).

14.2.3. Fases do processo

Área I - Registo e Validação

Na primeira fase os voluntários eram responsáveis pela receção de todos os interessados em realizar o rastreio.

Nesta zona, recebemos os formulários pré-preenchidos e assinados pelas pelos indivíduos que pretendiam ser testados e verificámos se os dados estavam preenchidos corretamente. Entre eles incluía-se: data de nascimento, número de identificação, número de identificação fiscal e número de utente do SNS. É importante ressaltar que neste formulário constava uma autorização para a recolha e tratamento de dados pessoais e um consentimento informado.

Depois, era atribuído um número identificativo a cada pessoa para a receção do resultado do teste.

Área II - Preparação, Recolha e Processamento

Na segunda fase os voluntários auxiliaram na preparação, recolha e processamento da amostra.

Em primeiro lugar, enchiam-se os tubos de extração com o fluído tampão até à linha de enchimento. Depois era colocado uma etiqueta identificativa no tubo de recolha da amostra. A seguir, era realizada a recolha da amostra por *swab* nasofaríngeo e colocado no tubo. Após a recolha, no processamento, colocavam-se etiquetas identificativas nas cassetes de leitura dos testes, seguido pela colocação de cinco gotas da amostra contida no tubo coletor na cavidade da cassette. Em último lugar, passados quinze minutos, procedia-se à leitura do resultado do teste.

Destaco, ainda, que a recolha da amostra foi apenas realizada por profissionais devidamente qualificados, ou por alunos finalistas do Mestrado Integrado em Medicina, sob supervisão.

Área III - Leitura de resultado e envio de comunicação

Na terceira fase os voluntários eram responsáveis pela leitura do resultado e pelo registo, preparação e envio da sua comunicação.

Existiam três resultados possíveis:

- Resultado negativo: indicado pela presença de apenas a linha de controlo;
- Resultado positivo: indicado pela presença da linha de controlo e da linha de teste;
- Resultado inválido: indicado pela não presença da linha de controlo, mesmo na presença da linha de teste.

Por fim, era introduzido, num documento Excel, os dados pessoais dos participantes, os seus resultados, e a informação sobre qual o teste realizado e o seu lote. Posteriormente, o documento era enviado à CVP, que fazia a comunicação ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE).

15. Conclusões

Como espaço de saúde, a FC mostra-se essencial para o bem-estar dos utentes. É, muitas vezes, o primeiro contacto dos mesmos com os serviços de saúde. Destaca-se pelo atendimento especializado, pelo aconselhamento farmacêutico e pelo acompanhamento farmacoterapêutico. Tudo isto salienta a importância da FC e o porquê de ser imprescindível o contacto com ela durante o MICF.

O meu estágio curricular em FC foi fundamental como etapa no meu percurso no MICF. Permitiu-me consolidar, aprofundar e alargar os meus conhecimentos técnicos e científicos, para além de me permitir pôr em prática todo este conhecimento teórico. Ainda, o contacto direto com o utente revela-se essencial para o ganho de competências sociais que não poderia ganhar noutro lado.

Na FMD foi-me permitido abordar todas as áreas da Farmácia Comunitária, como a receção de encomendas, o aconselhamento farmacêutico, e os aspetos organizacionais e de gestão. Uma vez terminado o estágio curricular, resta-me agradecer a toda a equipa da FMD por todo o apoio e por todos os ensinamentos ao longo deste período.

Bibliografia

1. dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(4):141–57.
2. Dos Santos RG, Balthazar FM, Bouso JC, Hallak JE. The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1230–47.
3. Estrella-Parra EA, Almanza-Pérez JC, Alarcón-Aguilar FJ. Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. *Nat Products Bioprospect* [Internet]. 2019;9(4):251–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13659-019-0210-5>
4. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr Neuropharmacol*. 2018;17(2):108–28.
5. Souza RCZ, Zandonadi FS, Freitas DP, Tófoli LFF, Sussulini A. Validation of an analytical method for the determination of the main ayahuasca active compounds and application to real ayahuasca samples from Brazil. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* [Internet]. 2019;1124(June):197–203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.06.014>
6. Machado A, Dias D, Gomes NGM, Jorge R, Oliveira D, Carvalho ÁM. Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N, N - Dimethyltryptamine (DMT), Harmine , Harmaline and Tetrahydroharmine : Clinical and Forensic Impact. 2020;
7. Lanaro R, Calemi DB de A, Togni LR, Costa JL, Yonamine M, Cazenave S de OS, et al. Ritualistic Use of Ayahuasca versus Street Use of Similar Substances Seized by the Police: A Key Factor Involved in the Potential for Intoxications and Overdose? *J Psychoactive Drugs*. 2015;47(2):132–9.
8. Gonçalves J, Luís Â, Gallardo E, Duarte AP. Psychoactive substances of natural origin: Toxicological aspects, therapeutic properties and analysis in biological samples. *Molecules*. 2021;26(5).
9. Piechowska P, Zawirska-Wojtasiak R, Mildner-Szkudlarz S. Bioactive β -carbolines in food: A review. *Nutrients*. 2019;11(4).
10. McIlhenny EH, Pipkin KE, Standish LJ, Wechkin HA, Strassman R, Barker SA. Direct analysis of psychoactive tryptamine and harmala alkaloids in the Amazonian botanical medicine ayahuasca by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2009;1216(51):8960–8.
11. Gonçalves J, Luís Â, Gradillas A, García A, Restolho J, Fernández N, et al. Ayahuasca beverages: Phytochemical analysis and biological properties. *Antibiotics*. 2020;9(11):1–21.

12. Simão, Gonçalves, Duarte, Barroso, Cristóvão, Gallardo. Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of Ayahuasca: A Critical Review. *Medicines*. 2019;6(4):106.
13. Cameron LP, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2344–57.
14. Herraiz T, Chaparro C. Analysis of monoamine oxidase enzymatic activity by reversed-phase high performance liquid chromatography and inhibition by β -carboline alkaloids occurring in foods and plants. *J Chromatogr A*. 2006;1120(1–2):237–43.
15. Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A, Barbanoj MJ. Human pharmacology of ayahuasca: Subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(1):73–83.
16. Cai L, Wang C, Huo XK, Dong PP, Zhang BJ, Zhang HL, et al. Effect of Alkaloids Isolated from *Phyllocladus pulchellum* on Monoamine Levels and Monoamine Oxidase Activity in Rat Brain. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2016;2016.
17. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H. β -Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2010;48(3):839–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2009.12.019>
18. Herraiz T, Guillén H. Monoamine Oxidase-A Inhibition and Associated Antioxidant Activity in Plant Extracts with Potential Antidepressant Actions. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
19. Callaway JC, Raymon LP, Hearn WL, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, et al. Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *J Anal Toxicol*. 1996;20(6):492–7.
20. Yritia M, Riba J, Ortuño J, Ramirez A, Castillo A, Alfaro Y, et al. Determination of N, N-dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids in human plasma following oral administration of Ayahuasca. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2002;779(2):271–81.
21. Santos MC, Navickiene S, Gaujac A. Determination of tryptamines and β -carbolines in Ayahuasca beverage consumed during brazilian religious ceremonies. *J AOAC Int*. 2017;100(3):820–4.
22. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol*. 1999;65(3):243–56.
23. Clavé ED, Soler J, Elices M, Franquesa A, Álvarez E, Pascual JC. Ayahuasca may help to improve self - compassion and self - criticism capacities. 2021;(June):6–11.
24. Kaasik H, Kreegipuu K. Ayahuasca Users in Estonia : Ceremonial Practices , Subjective

- Long-Term Effects , Mental Health , and Quality of Life Ayahuasca Users in Estonia : Ceremonial Practices , Subjective Long-Term Effects ., J Psychoactive Drugs [Internet]. 2020;00(00):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1748773>
25. Goulart M, Daros GC, Bitencourt RM De. of. Behav Brain Res [Internet]. 2020;113003. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113003>
 26. Gonçalves J, Luís Â, Gallardo E, Duarte AP. Evaluation of the In Vitro Wound-Healing Potential of Ayahuasca. *Molecules*. 2022;27(18):1–17.
 27. Gonçalves J, Luís Â, Gallardo E, Duarte AP. A Systematic Review on the Therapeutic Effects of Ayahuasca. *Plants*. 2023;12(13):1–25.
 28. Carlos A, Dualde J, Robles-martínez M, Roncero C. Psychosis induced by abuse of ayahuasca : a case. *Rev Colomb Psiquiatr [Internet]*. 2020;(x x):2–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2019.10.005>
 29. Andersen KAA, Carhart-harris R, Nutt DJ, Erritzoe D, Kingdom U, Kingdom U. Title: review of modern-era clinical studies. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic. :0–2.
 30. Sim AY, Gonçalves J, Gradillas A, Garc A, Restolho J, Rodilla JM, et al. Evaluation of the Cytotoxicity of Ayahuasca Beverages. 2020;
 31. D RVM, Nierika AC. Therapeutic Effects of Ritual Ayahuasca Use in the Treatment of Substance Dependence — Qualitative. (October 2014):37–41.
 32. Reis HS, Rodrigues IRS, Anjos-santos A, Libarino-santos M, Serra YA, Cata-preta EG, et al. Ayahuasca blocks the reinstatement of methylphenidate-induced conditioned place preference in mice : behavioral and brain Fos expression evaluations. 2020;
 33. Cesar P, Barbosa R, Tófoli LF, Bogenschutz MP, Hoy R, Berro LF, et al. Assessment of Alcohol and Tobacco Use Disorders Among Religious Users of Ayahuasca. 2018;9(April):1–12.
 34. Aparecida C, Almeida F, Pereira-junior AA, Pereira BP, Cristinne K, Costa M, et al. Ayahuasca , a psychedelic beverage , modulates neuroplasticity induced by ethanol in mice. 2022;416(January 2021).
 35. Palhano-fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression : a randomized placebo-controlled trial. 2018;
 36. Maia-de-oliveira P, Wichert-ana L, Araujo DB De, Riba J, Crippa A, Hallak JE. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression : a preliminary report. 2015;13–20.
 37. Sanches RF, Osório FDL, Santos RG, Macedo LRH, Maia-de-oliveira JP, Wichert-ana L, et al. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression. 2016;36(1):77–81.

38. González D. Therapeutic potential of ayahuasca in grief : a prospective , observational study. 2020;
39. Katchborian-neto A, Santos WT, Nicácio KJ, Corrêa JOA, Murgu M, Martins TMM, et al. Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses : applicability to Parkinson ' s disease. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2020;255(August 2019):112743. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112743>
40. Blum F. High performance liquid chromatography. *Br J Hosp Med*. 2014;75(SUPPL. 2).
41. Meyer VR. Practical high-performance liquid chromatography: Fourth edition. Vol. 3, Practical High-Performance Liquid Chromatography: Fourth Edition. 2006. 1–357 p.
42. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. *New Drug Dev Regul Paradig Clin Pharmacol Biopharm*. 2016;(May).
43. Cassiano NM, Barreiro JC, Martins LRR, Oliveira RV, Cass QB. Chromatographic methods validation for analysis of small molecules in biological matrices. *Quim Nova*. 2009;32(4):1021–30.
44. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*. 2007;102(1):24–34.
45. Bensalem S, Soubhye J, Aldib I, Bournine L, Nguyen AT, Vanhaeverbeek M, et al. Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganum harmala* L. (*Zygophyllaceae*). *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2014;154(2):361–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.03.070>
46. Callaway JC, Brito GS, Neves ES. Phytochemical analyses of *banisteriopsis caapi* and *psychotria viridis*. *J Psychoactive Drugs*. 2005;37(2):145–50.
47. Pires APS, De Oliveira CDR, Moura S, Dörr FA, Silva WAE, Yonamine M. Gas chromatographic analysis of dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids in Ayahuasca, an amazonian psychoactive plant beverage. *Phytochem Anal*. 2009;20(2):149–53.
48. Chambers MI, Appley MG, Longo CM, Musah RA. Detection and Quantification of Psychoactive N, N-Dimethyltryptamine in Ayahuasca Brews by Ambient Ionization High-Resolution Mass Spectrometry. *ACS Omega*. 2020;5(44):28547–54.
49. Kaasik H, Souza RCZ, Zandonadi FS, Tófoli LF, Sussulini A. Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2021;53(1):65–75. Available from: <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1815911>
50. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária [Internet]. [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
51. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Ordem dos Farm* [Internet]. 2009;3ªEdição:53. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_

para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf

52. Ministério da Saúde. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Diário da República, 1ª série 148. 2012;4045–8.
53. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação consolidada. Diário da República, 1ª série. 2007;(168):6083–91.
54. Ministério Da Saúde. Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto. Diário da República, 1ª série — N.º 148. 2012;4030–45.
55. Assembleia da República. Lei n.º 16/2013, de 8 de fevereiro. 2013;2–3.
56. INFARMED IP. Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho. Diário da República. 2014;2:19445–6.
57. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro. Diário da República Série I, N.º 211 (2007). 2007;7993.
58. Ministério da Saúde. Portaria n.º 97/2018, de 09 de abril. Diário da República Port [Internet]. 2018;2. Available from: <https://files.dre.pt/1s/2018/04/06900/0155601557.pdf>
59. INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de Dezembro. 2004;2004.
60. Glintt. Sifarma, um veículo para a construção da Farmácia do Futuro [Internet]. [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.glintt.com/pt/o-que-somos/noticias/Paginas/sifarma-construcao-farmacia-do-futuro.aspx>
61. e-lactancia. About us, e-lactancia [Internet]. [cited 2021 Aug 29]. Available from: <https://www.e-lactancia.org/creditos/>
62. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República 1ª série [Internet]. 2006;6297–303. Available from: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/D2D959FC-A937-4850-BoDC-B60E04F2108B/o/62976383.pdf>
63. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Vol. 18, Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. 1993. p. 234–52.
64. Methodology WCC for DS. Structure and principles [Internet]. [cited 2021 Aug 22]. Available from: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
65. Ministério da Saúde. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. Diário da República n.º 65/2014, Série II 2014-04-02. 2014;8860–9.
66. INFARMED IP. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200, Projeto Via Verde do Medicamento. Circ Inf N.º 019/CD/10020200 [Internet]. 2015;1–2. Available from: www.infarmed.pt

67. INFARMED IP. Deliberação nº93/CD/2019 de 31 de outubro.
68. Ministério da Saúde. Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho. Diário da República, 1ª série — N.º 125 [Internet]. 2015;(6):6–11. Available from: https://dre.pt/home/-/dre/67644326/details/maximized?p_auth=xyvt9Atq
69. 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, de 8 de abril. Diário da República - 2ª Série, nº 72, 14 abril. 2021;(2):2020–1.
70. Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 14-E/2020. Diário da República - I Série-B. 2021;(27):5–13.
71. Diário da República. Decreto-Lei n.º 66-A/2022 de 30 de setembro. Diário da República - I Série-B. 2021;(27):5–13.
72. INFARMED IP. Conservação dos medicamentos em caso de onda de calor [Internet]. [cited 2021 Aug 10]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa/medicamentos_e_calor/conservacao_medicamentos_calor
73. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Diário da Repub. 2021;143–59.
74. INFARMED IP. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos [Internet]. [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalram>
75. SPMS. “Diz não a uma seringa em segunda mão” 1993-2012 [Internet]. [cited 2021 Aug 7]. Available from: <https://www.spms.min-saude.pt/2013/03/diz-nao-a-uma-seringa-em-segunda-mao-1993-2012/>
76. VALORMED. Quem somos, VALORMED [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
77. VALORMED. Processo, VALORMED [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
78. INFARMED IP. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2019;1–42.
79. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República nº 144/2015, Série I. 2015;15.
80. INFARMED IP. Deliberação N.º 70/CD/2012 de 24 de maio. 2012;
81. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 2935-B/2016, de 16 de fevereiro. Diário da República nº 39/2016, 1º Supl Série II. 2016;(2):6702-(2) a 6702-(3).
82. INFARMED I.P. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2018;1–23. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HU

83. Ministério da Justiça. Decreto Regulamentar n.º61/94 de 12 de outubro. Vol. 236, Diário da República. 1994. p. 6591–602.
84. Ministério da Saúde. Despacho n.º 18694/2010 de 18 de novembro. Diário da República. 2010;2:61028–9.
85. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 195-D/2015. Diário da República, 1ª série. 2015;1–5.
86. Assembleia da República. Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro. Diário da República. 2011;2(188):38848–9.
87. Assembleia da República. Lei n.º 27/2008 de 30 de Junho (versão consolidada). Diário da República Port [Internet]. 2008;Nº 124:p.4003. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/27-2008-456263>
88. Ministérios da Administração Interna e da Saúde. Portaria n. 30/2001 de 17 de janeiro. 2001;249.
89. Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de junho. D da Repub. 2007;2ª série(154):22849–50.
90. INFARMED IP. Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa [Internet]. [cited 2021 Aug 6]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
91. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. Diário da República [Internet]. 2010;1(205):4679–727. Available from: <http://dre.pt/pdf1sdip/2010/10/20500/0467904727.pdf>
92. Ministério da Agricultura do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de Novembro. Legislação Consolidada. Diário da Repub. 2008;1ª serie:7874–9.
93. Parlamento Europeu e Conselho Europeu. Regulamento (UE) n.º 609/2013, de 12 de junho de 2013. J Of da União Eur. 2013;L 181:35–56.
94. Nestlé. Leites Infantis & Leites de Crecimento [Internet]. [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.nestlebebe.pt/produtos/leites-infantis-e-de-crecimento#>
95. Ministério da Agricultura Florestas e Desenvolvimento rural. Decreto-Lei n.º 62/2017 de 9 de Julho. Diário da República. 2017;1(112):2924–44.
96. Ministério da Agricultura e do Mar. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho. D da Repub. 2003;3724–8.
97. Ministério da Agricultura e do Mar. Decreto-Lei n.º 118/2005 de 23 de Junho. Diário da República. 2015;1º série(N.º120):1346–71.

98. Ministério da Agricultura do DR e das P. Decreto-lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. Diário da República - I Série-A n.º 233/97. 2009;8106–215.
99. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. DGAV, Quem somos, Missão [Internet]. [cited 2021 Aug 7]. Available from: <https://www.dgav.pt/quemsomos/conteudo/missao/>
100. INFARMED IP. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro. 2010;
101. INFARMED IP. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. [cited 2021 Aug 7]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
102. 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.
103. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 2011;1–13.
104. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 019/2011, de 28 de setembro atualizada a 11 de maio de 2017, Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. 2013;41(6):108–12.
105. INFARMED IP. Deliberação n.º139/CD/2010, de 21 de outubro. 2010;3.
106. Ordem dos Farmacêuticos. Nova Norma Geral sobre Preparação Individualizada da Medicação [Internet]. [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>
107. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. Diário da República, 1ª série-B. 2004;129:3441–5.
108. Ministérios da Economia e da Saúde. Portaria n.º 769/2004 de 1 de Julho. Diário da República n.º 153/2004, Série I-B 2004-07-01 [Internet]. 2004;4016–7. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>
109. INFARMED IP. Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho. D da Repub [Internet]. 2015;5034–7. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/69879390>
110. Sistema Nacional de Saúde. Covid-19 | Pandemia [Internet]. [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2020/03/11/covid-19-pandemia/>
111. Ministério da Saúde. Portaria n.º 56/2021 de 12 de março. Diário da República n.º 50/2021, Série I 2021-03-12 [Internet]. 2021;9–11. Available from: <https://data.dre.pt/eli/port/56/2021/03/12/p/dre>
112. Direção-Geral da Saúde. Norma 004/2020, de 23/03/2020, atualizada a 06/07/2022. 2022;19:1–25. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042020-de-230320201.aspx>
113. Ministério da Saúde. Despacho n.º 5315/2020, 7 de Maio. Diário da República n.º 89/2020, Série II 2020-05-07. 2020;4270.

114. Universidade da Beira Interior. Estratégia de rastreio no reinício das atividades presenciais na Universidade da Beira Interior em articulação com a Cruz Vermelha Portuguesa. 2021;1(1):1–5.
115. Abbott. PANBIO™ COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE [Internet]. [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://www.globalpointofcare.abbott/pt/product-details/panbio-covid-19-ag-antigen-test.html>

Anexos

Anexo I – Póster apresentado na III Jornadas Ibéricas da Toxicologia



VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO ANALÍTICO PARA AVALIAR A BIODISPONIBILIDADE E BIOACESSIBILIDADE DOS PRINCIPAIS CONSTITUINTES DA AYAHUASCA

Joana Gonçalves^{1,2}, Miguel Castilho¹, Ângelo Luis^{1,2}, José Restolho¹, Eugénia Gallardo^{1,2}, Ana Paula Duarte^{1,2}

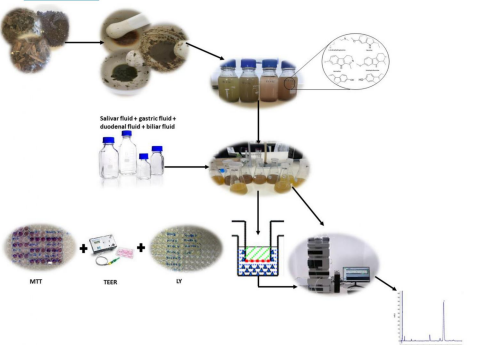
¹Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã, Portugal;

²Laboratório de Fármaco-Toxicologia - UbiMedical, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal;

Introdução

- A Ayahuasca é uma bebida psicoativa, preparada a partir das folhas de *P. viridis* do caule de *B. caapi*, cujo consumo mundial tem aumentando.
- Esta bebida possui DMT (N, N-dimetiltriptamina), um composto alucinógeno, que, por ação dos alcalóides β-carbólicos sobre a MAO-A, acede à corrente sanguínea e exerce os seus efeitos ao nível do sistema nervoso central.

Métodos



Objetivo

- Este estudo visa o desenvolvimento de um método analítico que permita a determinação dos principais constituintes da ayahuasca, de modo a avaliar *in vitro* a biodisponibilidade e bioacessibilidade

Resultados e Discussão

Tabela 5- Variação da concentração dos compostos ao longo da digestão

Composto	Concentração inicial (µg/ml)	Concentração final (µg/ml)	Concentração residual (µg/ml)	Concentração em Caco-2 (µg/ml)
DMT	2000.000	1000.000	1000.000	1000.000
THH	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
THH	375.000	187.500	187.500	187.500
Harmalol	1575.000	787.500	787.500	787.500
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	600.000	300.000	300.000	300.000
THH	1.650.000	825.000	825.000	825.000
Harmalol	623.000	311.500	311.500	311.500
Harmalina	787.500	393.750	393.750	393.750
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	425.000	212.500	212.500	212.500
THH	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500	232.500	232.500
THH	200.000	100.000	100.000	100.000
Harmalol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmalina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmimina	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmolol	600.000	300.000	300.000	300.000
Harmol	600.000	300.000	300.000	300.000
DMT	465.000	232.500		

Anexo II – Artigo publicado em “Molecules”



Article

In Vitro Study of the Bioavailability and Bioaccessibility of the Main Compounds Present in Ayahuasca Beverages

Joana Gonçalves^{1,2}, Miguel Castillo¹, Tiago Rosado^{1,2}, Ângelo Luís^{1,2,*}, José Restolho¹, Nicolás Fernández³, Eugenia Gallardo^{1,2,*} and Ana Paula Duarte^{1,2,*}

¹ Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI), Universidade da Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal; joanadgoncalves13@gmail.com (J.G.); miguel.castilho@ubi.pt (M.C.); tiagorosaodofful@hotmail.com (T.R.); jrestolho@gmail.com (J.R.)

² Laboratório de Fármaco-Toxicologia, UBIMedical, Universidade da Beira Interior, Estrada Municipal 506, 6200-284 Covilhã, Portugal

³ Cátedra de Toxicología y Química Legal, Laboratorio de Asesoramiento Toxicológico Analítico (CENATOXA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Buenos Aires C1113AAD, Argentina; nfernandez@fhyb.uba.ar

* Correspondence: angelo.luis@ubi.pt (Â.L.); egallardo@fcsaude.ubi.pt (E.G.); apcd@ubi.pt (A.P.D.); Tel.: +351-275-329-003 (Â.L. & E.G.); +351-275-329-002 (A.P.D.)



Citation: Gonçalves, J.; Castillo, M.; Rosado, T.; Luís, Â.; Restolho, J.; Fernández, N.; Gallardo, E.; Duarte, A.P. In Vitro Study of the Bioavailability and Bioaccessibility of the Main Compounds Present in Ayahuasca Beverages. *Molecules* **2021**, *26*, 5555. <https://doi.org/10.3390/molecules26185555>

Academic Editors:
Salvatore Genovese and
Celestino Santos-Buelga

Received: 22 August 2021

Accepted: 10 September 2021

Published: 13 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Ayahuasca is a psychoactive beverage that contains the psychoactive compound *N,N*-dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids. This study aims at determining in vitro the bioavailability and bioaccessibility of the main compounds present in decoctions of four individual plants, in a commercial mixture and in four mixtures of two individual plants used in the preparation of Ayahuasca. The samples were subjected to an in vitro digestion process, and the Caco-2 cell line was used as an absorption model. The integrity and permeability of the cell monolayer were evaluated, as well as the cytotoxicity of the extracts. After digestion and cell incubation, the compounds absorbed by the cell monolayer were quantified by high-performance liquid chromatography coupled to a diode array detector. The results showed that compounds such as *N,N*-dimethyltryptamine, Harmine, Harmaline, Harmol, Harmalol and Tetrahydroharmine were released from the matrix during the in vitro digestion process, becoming bioaccessible. Similarly, some of these compounds, after being incubated with the cell monolayer, were absorbed, becoming bioavailable. The extracts did not show cytotoxicity after cell incubation, and the integrity and permeability of the cell monolayer were not compromised.

Keywords: ayahuasca; bioavailability; bioaccessibility; PAMPA; HPLC-DAD

1. Introduction

Ayahuasca is a psychoactive beverage traditionally consumed in the Amazon Basin of South America [1]. This word of Quechua origin, means “vine of the soul” or “vine of the dead” and is composed of the terms “*aya*” and “*wasca*”, which means “spirit” and “vine”, respectively [2,3]. This psychoactive beverage consists of a thick, oily and brownish decoction, which is prepared from the leaves of *Psychotria viridis* (*P. viridis*) and scraps from the stem of *Banisteriopsis caapi* (*B. caapi*) [4,5]. However, over the years, the preparation of Ayahuasca has undergone variations [1,2,6]. Thus, some species of natural origin have been used in the preparation of the beverage, namely *Brunfelsia* spp., *Daturaolens*, *Malouetia tamarquina*, *Psychotria carthagenesis*, *Brugmansia suaveolens*, *Tabernaemontana* spp., or *Nicotiana tabacum*, replacing *P. viridis*, or *Peganum harmala*, Harmine freebase/HCl, Moclobemide and Tetrahydroharmine freebase/HCl, replacing *B. caapi* [6,7].

This psychoactive beverage was traditionally used by native healers for divine cults and in the cure of psychological disorders, stimulation of visual creativity and creative thinking [1,6]. Its hallucinogenic effects are due to the presence of *N,N*-dimethyltryptamine

(DMT) (Figure 1) from *P. viridis*, which behaves as an agonist of serotonin receptors (5-HT_{1A/2A/2C}) [3]. When ingested alone, this compound is inactive, as it is rapidly metabolized by peripheral monoamine oxidase A (MAO-A) [8]. However, in the presence of β -carbolinic alkaloids, such as Harmaline, Harmine and Tetrahydroharmine (THH), from *B. caapi*, DMT can access the central nervous system, since these are temporary inhibitors of hepatic and intestinal MAO-A [2]. THH also acts as a serotonin reuptake inhibitor, enhancing the effects of DMT [2,3]. The knowledge about this synergy between compounds present in the two plants has been known by indigenous peoples for about 3000 years [9].

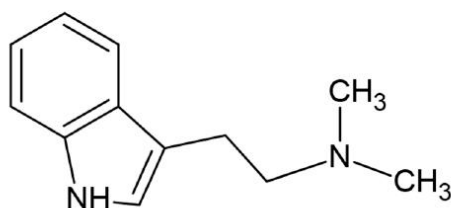


Figure 1. Molecular structure of DMT.

Although Ayahuasca has been consumed for centuries, in the last 25 years, its use has been increasing in different parts of the world [10,11]. The consumption of Ayahuasca in controlled environments such as religious rituals and experimental procedures is not associated with psychotic episodes [10]. However, the expansion of Ayahuasca has raised some concerns about the possible adverse effects associated with consumption, but also an interest in its potential therapeutic effects [6,10].

Bioavailability and bioaccessibility are important concepts that make it possible to understand the behaviour of some compounds in the body. Bioaccessibility consists of the amount of a compound that is released from a matrix, being available to be absorbed, after ingestion and consequent digestion [12]. On the other hand, bioavailability is defined as the fraction that reaches the bloodstream and that, after metabolization and distribution, produces an effect [13]. In vitro digestion is a procedure that has been used to determine the fraction of compounds that are released from the matrix and become bioaccessible [14]. In vitro digestion models aim to mimic the digestive process along the digestive tract (mouth, stomach and intestine), simulating physiological conditions such as pH, salt concentration, digestion time, among others [15,16]. Regarding the assessment of bioaccessibility, cell lines are frequently used, namely the line derived from a human colon carcinoma Caco-2, due to its similar morphology with the cells of the small intestine [17]. In addition, these cells have narrow intracellular junctions and express enzymes similar to those that are present in the small intestine, allowing to mimic the transport mechanisms that occur therein [18–20].

There are no studies concerning the fate of the active ingredients of Ayahuasca formulations after ingestion, namely concerning their absorption to the general circulation for distribution. Therefore, with this study we aimed at evaluating the bioavailability and bioaccessibility of the active compounds present in four individual plants, a commercial mixture and four plant mixtures, used to prepare the Ayahuasca decoction. For that, an in vitro digestion process was used, as well as the parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA) using Caco-2 cells, in order to know better their path in the human body and part of the mechanisms regulating their passage to the blood stream.

2. Results and Discussion

Considering the several potential bioactive properties of Ayahuasca, four individual decoctions of each plant used in the preparation of Ayahuasca were prepared in this work, as well as four decoctions of a mixture of plants (with two different plant materials, one source of DMT and the other of β -carboline alkaloids). A decoction of a commercial mixture

was also prepared. The bioavailability and bioaccessibility of the main compounds present in Ayahuasca was evaluated in the nine samples.

2.1. Characterization of Main Compounds in Initial Samples and after Digestive Process

DMT is present in some plants used in the preparation of Ayahuasca beverages. Given the use of plant samples containing this compound in religious rituals, it has received some attention over the years due to its psychoactive effects [21]. Besides that, the access of this compound to the bloodstream is dependent on the β -carboline alkaloids [1,8,22,23]. Thus, an analytical method by high performance liquid chromatography coupled diode array detector (HPLC-DAD) was developed, which allowed the quantification of the main active compounds present in the samples of Ayahuasca beverages (Table 1). This analytical method was developed and validated in accordance with the standards of the Food and Drug Administration [24]. Thus, it was linear between 0.16 and 10.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for Harmol, THH, Harmaline and Harmine, between 0.31 and 10.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for Harmalol and between 0.031 and 1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for DMT, with coefficients of determination (R^2) higher than 0.997. The intra- and inter-day precision revealed coefficients of variation below 15% and the accuracy was within the range of $\pm 15\%$. The LOD and LLOQ obtained were 0.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for all compounds, except for DMT (0.031 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

All samples from a mixture of two plants showed substantial concentrations of DMT, with the mixture of *M. hostilis* and *B. caapi* having the highest concentration, and the mixture of *P. viridis* and *B. caapi* having the lowest concentration. Regarding the individual samples, both the *P. viridis* and *M. hostilis* decoctions and the commercial mixture showed substantial amounts of DMT. In contrast, in the decoctions of *B. caapi* and *P. harmala*, this compound was not detected. Moreover, all mixtures presented considerable concentrations of β -carboline alkaloids, with the mixture of *M. hostilis* and *P. harmala* presenting the highest amount. Regarding the individual samples, these compounds were not detected in the decoctions of *P. viridis* and *M. hostilis*. On the other hand, in the decoctions of *B. caapi* and *P. harmala*, all β -carboline alkaloids were detected, with THH and Harmol being in greater quantity in *B. caapi* and Harmine, Harmalol and Harmaline in greater quantity in *P. harmala*. Regarding the commercial mixture, it was possible to detect all β -carbolines, except for Harmalol. Bensalem et al. [25] carried out the quantification of Harmine, Harmaline, Harmol and Harmalol in samples of *P. harmala*, having verified that, similarly to what was observed in the present study, the compound with the highest concentration was Harmaline, followed by Harmine, Harmalol and, the least concentrated, Harmol. In addition, Avula et al. [26] carried out the quantification of Harmol, Harmine, Harmaline, among other compounds, using ultra-performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry with ultraviolet detection (UPLC-UV-MS) and high-performance thin-layer chromatography (HPTLC). It was found that, similarly to the results now obtained, Harmine was found in a higher quantity than Harmol, being Harmaline not detected [26]. Several studies were also carried out, with the aim of determining the concentration of DMT and β -carbolines in Ayahuasca samples. Pires et al. [27] used gas chromatography equipment with nitrogen/phosphorous detector to quantify DMT, Harmine, Harmaline and THH in eight samples of Ayahuasca. Similar to what was observed in the present work, the four compounds were detected in all samples [27]. Moreover, Souza et al. [28] analysed 38 Ayahuasca samples using liquid chromatography coupled to tandem-mass spectrometry (LC-MS/MS) verified the presence of THH, DMT, Harmine and Harmaline. Recently, Chambers et al. [29] quantified the DMT present in 6 samples of Ayahuasca, obtaining values between 45.7 and 230.5 mg/L. It is important to point out that the concentrations of each compound in the Ayahuasca samples can be very variable. This fact can be due to a number of factors, namely the variability of the proportion used by each user, as well as the different preparation methods [27,28]. Additionally, the concentration of the compounds in each plant can also be very variable [27]. According to Kaasik et al. [30], the average variations of concentrations of DMT, THH, Harmine and Harmaline, can be,

respectively, 26.2%, 29.8%, 41.5% and 2.5%. The samples used in this study were acquired online, making it difficult to know their degree of purity.

Table 1. Concentration of the main compounds of ayahuasca in different vegetal samples. The values are expressed as mean ($\mu\text{g}/\text{mg}$ extract) \pm SD.

Samples	Compounds	Initial Concentrations
<i>P. viridis</i>	DMT	6.50 \pm 0.01
	THH	5.00 \pm 0.10
<i>B. caapi</i>	Harmol	0.14 \pm 0.00
	Harmine	10.00 \pm 0.28
	Harmalol	0.05 \pm 0.00
	Harmaline	4.68 \pm 0.14
<i>P. harmala</i>	THH	3.05 \pm 0.04
	Harmol	0.02 \pm 0.00
	Harmine	12.00 \pm 0.00
	Harmalol	0.66 \pm 0.01
	Harmaline	17.00 \pm 0.00
<i>M. hostilis</i>	DMT	10.50 \pm 0.02
Commercial mixture	DMT	10.40 \pm 0.01
	THH	2.09 \pm 0.07
	Harmol	0.01 \pm 0.00
	Harmine	0.02 \pm 0.00
	Harmalol	ND
	Harmaline	0.37 \pm 0.02
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i>	DMT	4.50 \pm 0.01
	THH	2.50 \pm 0.07
	Harmol	0.01 \pm 0.00
	Harmine	0.48 \pm 0.00
	Harmalol	ND
	Harmaline	0.07 \pm 0.00
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i>	DMT	6.50 \pm 0.09
	THH	0.63 \pm 0.05
	Harmol	0.02 \pm 0.00
	Harmine	0.30 \pm 0.01
	Harmalol	0.08 \pm 0.00
	Harmaline	0.48 \pm 0.01
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i>	DMT	8.00 \pm 0.02
	THH	1.90 \pm 0.06
	Harmol	0.03 \pm 0.00
	Harmine	0.82 \pm 0.02
	Harmalol	0.04 \pm 0.00
	Harmaline	0.12 \pm 0.00
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i>	DMT	8.50 \pm 0.01
	THH	3.44 \pm 0.05
	Harmol	0.06 \pm 0.00
	Harmine	9.00 \pm 0.00
	Harmalol	0.36 \pm 0.00
	Harmaline	13.5 \pm 0.06

ND-not detected.

After quantifying the main compounds present in samples of Ayahuasca beverages, the same compounds were quantified over the three stages of the *in vitro* digestion process (salivary, gastric and duodenal). By observing the aliquots collected in each step, it is possible to verify that there were colour variations throughout the process. Likewise, the concentrations of DMT and β -carboline alkaloids also varied between samples and, within the same sample, between digestion steps (Table 2).

Table 2. Concentration of the main compounds of ayahuasca in different digestion steps. The values are expressed as mean ($\mu\text{g/mL}$) \pm SD.

Samples	Compounds	Salivary	Gastric	Duodenal
<i>P. viridis</i>	DMT	0.84 \pm 0.60	7.77 \pm 0.08	7.49 \pm 0.19
<i>B. caapi</i>	THH	0.83 \pm 0.00	0.78 \pm 0.13	1.05 \pm 0.09
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	1.56 \pm 0.00	4.13 \pm 0.03	1.98 \pm 0.03
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	0.19 \pm 0.00	0.33 \pm 0.00	0.21 \pm 0.00
<i>P. harmala</i>	THH	1.52 \pm 0.09	1.66 \pm 0.12	1.32 \pm 0.01
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	18.38 \pm 0.18	19.52 \pm 0.05	10.02 \pm 0.01
	Harmalol	1.47 \pm 0.04	1.54 \pm 0.02	1.03 \pm 0.07
<i>M. hostilis</i>	Harmaline	29.66 \pm 0.10	26.18 \pm 0.14	22.88 \pm 0.26
	DMT	9.55 \pm 0.03	8.96 \pm 0.17	8.33 \pm 0.00
	DMT	4.28 \pm 0.05	4.09 \pm 0.02	3.38 \pm 0.08
	THH	0.95 \pm 0.05	1.42 \pm 0.00	0.50 \pm 0.03
Commercial mixture	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	ND	ND	ND
	Harmalol	1.21 \pm 0.00	1.02 \pm 0.01	0.81 \pm 0.01
	Harmaline	1.29 \pm 0.03	1.12 \pm 0.01	0.85 \pm 0.00
	DMT	2.37 \pm 0.01	1.61 \pm 0.05	2.00 \pm 0.02
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i>	THH	3.33 \pm 0.05	4.05 \pm 0.11	2.82 \pm 0.02
	Harmol	0.29 \pm 0.00	0.34 \pm 0.00	0.26 \pm 0.01
	Harmine	1.23 \pm 0.03	3.09 \pm 0.22	1.80 \pm 0.05
	Harmalol	0.26 \pm 0.00	0.27 \pm 0.02	0.25 \pm 0.00
	Harmaline	0.19 \pm 0.01	0.40 \pm 0.00	0.26 \pm 0.01
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i>	DMT	4.30 \pm 0.08	3.94 \pm 1.33	4.56 \pm 0.15
	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	1.64 \pm 0.01	6.70 \pm 0.12	3.05 \pm 0.10
	Harmalol	0.37 \pm 0.01	0.38 \pm 0.01	0.34 \pm 0.04
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i>	Harmaline	4.62 \pm 0.02	8.93 \pm 0.04	4.05 \pm 0.05
	DMT	9.07 \pm 0.04	5.52 \pm 0.09	7.36 \pm 0.05
	THH	2.89 \pm 0.21	2.37 \pm 0.11	2.45 \pm 0.04
	Harmol	0.28 \pm 0.02	0.24 \pm 0.01	0.22 \pm 0.00
	Harmine	4.02 \pm 0.04	10.34 \pm 0.07	7.69 \pm 0.27
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i>	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	0.28 \pm 0.01	0.42 \pm 0.01	0.29 \pm 0.01
	DMT	9.65 \pm 0.12	4.76 \pm 0.07	6.68 \pm 0.16
	THH	0.89 \pm 0.01	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
<i>M. hostilis</i> + <i>P. caapi</i>	Harmine	4.41 \pm 0.07	10.92 \pm 0.23	9.38 \pm 0.05
	Harmalol	0.60 \pm 0.03	0.87 \pm 0.01	0.63 \pm 0.04
	Harmaline	11.45 \pm 0.20	16.96 \pm 0.11	12.08 \pm 0.02
	Harmaline	11.45 \pm 0.20	16.96 \pm 0.11	12.08 \pm 0.02

ND-not detected.

Analysing the results, it was possible to verify that the amount of DMT varies throughout the *in vitro* digestion process. In general, the concentration of DMT at the end of the entire process decreased in samples of *M. hostilis*, in the commercial mixture and in the mixtures of *M. hostilis* and *B. caapi* and *M. hostilis* and *P. harmala*. Conversely, there was an increase in DMT in the sample of *P. viridis*, while in the mixtures of *P. viridis* and *B. caapi* and *P. viridis* and *P. harmala* there were no noticeable changes. With respect to β -carbolines, there was a variation from compound to compound. The concentration of Harmol remained constant throughout the digestion process of the sample of *M. hostilis* and *B. caapi*, increased in the mixture of *P. viridis* and *B. caapi* and was not detected in the other samples. It was

also not possible to detect Harmalol during the digestion of the samples of *B. caapi* and in the mixture of *M. hostilis* and *B. caapi*. In the other samples where this compound was initially detected, its concentration decreased slightly. Regarding THH, it was verified that its concentration increased in the samples of *B. caapi* and decreased in the commercial mixture and in mixtures of *P. viridis* and *B. caapi* and *M. hostilis* and *P. harmala*. A slight decrease of this compound was also observed in the sample of *P. harmala* and in the mixture of *M. hostilis* and *B. caapi*. In the mixture of *P. viridis* and *P. harmala* this compound was not detected. It was verified that the concentration of Harmine increased, except in the commercial mixture (not detected) and in *P. harmala* (decreased). The concentration of Harmaline remained constant in the mixture of *M. hostilis* and *B. caapi* and decreased in the sample of *P. harmala*, in the commercial mixture and in the mixture of *P. viridis* and *P. harmala*. In the samples of *B. caapi*, and in the mixtures of *P. viridis* and *B. caapi* and *M. hostilis* and *P. harmala*, there was a slight increase in the concentration of Harmaline. These variations in the concentrations of β -carboline alkaloids may be due to the fact that these compounds degrade and easily give rise to another β -carboline (Figure 2) [31].

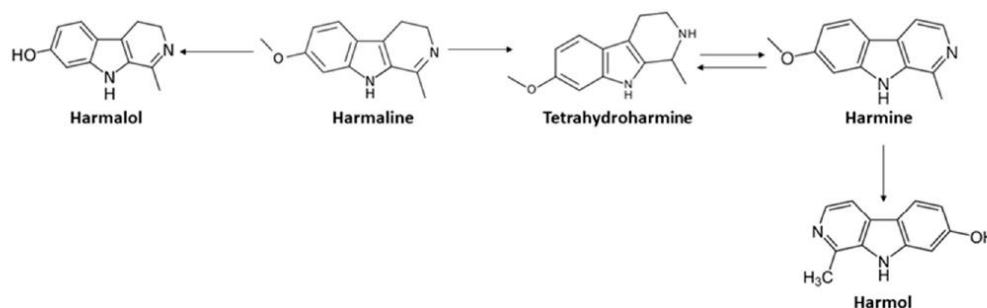


Figure 2. Reactions between β -carboline alkaloids.

So far, no bioaccessibility studies have been carried out on Ayahuasca or plants used in its preparation. Digestion studies including this type of samples have not been carried out so far, so it is not possible to make a comparison.

2.2. Cell Culture

2.2.1. Evaluation of Cell Viability

The cytotoxicity of each sample was assessed using the MTT assay. In analysing the results, it was verified that there was a slight decrease in cell viability in the samples of the digested commercial mixture and in the crude extract of *B. caapi*. The other samples showed no decrease in cell viability (Table 3). These results are in agreement with those obtained by Katchborian-Neto et al. [32], which evaluated the cytotoxicity of Ayahuasca samples in SH-SY5Y cells. Additionally, three of the samples intensely increased cell viability within the first 48 h [32]. In addition, Samoylenko et al. [33] evaluated the cytotoxicity of *B. caapi* extracts in six cell lines, verifying that the extracts did not show cytotoxicity.

Table 3. Cell viability after exposure to extracts. The values are expressed as mean \pm SD.

Samples	Cell Viability (%)
<i>P. viridis</i> Crude	156.01 \pm 27.31
<i>P. viridis</i> Digested	128.85 \pm 9.03
<i>B. caapi</i> Crude	95.92 \pm 1.83
<i>B. caapi</i> Digested	113.66 \pm 11.59
<i>P. harmala</i> Crude	171.46 \pm 28.88
<i>P. harmala</i> Digested	117.62 \pm 3.59
<i>M. hostilis</i> Crude	148.28 \pm 14.18
<i>M. hostilis</i> Digested	96.04 \pm 12.23
Commercial mixture Crude	101.50 \pm 13.25
Commercial mixture Digested	79.52 \pm 0.93
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i> Crude	148.07 \pm 26.83
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i> Digested	103.74 \pm 3.43
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> Crude	162.55 \pm 15.63
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> Digested	127.75 \pm 9.97
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i> Crude	126.61 \pm 16.39
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i> Digested	118.50 \pm 1.59
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i> Crude	138.41 \pm 17.63
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i> Digested	120.70 \pm 3.12

2.2.2. Evaluation of the Electrical Resistance of the Cell Transendothelial Membrane

The integrity of the cell monolayer was evaluated by the TEER assay, before and after cell incubation with the extracts (Table 4). The TEER assay allows monitoring the integrity of cell layers in in vitro assays, as well as possible changes in intercellular junctions, by evaluating transendothelial electrical resistance [34]. Analysing the results of the TEER measurements before incubation with the extracts, it was observed that the monolayer was intact, since the values were above the 150–200 Ω cm² range, minimum acceptable limit [35]. After incubation with the extracts, a new TEER measurement was performed, with no significant differences between the values of the first and second measurements. Additionally, the values of the second measurement were also above the minimum acceptable limit. Therefore, the integrity of the cell monolayer was confirmed [35]. So far, there are no studies with Ayahuasca samples where the TEER assay has been performed.

Table 4. TEER values obtained before and after incubation with the extracts. The values are expressed as mean \pm SD. Statistically significant values were considered if $p < 0.05$ (*).

Samples	TEER (Ω cm ²)		<i>p</i> -Value
	Before	After	
Control	990 \pm 31.11	1034 \pm 31.11	0.293
<i>P. viridis</i> Crude	1298 \pm 155.56	1628 \pm 207.94	0.239
<i>P. viridis</i> Digested	1518 \pm 93.34	2046 \pm 155.56	0.054
<i>B. caapi</i> Crude	1166 \pm 155.56	1408 \pm 110.73	0.146
<i>B. caapi</i> Digested	1232 \pm 134.42	1276 \pm 116.41	0.317
<i>P. harmala</i> Crude	1386 \pm 217.79	1408 \pm 124.45	0.913
<i>P. harmala</i> Digested	1188 \pm 186.68	1496 \pm 110.73	0.107
<i>M. hostilis</i> Crude	1254 \pm 155.56	1298 \pm 31.11	0.733
<i>M. hostilis</i> Digested	1584 \pm 177.82	1496 \pm 116.41	0.112
Commercial mixture Crude	1694 \pm 155.56	1716 \pm 232.83	0.754
Commercial mixture Digested	1232 \pm 44.00	1232 \pm 25.40	0.643
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i> Crude	1364 \pm 186.68	1496 \pm 0.00	0.423
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i> Digested	1166 \pm 93.34	1386 \pm 31.11	0.087
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> Crude	1415 \pm 93.34	1408 \pm 91.59	0.936
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> Digested	1100 \pm 141.44	1144 \pm 116.41	0.795
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i> Crude	1232 \pm 76.21	1276 \pm 25.40	0.189
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i> Digested	1188 \pm 248.90	1408 \pm 127.02	0.619
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i> Crude	1254 \pm 93.34	1430 \pm 31.11	0.127
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i> Digested	1232 \pm 177.82	1452 \pm 0.00	0.246

2.2.3. Evaluation of Cell Monolayer Permeability

Cell monolayer permeability was assessed by Lucifer Yellow permeability assay (Table 5). The Lucifer Yellow permeability assay allows evaluating the permeability characteristics of a cell monolayer, by measuring the passive diffusion of different molecules through it [36]. This assay was performed after exposing the cells to extracts. Analysing the results, it was shown that there were no significant changes in cell permeability, when compared to the control. These results are in agreement with those obtained in the TEER assay, suggesting that there were no changes in intracellular spaces, nor in cell barrier function and in membrane permeability [37,38]. Previous studies also suggest that both TEER measurement and permeability are related, and that a significant increase in the permeability is accompanied by a decrease in TEER values [37,38]. Similarly to what was observed in the TEER assay, no studies were found where the Lucifer Yellow permeability assay was performed with Ayahuasca samples.

Table 5. Percentage of permeability of Caco-2 cells after incubation with the extracts. The values are expressed as mean \pm SD. Statistically significant values were considered if $p < 0.05$ (*).

Samples	Permeability (%)	p-Value
Control	16.94 \pm 2.35	-
<i>P. viridis</i> Crude	19.59 \pm 3.00	0.281
<i>P. viridis</i> Digested	13.49 \pm 1.03	0.165
<i>B. caapi</i> Crude	16.79 \pm 0.14	0.879
<i>B. caapi</i> Digested	16.11 \pm 0.49	0.823
<i>P. harmala</i> Crude	15.01 \pm 0.46	0.462
<i>P. harmala</i> Digested	17.97 \pm 1.37	0.523
<i>M. hostilis</i> Crude	14.38 \pm 0.72	0.322
<i>M. hostilis</i> Digested	14.10 \pm 0.41	0.267
Commercial mixture Crude	19.88 \pm 2.84	0.383
Commercial mixture Digested	16.13 \pm 1.83	0.865
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i> Crude	16.42 \pm 0.40	0.959
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i> Digested	16.03 \pm 1.50	0.463
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> Crude	13.81 \pm 0.49	0.225
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i> Digested	13.47 \pm 1.85	0.283
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i> Crude	13.07 \pm 1.89	0.139
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i> Digested	13.18 \pm 0.16	0.074
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i> Crude	12.40 \pm 1.64	0.069
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i> Digested	11.65 \pm 1.79	0.058

2.2.4. Characterization of the Main Compounds after Cell Incubation

The amount of compounds present in the collected aliquots after cell incubation of crude and digested extracts were also quantified by HPLC-DAD (Tables 6 and 7). It was verified that DMT, Harmine and Harmaline are the compounds, from those present in the digested extract, which cross the cell monolayer the most. Similarly, in the crude extract the same results were observed. The concentration of these three compounds in all samples and for both extracts, increased gradually in the basolateral compartment throughout the incubation period, except in the digested extract in the mixture of *P. viridis* and *B. caapi*, where DMT increases after 2 h of incubation, remaining approximately constant until 4 h of cell incubation. In general, in the digested extract, all the compounds gradually increased during cell incubation, except for Harmol and Harmalol, which were not detected during the entire process. Similarly, in the crude extract, Harmalol was not detected, but Harmol was detected after 2 h of incubation in the *P. harmala* sample. Moreover, as in what was observed in the digested extract, in the crude extract all compounds gradually increased during cell incubation, except for the THH present in the mixture of *M. hostilis* and *B. caapi*, which decreases slightly after 2 h of incubation, increasing again after 4 h.

Table 6. Concentration of the main compounds of Ayahuasca in the aliquots collected after the different incubation times with the crude extract (Mean $\mu\text{g}/\text{mL}$ Extract) \pm SD.

Samples	Compounds	Time		
		1 h	2 h	4 h
<i>P. viridis</i>	DMT	0.50 \pm 0.01	0.89 \pm 0.21	1.22 \pm 0.05
	THH	ND	0.66 \pm 0.02	0.59 \pm 0.06
<i>B. caapi</i>	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	0.33 \pm 0.03	1.00 \pm 0.01	1.35 \pm 0.03
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	ND	ND	ND
	THH	ND	ND	0.72 \pm 0.12
<i>P. harmala</i>	Harmol	ND	0.19 \pm 0.02	ND
	Harmine	2.09 \pm 0.02	4.41 \pm 0.23	5.90 \pm 0.04
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	3.65 \pm 0.06	5.71 \pm 0.60	8.55 \pm 0.17
	DMT	ND	1.18 \pm 0.10	1.42 \pm 0.06
Commercial mixture	DMT	ND	0.55 \pm 0.04	0.73 \pm 0.04
	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	ND	ND	ND
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	ND	ND	ND
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i>	DMT	0.16 \pm 0.01	0.47 \pm 0.06	0.63 \pm 0.07
	THH	0.65 \pm 0.02	0.78 \pm 0.06	0.93 \pm 0.04
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	ND	0.42 \pm 0.06	0.76 \pm 0.04
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	ND	ND	ND
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i>	DMT	0.33 \pm 0.03	1.01 \pm 0.16	1.10 \pm 0.07
	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	0.35 \pm 0.02	0.39 \pm 0.01	0.78 \pm 0.04
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	0.31 \pm 0.00	0.67 \pm 0.09	0.76 \pm 0.03
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i>	DMT	0.69 \pm 0.07	1.67 \pm 0.11	1.87 \pm 0.04
	THH	0.74 \pm 0.08	0.53 \pm 0.03	0.65 \pm 0.07
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	0.98 \pm 0.11	1.64 \pm 0.11	2.42 \pm 0.08
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	ND	ND	ND
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i>	DMT	0.29 \pm 0.01	0.72 \pm 0.04	1.24 \pm 0.18
	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	0.47 \pm 0.02	1.07 \pm 0.10	1.63 \pm 0.27
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	0.55 \pm 0.08	1.07 \pm 0.14	1.42 \pm 0.22

ND-not detected.

Table 7. Concentration of the main compounds of Ayahuasca in the aliquots collected after the different incubation times with the digested extract (Mean $\mu\text{g/mL}$) \pm SD.

Samples	Compounds	Time		
		1 h	2 h	4 h
<i>P. viridis</i>	DMT	0.73 \pm 0.00	1.48 \pm 0.02	1.99 \pm 0.03
<i>B. caapi</i>	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	ND	ND	1.14 \pm 0.03
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	ND	ND	ND
<i>P. harmala</i>	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	1.83 \pm 0.01	3.08 \pm 0.09	4.19 \pm 0.03
	Harmalol	ND	ND	ND
<i>M. hostilis</i>	Harmaline	3.81 \pm 0.13	4.75 \pm 0.12	5.63 \pm 0.08
	DMT	ND	1.61 \pm 0.07	1.90 \pm 0.02
	DMT	ND	0.61 \pm 0.02	0.67 \pm 0.02
	THH	ND	ND	ND
Commercial mixture	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	ND	ND	ND
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	ND	ND	ND
	DMT	ND	0.50 \pm 0.07	0.48 \pm 0.01
<i>P. viridis</i> + <i>B. caapi</i>	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	ND	ND	0.70 \pm 0.02
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	ND	ND	ND
<i>P. viridis</i> + <i>P. harmala</i>	DMT	ND	0.65 \pm 0.00	0.86 \pm 0.03
	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	ND	1.02 \pm 0.01	1.26 \pm 0.03
	Harmalol	ND	ND	ND
<i>M. hostilis</i> + <i>B. caapi</i>	Harmaline	0.74 \pm 0.00	0.99 \pm 0.01	1.26 \pm 0.01
	DMT	0.78 \pm 0.01	1.74 \pm 0.01	2.11 \pm 0.02
	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
	Harmine	0.77 \pm 0.00	1.96 \pm 0.01	2.54 \pm 0.64
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i>	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	ND	ND	ND
	DMT	0.60 \pm 0.03	1.57 \pm 0.06	1.86 \pm 0.02
	THH	ND	ND	ND
	Harmol	ND	ND	ND
<i>M. hostilis</i> + <i>P. harmala</i>	Harmine	0.85 \pm 0.03	2.38 \pm 0.09	3.34 \pm 0.04
	Harmalol	ND	ND	ND
	Harmaline	1.10 \pm 0.02	2.21 \pm 0.01	3.02 \pm 0.03

ND-not detected.

In general, it was possible to observe that all the analysed compounds managed to cross the cell monolayer, except Harmalol and Harmol. In the digested samples the bioavailability percentages ranged between 8.30–28.9% for DMT, 0–29.63% for Harmaline and 33.03–57.58% for Harmine. So far, no studies have been carried out on the bioavailability of Ayahuasca, so it is not possible to make comparisons with the present study. However, differences in β -carboline concentrations can be explained by the rapid mutual conversion of these compounds (Figure 2) [31]. Additionally, DMT easily crosses the barriers of the body, since it is a small and hydrophobic molecule with a low molecular weight [21]. It was

also observed that the amount of the compounds decreased after crossing the cell monolayer, when compared to the values obtained after *in vitro* digestion. This fact has already been verified in bioavailability studies with other compounds of natural origin [39,40]. In a study that evaluated the bioavailability and bioaccessibility of *Prunus avium* L., carried out by our research group, this same decrease in the amount of compounds after crossing the Caco-2 cell monolayer was also verified [14].

3. Materials and Methods

3.1. Chemicals and Materials

The analytical standards DMT, Harmine, Harmaline, THH, Harmol and Harmalol were kindly provided by Nal von Minden, GmbH (Regensburg, Germany). Lucifer Yellow, 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) and Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medium were obtained from Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal). Methanol (HPLC grade) was obtained from Fischer Chemical (Loughborough, UK). Formic acid and dimethyl sulfoxide (99.9% of purity) were purchased from Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal). Deionized water was obtained from a Milli-Q System (Millipore, Billerica, MA, USA).

3.2. Sample and Working Solutions Preparation

All vegetal samples were acquired online from Shayana Shop (<https://www.shayanashop.com>, Amsterdam, The Netherlands) (accessed on 25 May 2019). The decoctions of Ayahuasca were prepared according to a traditional recipe kindly provided by Dr. Nicolás Fernández. Thus, 0.210 g of each of the five vegetal samples were weighed (*P. viridis* (leaves), *P. harmala* (seeds), *B. caapi* (scraps from the stem), *M. hostilis* (root bark) and commercial mixture) and were then macerated in a mortar with a few drops of water. After that, 250 mL of ultra-pure water was added, and the mixture was transferred to a Schott flask. This preparation was boiled at 100 °C for 4 h. Similarly, four decoctions were prepared where two of the above vegetal samples were mixed (*P. viridis* and *P. harmala*; *P. viridis* and *B. caapi*; *M. hostilis* and *P. harmala*; *M. hostilis* and *B. caapi*). After boiling, the samples were cooled, filtered, frozen at −80 °C and freeze-dried.

Individual stock solutions of DMT, Harmine, Harmaline, Harmol and Harmalol were prepared at 1 mg/mL in methanol. Working solutions were prepared by serial dilutions in methanol.

3.3. In Vitro Simulation of Human Digestion Process

The *in vitro* digestion assay was carried out as described in a previous work [14]. Initially, salivary fluid (potassium chloride, monosodium phosphate, sodium sulphate, sodium chloride, sodium bicarbonate, urea, α -amylase, mucin and uric acid), gastric fluid (sodium chloride, monosodium phosphate, potassium chloride, calcium chloride, ammonium chloride, hydrochloric acid, glucose, urea, pepsin, mucin and bovine serum albumin), duodenal fluid (sodium chloride, sodium bicarbonate, potassium dihydrogen phosphate, potassium chloride, magnesium chloride, hydrochloric acid, urea, calcium chloride dihydrate, bovine serum albumin, pancreatin and lipase) and bile fluid (sodium chloride, sodium bicarbonate, potassium chloride, hydrochloric acid, urea, calcium chloride dihydrate, bile and bovine serum albumin) were prepared. For the assay, each freeze-dried decoction was dissolved in 100 mL of deionized water. To each of the nine samples, 6 mL of simulated salivary fluid (pH 6.8) was added, being this mixture was incubated at 37 °C for 5 min with orbital shaking at 90 rpm. Then, 12 mL of simulated gastric fluid (pH 1.3) was added, followed by incubation in the same conditions for 2 h. After this time, 6 mL of simulated bile fluid (pH 8.2), 12 mL of simulated duodenal fluid (pH 8.1) and 2 mL of sodium bicarbonate solution (1M) was added. The solution was incubated again at 37 °C with orbital shaking at 90 rpm for 2 h.

Aliquots were collected at the end of each stage of the *in vitro* digestion process, which were immediately cooled, then frozen at −80 °C for 30 min and later sonicated at 4 °C in

an ice bath for 30 min. Subsequently, the samples were filtered through a 0.22 µm cellulose acetate pore filter and subsequently analysed by high-performance liquid chromatography (HPLC). Furthermore, an additional aliquot of the last stage of the in vitro digestion of each sample was collected, which was also placed on ice, frozen at −80 °C and sonicated. Then, their pH was measured and corrected, when necessary, to physiological pH. Subsequently, these aliquots were used in the PAMPA assay.

3.4. Cell Culture

The Caco-2 cell line (Database name: American Type Culture Collection (ATCC) Accession numbers: HTB-37)[41] was cultured in RPMI medium supplemented with 1% antibiotic mixture and 10% foetal bovine serum, at passages between 33 and 37. Subsequently, the cells were incubated at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂.

For the MTT assay, the cells were seeded in 96 multi-well plates (cat. number 734-2802 avantor, VWR, Amadora Portugal) at a cell density of 0.5×10^4 . For the PAMPA assay, the cells were seeded in culture inserts, placed in 12 multi-well plates (cat. number 734-2731 avantor, Laborspirit, Santo Antão de Tojal, Portugal) at a cell density of 6×10^4 , remaining for a period of 21 days in order to form a confluent monolayer. After that time, 500 µL of each of the nine samples (digested and undigested) was added to the apical chamber, to be in contact with the cell monolayer (*P. viridis*—0.278 mg/mL; *B. caapi*—0.062 mg/mL; *P. harmala*—0.226 mg/mL; *M. hostilis*—0.382 mg/mL; commercial mixture—0.156 mg/mL; *P. viridis* + *B. caapi*—0.203 mg/mL; *P. viridis* + *P. harmala*—0.344 mg/mL; *M. hostilis* + *B. caapi*—0.555 mg/mL e *M. hostilis* + *P. harmala*—0.4 mg/mL). After 1, 2 and 4 h, 250 µL was collected in the basolateral chamber. The collected aliquots were analysed by HPLC. All tests were performed in triplicate.

3.4.1. MTT Cell Viability Assay

The cytotoxicity of the samples was assessed by the MTT assay. For that, after the cells became confluent, they were exposed to the samples (digested and undigested) 1, 2 and 4 h. RPMI medium was used as a negative control. After incubation, the medium was removed and an MTT solution was added. Then, the cells were incubated for 3 h. After that time, the MTT solution was removed, and the formazan crystals formed were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO), being the absorbance measured using a microplate reader at 570 nm.

3.4.2. Transepithelial Electrical Resistance Assay

The integrity of the cell monolayer was evaluated by measuring the transepithelial electrical resistance (TEER). Before the incubation of the cells' monolayer with the extracts (digested and undigested), the TEER was measured. Initially, the electrode of the transepithelial resistance meter (EVOM2, World Precision Instrument, Sarasota, FL, USA) was equilibrated with RPMI medium and then was placed in each well to form an angle of 90°. The procedure was performed in triplicate and the TEER was determined according to the following equation:

$$\text{TEER value} = (\text{mean of the resistances of each well} - \text{mean of the resistance of blank}) \times \text{insert area} \quad (1)$$

3.4.3. Lucifer Yellow Permeability Assay

The Lucifer Yellow Permeability Assay allows evaluating changes in the permeability characteristics of the cell monolayer after passive passage of compounds. This test was performed as described in a previous work [14]. Briefly, the RPMI medium of the chambers delimited by the insert (apical and basolateral) was removed and replaced by 500 µL of the Lucifer Yellow solution in the apical chamber and 1.5 mL of Hank's balanced salt solution (HBSS) in the basolateral chamber. After that, the multi-well was incubated for 1 h, and then 200 µL of each basolateral chamber was pipetted to another culture plate, being the fluorescence measured at 485 nm (excitation) and 535 nm (emission) using a

spectrofluorimeter. HBSS was used as a blank and a Lucifer Yellow solution (0.1 mg/mL) was used as a positive control. The permeability percentage was calculated as follows:

$$\% \text{ permeability} = (\text{mean of fluorescence of each well} - \text{fluorescence of blank}) / (\text{fluorescence of positive control} - \text{fluorescence of blank}) \times 100 \quad (2)$$

3.5. Instrumental and Chromatographic Conditions

The quantification of main compounds present in Ayahuasca beverages was performed on an HPLC system coupled to a diode array detector (DAD) (Agilent technologies Soquímica, Lisbon, Portugal). The mobile phase was composed of 0.1% formic acid in methanol (A) and 0.1% formic acid in water (B). The elution was carried out in gradient mode and included 5% A (0–2 min), 50% A (2–32 min) and again, 5% A (32–40 min). The flow rate was 1.5 mL/min, and the injection volume was 50 µL. The stationary phase consisted of an YMC-Triart PFP (5 µm, 4.6 i.d. × 150 mm) analytical column coupled to a Guard-c holder (4 × 10 mm) and a Triart PFP (5 µm, 3 × 10 mm) pre-column, all from YMC Europe GMBH (Solítica, Lisbon, Portugal), being maintained at 25 °C. Harmine and Harmol were detected at 246 nm, DMT and THH at 278 nm and Harmaline and Harmalol at 360 nm. The temperature of the sampler was set at 4 °C.

3.6. Statistical Analysis

The results are expressed as mean values with standard deviations (SD). The Student's *t*-test was employed and statistically significant values were considered when $p < 0.05$ (*).

4. Conclusions

During the *in vitro* digestion, the compounds were released from the matrix, becoming bioaccessible. The concentration of β-carboline alkaloids shows an appreciable transformation, while the variation of DMT is smaller. After the *in vitro* digestion, the detected compounds could be absorbed by the cell monolayer, becoming bioavailable but in lower concentrations. Likewise, the compounds present in the extracts that did not undergo *in vitro* digestion also became bioavailable. So, it can be inferred that digestion is not essential to occur absorption at the intestine level.

After cell incubation with the extracts, it was verified that they were not cytotoxic, and the integrity and the permeability of the cell monolayer remained unchanged, suggesting that the compounds did not interfere with intercellular junctions.

Further studies in which a more realistic approximation of the intestinal matrix is used should be carried out in order to overcome possible flaws of the used model.

Author Contributions: Conceptualization, Â.L., E.G. and A.P.D.; plant materials, J.R.; sample preparation, N.F.; methodology, J.G. and T.R.; chromatographic analysis and data, M.C. and T.R.; formal analysis, J.G.; investigation, J.G.; writing—original draft preparation, J.G.; writing—review and editing, J.G., Â.L., E.G. and A.P.D.; supervision, Â.L., E.G. and A.P.D.; funding acquisition, Â.L., J.R., E.G. and A.P.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was partially supported by CICS-UBI, which is financed by National Funds from Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) and by Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) under the scope of PORTUGAL 2020 and Programa Operacional do Centro (CENTRO 2020), with the project reference UIDB/00709/2020. Joana Gonçalves acknowledges the PhD fellowship from FCT (Reference: SFRH/BD/149360/2019). Ângelo Luís acknowledges the contract of Scientific Employment in the scientific area of Microbiology financed by FCT.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Sample Availability: Not available.

References

1. Estrella-Parra, E.A.; Almanza-Pérez, J.C.; Alarcón-Aguilar, F.J. Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2019**, *9*, 251–265. [[CrossRef](#)]
2. Hamill, J.; Hallak, J.; Dursun, S.M.; Baker, G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr. Neuropharmacol.* **2018**, *17*, 108–128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Gonçalves, J.; Luís, Á.; Gallardo, E.; Duarte, A.P. Psychoactive substances of natural origin: Toxicological aspects, therapeutic properties and analysis in biological samples. *Molecules* **2021**, *26*, 1397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Andrade, T.S.; de Oliveira, R.; da Silva, M.L.; Von Zuben, M.V.; Grisolia, C.K.; Domingues, I.; Caldas, E.D.; Pic-Taylor, A. Exposure to ayahuasca induces developmental and behavioral alterations on early life stages of zebrafish. *Chem. Biol. Interact.* **2018**, *293*, 133–140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Gable, R.S. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction* **2007**, *102*, 24–34. [[CrossRef](#)]
6. Gonçalves, J.; Luís, Á.; Gradillas, A.; García, A.; Restolho, J.; Fernández, N.; Domingues, F.; Gallardo, E.; Duarte, A.P. Ayahuasca beverages: Phytochemical analysis and biological properties. *Antibiotics* **2020**, *9*, 731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Simão, A.Y.; Gonçalves, J.; Duarte, A.P.; Barroso, M.; Cristóvão, A.C.; Gallardo, E. Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of Ayahuasca: A Critical Review. *Medicines* **2019**, *6*, 106. [[CrossRef](#)]
8. Riba, J.; Valle, M.; Urbano, G.; Yritia, M.; Morte, A.; Barbanoj, M.J. Human pharmacology of ayahuasca: Subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *306*, 73–83. [[CrossRef](#)]
9. Callaway, J.C.; McKenna, D.J.; Grob, C.S.; Brito, G.S.; Raymon, L.P.; Poland, R.E.; Andrade, E.N.; Andrade, E.O.; Mash, D.C. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *65*, 243–256. [[CrossRef](#)]
10. dos Santos, R.G.; Bouso, J.C.; Hallak, J.E.C. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: A systematic review of human studies. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **2017**, *7*, 141–157. [[CrossRef](#)]
11. Gaujac, A.; Dempster, N.; Navickiene, S.; Brandt, S.D.; De Andrade, J.B. Determination of N,N-dimethyltryptamine in beverages consumed in religious practices by headspace solid-phase microextraction followed by gas chromatography ion trap mass spectrometry. *Talanta* **2013**, *106*, 394–398. [[CrossRef](#)]
12. Li, Y.; Padoan, E.; Ajmone-Marsan, F. Soil particle size fraction and potentially toxic elements bioaccessibility: A review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2021**, *209*, 111806. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Carbonell-Capella, J.M.; Buniowska, M.; Barba, F.J.; Esteve, M.J.; Frigola, A. Analytical methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds from fruits and vegetables: A review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2014**, *13*, 155–171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Gonçalves, J.; Ramos, R.; Luís, Á.; Rocha, S.; Rosado, T.; Gallardo, E.; Duarte, A.P. Assessment of the Bioaccessibility and Bioavailability of the Phenolic Compounds of *Prunus avium* L. by in Vitro Digestion and Cell Model. *ACS Omega* **2019**, *4*, 7605–7613. [[CrossRef](#)]
15. Versantvoort, C.H.M.; Oomen, A.G.; Van De Kamp, E.; Rempelberg, C.J.M.; Sips, A.J.A.M. Applicability of an in vitro digestion model in assessing the bioaccessibility of mycotoxins from food. *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43*, 31–40. [[CrossRef](#)]
16. Minekus, M.; Almgier, M.; Alvito, P.; Ballance, S.; Bohn, T.; Bourlieu, C.; Carrière, F.; Boutrou, R.; Corredig, M.; Dupont, D.; et al. A standardised static in vitro digestion method suitable for food—an international consensus. *Food Funct.* **2014**, *5*, 1113–1124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Sambuy, Y.; De Angelis, I.; Ranaldi, G.; Scarino, M.L.; Stamatii, A.; Zucco, F. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: Influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. *Cell Biol. Toxicol.* **2005**, *21*, 1–26. [[CrossRef](#)]
18. Barthe, L.; Woodley, J.; Houin, G. Gastrointestinal absorption of drugs: Methods and studies. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **1999**, *13*, 154–168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Kosińska-Cagnazzo, A.; Diering, S.; Prim, D.; Andlauer, W. Identification of bioaccessible and uptaken phenolic compounds from strawberry fruits in in vitro digestion/Caco-2 absorption model. *Food Chem.* **2015**, *170*, 288–294. [[CrossRef](#)]
20. Devkar, S.; Kandhare, A.; Sloley, B.; Jagtap, S.; Lin, J.; Tam, Y.; Katyare, S.; Bodhankar, S.; Hegde, M. Evaluation of the bioavailability of major withanolides of *Withania somnifera* using an in vitro absorption model system. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2015**, *6*, 159–164.
21. Cameron, L.P.; Olson, D.E. Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 2344–2357. [[CrossRef](#)]
22. Riba, J.; Romero, S.; Grasa, E.; Mena, E.; Carrió, I.; Barbanoj, M.J. Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-amazonian inebriant. *Psychopharmacology* **2006**, *186*, 93–98. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. De Araujo, D.B.; Ribeiro, S.; Cecchi, G.A.; Carvalho, F.M.; Sanchez, T.A.; Pinto, J.P.; de Martinis, B.S.; Crippa, J.A.; Hallak, J.E.C.; Santos, A.C. Seeing with the eyes shut: Neural basis of enhanced imagery following ayahuasca ingestion. *Hum. Brain Mapp.* **2012**, *33*, 2550–2560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Food and Drug Administration Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs> (accessed on 9 June 2021).
25. Bensalem, S.; Soubhye, J.; Aldib, I.; Bournine, L.; Nguyen, A.T.; Vanhaeverbeek, M.; Rousseau, A.; Boudjeltia, K.Z.; Sarakbi, A.; Kauffmann, J.M.; et al. Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae). *J. Ethnopharmacol.* **2014**, *154*, 361–369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Avula, B.; Wang, Y.H.; Rumalla, C.S.; Smillie, T.J.; Khan, I.A. Simultaneous determination of alkaloids and flavonoids from aerial parts of *Passiflora* species and dietary supplements using UPLC-UV-MS and HPTLC. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1177–1180. [[CrossRef](#)]
27. Pires, A.P.S.; De Oliveira, C.D.R.; Moura, S.; Dörr, F.A.; Silva, W.A.E.; Yonamine, M. Gas chromatographic analysis of dimethyltryptamine and β -carboline alkaloids in Ayahuasca, an amazonian psychoactive plant beverage. *Phytochem. Anal.* **2009**, *20*, 149–153. [[CrossRef](#)]
28. Souza, R.C.Z.; Zandonadi, F.S.; Freitas, D.P.; Tófoli, L.F.F.; Sussulini, A. Validation of an analytical method for the determination of the main ayahuasca active compounds and application to real ayahuasca samples from Brazil. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2019**, *1124*, 197–203. [[CrossRef](#)]
29. Chambers, M.I.; Appley, M.G.; Longo, C.M.; Musah, R.A. Detection and Quantification of Psychoactive N, N-Dimethyltryptamine in Ayahuasca Brews by Ambient Ionization High-Resolution Mass Spectrometry. *ACS Omega* **2020**, *5*, 28547–28554. [[CrossRef](#)]
30. Kaasik, H.; Souza, R.C.Z.; Zandonadi, F.S.; Tófoli, L.F.; Sussulini, A. Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. *J. Psychoact. Drugs* **2021**, *53*, 65–75. [[CrossRef](#)]
31. Taylor, W.I. Simple Derivatives Of Tryptophan. In *Indole Alkaloids*; Taylor, W.I., Ed.; Pergamon Press, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1966; Volume 1, pp. 29–51. ISBN 9781483196718.
32. Katchborian-Neto, A.; Santos, W.T.; Nicácio, K.J.; Corrêa, J.O.A.; Murgu, M.; Martins, T.M.M.; Gomes, D.A.; Goes, A.M.; Soares, M.G.; Dias, D.F.; et al. Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: Applicability to Parkinson's disease. *J. Ethnopharmacol.* **2020**, *255*, 112743. [[CrossRef](#)]
33. Samoylenko, V.; Rahman, M.M.; Tekwani, B.L.; Tripathi, L.M.; Wang, Y.H.; Khan, S.I.; Khan, I.A.; Miller, L.S.; Joshi, V.C.; Muhammad, I. Banisteriopsis caapi, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *127*, 357–367. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Elbrecht, D.H.; Long, C.J.; Hickman, J.J. Transepithelial/endothelial Electrical Resistance (TEER) theory and applications for microfluidic body-on-a-chip devices Keywords TEER Body-on-a-chip Barrier tissue Blood-brain barrier Organ Endothelial cells Epithelial cells Human-on-a-chip. *J. Rare Dis. Res. Treat.* **2016**, *1*, 46–52.
35. Hellinger, É.; Veszelka, S.; Tóth, A.E.; Walter, F.; Kittel, Á.; Bakk, M.L.; Tihanyi, K.; Háda, V.; Nakagawa, S.; Dinh Ha Duy, T.; et al. Comparison of brain capillary endothelial cell-based and epithelial (MDCK-MDR1, Caco-2, and VB-Caco-2) cell-based surrogate blood-brain barrier penetration models. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2012**, *82*, 340–351. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Colombini, A.; Perego, S.; Ardoino, I.; Marasco, E.; Lombardi, G.; Fiorilli, A.; Biganzoli, E.; Tettamanti, G.; Ferraretto, A. Evaluation of a possible direct effect by casein phosphopeptides on paracellular and vitamin D controlled transcellular calcium transport mechanisms in intestinal human HT-29 and Caco2 cell lines. *Food Funct.* **2013**, *4*, 1195–1203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Satsu, H.; Yokoyama, T.; Ogawa, N.; Fujiwara-Hatano, Y.; Shimizu, M. The changes in the neuronal PC12 and the intestinal epithelial Caco-2 cells during the coculture. The functional analysis using an in vitro coculture system. *Cytotechnology* **2001**, *35*, 73–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Piccolino, M.; Neyton, J.; Gerschenfeld, H.M. Decrease of gap junction permeability induced by dopamine and cyclic adenosine 3':5' -monophosphate in horizontal cells of turtle retina. *J. Neurosci.* **1984**, *4*, 2477–2488. [[CrossRef](#)]
39. Fazzari, M.; Fukumoto, L.; Mazza, G.; Livrea, M.A.; Tesoriere, L.; Di Marco, L. In vitro bioavailability of phenolic compounds from five cultivars of frozen sweet cherries (*Prunus avium* L.). *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 3561–3568. [[CrossRef](#)]
40. Toydemir, G.; Boyacioglu, D.; Capanoglu, E.; Van Der Meer, I.M.; Tomassen, M.M.M.; Hall, R.D.; Mes, J.J.; Beekwilder, J. Investigating the transport dynamics of anthocyanins from unprocessed fruit and processed fruit juice from sour cherry (*Prunus cerasus* L.) across intestinal epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 11434–11441. [[CrossRef](#)]
41. ATCC Caco-2 [Caco2] | ATCC. Available online: <https://www.atcc.org/products/htb-37> (accessed on 2 September 2021).

Anexo III – Ficha de preparação do medicamento manipulado: vaselina salicilada a 20% (m/m)

Farmácia
MORGADO DUARTE, LDA
 DR. ALEXANDRE JOSÉ C. MORGADO DUARTE
 Av. General Humberto Delgado, 55
 6000-081 CASTELO BRANCO
 Tel. 272 341 465 - Fax. 272 327 969
 NIF: 50117581674

Ficha de Preparação

Medicamento: Vaselina Salicilada

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 20 g (ml) de Ac. salicílico

Forma farmacêutica: Pomada Data de preparação: 26/04/2021

Número do lote: 03/2021 Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Lote n°	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. salicílico	RAS3006600	iabchem		20g	20g	20g	<i>[Signature]</i> 26/4/21	<i>[Signature]</i> 26/4/21
Vaselina	R05B0	J.M.G. dos Santos, LDA		80g	80g	80g	<i>[Signature]</i> 26/4/21	<i>[Signature]</i> 26/4/21

Preparação	Rubrica do Operador
1. Pesou-se 20g de Ácido Salicílico	<i>[Signature]</i>
2. Reduziu-se o Ácido Salicílico a pó fino	<i>[Signature]</i>
3. Pesou-se 80g de Vaselina sólida	<i>[Signature]</i>
4. Espatulou-se bem até se obter uma pomada homogênea	<i>[Signature]</i>
5. Colocou-se em caixa apropriada	<i>[Signature]</i>

7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

Aparelhagem usada:
 Balança , Espátula , Pedra pomadas , Almofariz e pilão

Embalagem

Tipo de embalagem: Caixa plástica

Capacidade do recipiente: 100g

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Caixa plástica	5	Britos

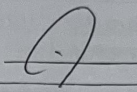
Operador: _____

Rubrica do Director Técnico <i>M. Almeida</i>	Data 26/4/01
--	-----------------

Prazo de utilização e Condições de conservação

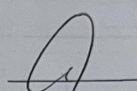
Condições de conservação:

Conservar em local fresco e seco

Operador: 

Prazo de utilização:

4 meses após preparação

Operador: 

Rotulagem

1. P
2. A
d

REPUBLICA PORTUGUESA 40 SNS

2011000054814493301

1 MANIPULADO: ác. salicílico 20mg + cloridrato de clonidina 100µg_ESA e 1 Uma
mande em boião.


Farmácia Morgado Duarte
Dr. Alexandre J. C. Morgado Duarte
Av. Gen. Humberto Delgado, nº55 - tel. 272 341 465
Doente: Maria Maria Barros Ribeiro
Médico prescriptor: Dr. José Carlos Cardoso

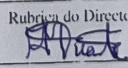
Quantidade: 1
Conteúdo: 20mg AC. salicílico; 20µg clonidina
Posologia: 1 a dia
Via de administração: uso oral
Data de preparação: 26/04/2021
Prazo de utilização: 4 meses
Condições de conservação: conservar em local fresco e seco
Advertências:
Mantenha fora do alcance das crianças

Validade: 30 dias
Data: 2021-04-26

(assinatura de Médico Prescritor)

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Homogeneidade	Homogénea	Conforme	

Rubrica do Director Técnico:  Data: 26/4/21

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Características organolépticas	Branco	Conforme	A
Quantidade	100g	Conforme	A

Aprovado

Rejeitado

Supervisor

R

26, 4, 01

Nome e morada do doente

Natália Maria Barroso Robalo Alves

Nome do prescriptor

Dr. José Carlos Cardoso

Rubrica do Director Técnico

[Signature]

Data

26/4/01

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	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Ac. Salicílico				0,02	x 20	x 2,2	= 0,88
Vaselina				0,007	x 80	x 1,9	= 1,06
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							1,94

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacêutica	quantidade	F(€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base			5,03	x 3	= 15,09
valor adicional			x	x	=
subtotal B					15,09

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Caixa plástica	0,35	x 1	x1,2	= 0,42
		x	x1,2	=
		x	x1,2	=
		x	x1,2	=
subtotal C				0,42

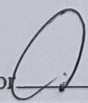
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:


(A + B + C) x 1,3	22,69
+ IVA	1,36
D	24,05

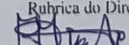
DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	valor
E			

PREÇO FINAL: D + E

Operador 

Supervisor 

Rubrica do Director Técnico 	Data 26/4/01
--	-----------------

Cálculo do preço de preparações-mãe e excipientes compostos destinados a serem armazenados

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço		
					x	=
					x	=
					x	=
					x	=
					x	=
					x	=
					x	=
					x	=

Preço de _____ g de _____ = _____

Preço de 1 g de _____ a considerar no cálculo do Preço de Venda ao Público dos medicamentos em que seja incluído este produto = _____


Operador: [assinatura] Supervisor: [assinatura]

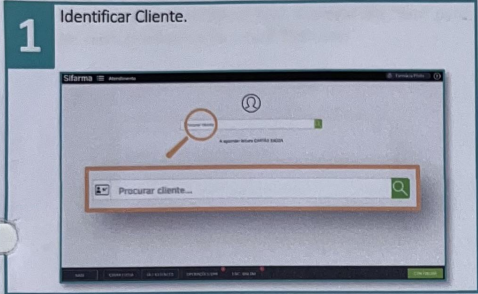
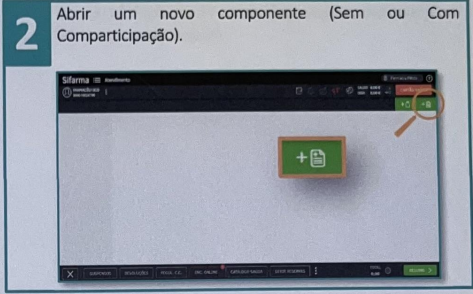
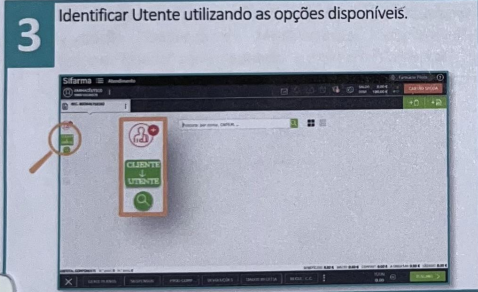
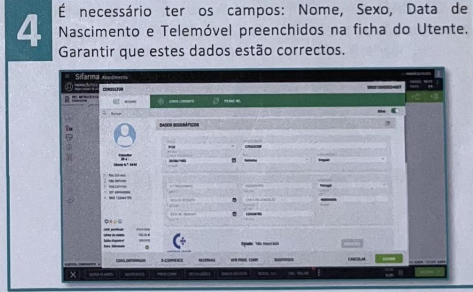
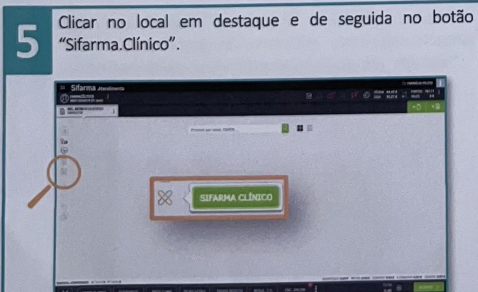
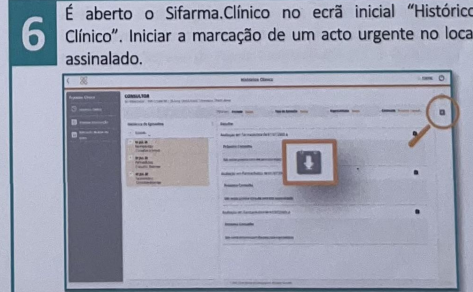
Rubrica do Director Técnico <u>[assinatura]</u>	Data 26/4/011
--	------------------

Anexo IV – One Point Lesson da Glint, sobre a dispensa de medicamentos no SIFARMA.CLÍNICO

OPL - ONE POINT LESSON

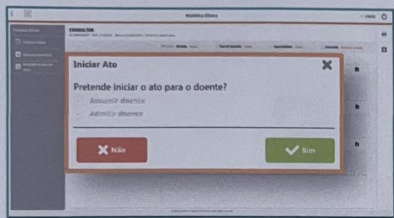
glintt SIFARMA.CLÍNICO – DISPENSA DE MEDICAMENTOS HOSPITALARES



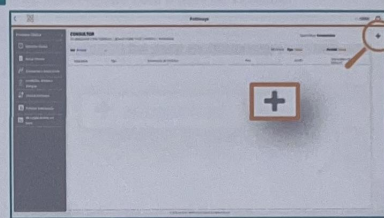
- 1** Identificar Cliente.

- 2** Abrir um novo componente (Sem ou Com Participação).

- 3** Identificar Utente utilizando as opções disponíveis.

- 4** É necessário ter os campos: Nome, Sexo, Data de Nascimento e Telemóvel preenchidos na ficha do Utente. Garantir que estes dados estão correctos.

- 5** Clicar no local em destaque e de seguida no botão "Sifarma.Clínico".

- 6** É aberto o Sifarma.Clínico no ecrã inicial "Histórico Clínico". Iniciar a marcação de um acto urgente no local assinalado.


V 1.0 1/3

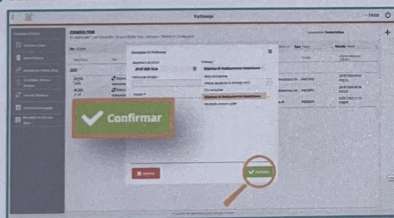
7 Surge a mensagem "Iniciar Ato". Carregar em "Sim" para ser reencaminhado para o ecrã "Pathways".



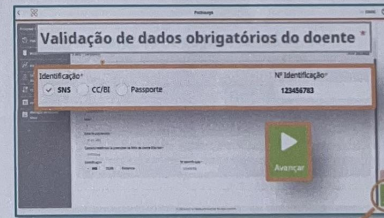
8 No ecrã "Pathways", clicar no local assinalado para iniciar um novo registo.



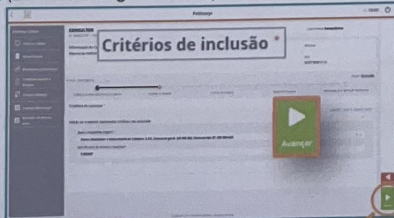
9 Nos campos "Pathway" e "Motivo de Ativação" seleccionar a opção "Dispensa de Medicamentos Hospitalares". Colocar "Estado" como "Iniciado" e clicar em "Confirmar".



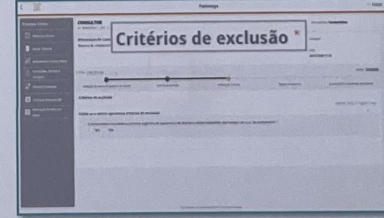
10 Adicionar um documento de identificação (SNS, CC ou Passaporte). Os restantes dados obrigatórios são herdados da ficha de Utente do Sifarma. Clicar em "Avançar".



11 Seleccionar "Hospital de Origem" do Utente e preencher "Identificador da Dispensa Hospitalar" cedido pelo Hospital (Ex: N.º da Entrega do KIT Hospitalar). Clicar em "Avançar".

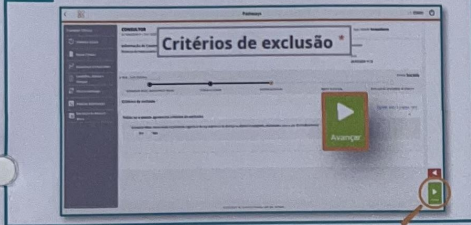


12 Avaliar se existe agravamento dos sintomas/doença/efeitos indesejáveis relacionados com o uso do medicamento. Se sim, contactar o Serviço de Apoio Farmacêutico (213 400 600)...



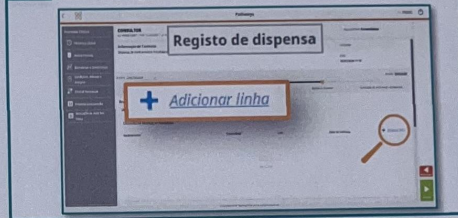
13

... Se não, prosseguir com o registo clicando em "Avançar".



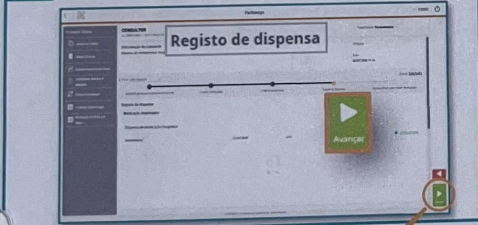
14

Registrar, clicando em "Adicionar linha", as DCIs e quantidades dispensadas. Para medicamentos Hemoderivados, Biológicos, AUE deve registrar Lote e data de validade.



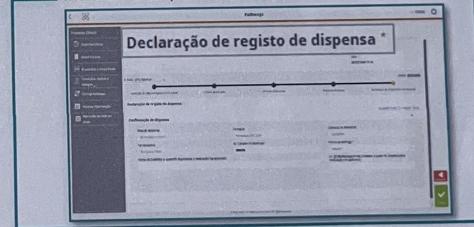
15

Para Medicamentos AUE, adicionar o código 99999 na linha do medicamento e identificar o nome do medicamento no quadro respectivo. Clicar em "Avançar".



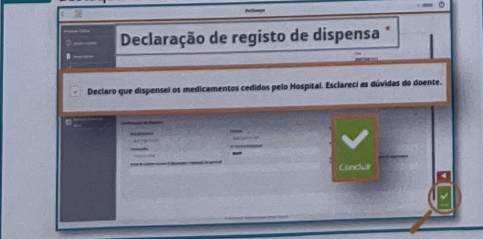
16

Registrar Carteira Profissional do Farmacêutico que realizou a dispensa e a forma de entrega do medicamento (Farmácia ou Domicílio).



17

Identificar, se aplicável, Nome e Nº de Identificação do Cuidador. Selecionar a "Checkbox" da Declaração em destaque. Clicar em "Concluir" para terminar o Pathway.



18

Fechar o Sifarma.Clínico, clicando no local assinalado, para regressar ao atendimento. Não serão necessários passos adicionais no Sifarma, podendo desistir do atendimento.

