



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Desenvolvimento de um método para a
determinação de metadona e do seu metabolito
EDDP em amostras de fluido oral com recurso a
manchas de saliva seca e GC/MS/MS**

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

Andreia Sofia Ferreira Ribeiro

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

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

Covilhã, outubro de 2018

“Não existem sonhos impossíveis para aqueles que realmente acreditam que o poder realizador reside no interior de cada ser humano. Sempre que alguém descobre esse poder, algo antes considerado impossível se torna realidade”. (Albert Einstein).

Agradecimentos

À Professora Eugénia Gallardo e ao Mestre Tiago Rosado, agradeço toda a partilha de conhecimento, prontidão no solucionar de problemas, disponibilidade, paciência e compreensão. Para vocês, um simples obrigado nunca será suficiente.

A toda a equipa, tanto da Farmácia Moderna de Castro Daire como dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, um enorme agradecimento por tudo aquilo que me ensinaram e por toda a confiança que depositaram em mim, sem dúvida que contribuíram profundamente para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica.

Margarida Prata, para ti tenho um agradecimento especial. Para além da amiga fantástica que és, foste sem dúvida a peça fundamental na construção deste trabalho. Por todas as vezes que não me deixaste desistir, por toda a ajuda, dedicação e incentivo, um obrigado gigante, sem ti, todas estas páginas estariam em branco.

Às amigas de sempre, Diana Carvalho, Luisa Santos, Daniela Duarte, Filipa Rodrigues e Daniela Reis, um obrigado pelo vosso apoio incondicional, sei que posso contar com vocês para a vida toda.

Ao Jorge Coelho, porque estiveste, estás e estarás lá sempre para mim.

Aos meus amigos da faculdade, porque vocês foram o melhor que a Covilhã me deu, que fiquem na minha vida por muitos e longos anos.

Por último, mas sem dúvida o mais importante e especial agradecimento, à minha família, particularmente aos meus pais, pois sem eles nada disto seria possível. Gosto muito de vocês e vou estar eternamente grata por todo o vosso carinho e por todas as oportunidades que me proporcionaram.

Resumo

O relatório de estágio aqui apresentado está inserido na unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e encontra-se dividido em três capítulos. O primeiro capítulo é referente ao estágio curricular em Farmácia Hospitalar, realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. Já o segundo capítulo aborda a minha experiência durante o estágio em Farmácia Comunitária e decorreu na Farmácia Moderna de Castro Daire. Em ambos são abordadas todas as atividades desenvolvidas, com destaque especial para o papel do farmacêutico, que desempenha cada vez mais um papel fundamental ao nível dos cuidados de saúde e promoção da saúde pública. Por último, no terceiro capítulo é descrito todo o trabalho de investigação laboratorial desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

O presente trabalho descreve o desenvolvimento e validação de um novo método analítico para a determinação de metadona e do seu principal metabolito EDDP em amostras de fluido oral, com recurso a *Dried Saliva Spots* (DSS) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa em *tandem* (GC-MS/MS).

O procedimento de extração da amostra consistiu na aplicação de uma amostra de fluido oral (50 µL) num cartão de papel de filtro, seguindo-se da adição de isopropanol e agitação. Posteriormente, para obtenção do extrato, foi necessário ocorrer centrifugação e concentração.

Decorrido este pré-tratamento, o extrato foi injetado na coluna cromatográfica, sendo que neste trabalho, para favorecer a separação dos analitos, foi utilizada uma coluna de fenilmetilsiloxano a 5%.

Uma vez que era desejado que o sinal obtido apresentasse o menor ruído possível, todas as condições cromatográficas e parâmetros de espectrometria de massa foram otimizados. Relativamente à validação do método foram utilizados critérios aceites internacionalmente para validação de métodos bioanalíticos, sendo que os parâmetros estudados incluíram o estudo da seletividade, linearidade, limites de deteção (LOD) e quantificação (LLOQ), precisão e exatidão, estabilidade, fatores de diluição e recuperação. O procedimento foi linear para o intervalo de concentrações de 10 a 250 ng/mL para ambos os compostos, com coeficientes de determinação (R^2) superiores a 0,99. A precisão intra- e interdia foram inferiores a 15% para todos os analitos a todas as concentrações estudadas, enquanto a exatidão permaneceu dentro de um intervalo de $\pm 15\%$. As recuperações variaram de 45 a 74%. Utilizando apenas 50 µL de amostra foi possível obter LODs baixos (5 ng/mL).

Todos os parâmetros estudados obedeceram aos critérios definidos e o método permitiu a determinação bem-sucedida da metadona e do seu principal metabolito em amostras de fluido oral de indivíduos em terapia de substituição/manutenção de opiáceos.

Palavras-chave

Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária; Metadona; EDDP; Fluido Oral; *Dried Saliva Spots*; GC/MS/MS.

Abstract

The internship report presented here is included in the curricular unit "Internship" of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences and is divided into three chapters. The first chapter refers to the curricular internship in Hospital Pharmacy, held at the Pharmaceutical Services of the *Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira*. The second chapter addresses the topic of my experience during the internship in Community Pharmacy, which took place at *Farmácia Moderna Castro Daire*. Both focus on all the activities developed, with particular emphasis on the role of the pharmacist, who plays an increasingly important role in health care and public health promotion. Finally, the third chapter describes all laboratory research work developed at *Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior*. The present work describes the development and validation of new analytical method for the determination of methadone and its main metabolite EDDP in oral fluid samples, using the Dried Saliva Spots (DSS) sampling approach, by Gas Chromatography in tandem mass spectrometry (GC-MS/MS).

The sample extraction procedure was carried out by spotting the oral fluid sample (50 μL) onto a filter paper card, and immersion in isopropyl alcohol and shaking, followed by centrifugation and extract concentration.

After this pre-treatment, the solution obtained is ready for injection in the chromatographic column, and in this work, separation was achieved using a 5% phenylmethylsiloxane column. All chromatographic conditions and mass spectrometric parameters were optimized to enhance the signal. Regarding the validation of the method, internationally accepted criteria were considered, and the studied parameters included selectivity, linearity, limits of detection (LOD) and quantification (LLOQ), precision and accuracy, stability, dilution integrity and recovery. The procedure was linear for concentrations ranging from 10 to 250 ng/mL for both compounds, with determination coefficients (R^2) higher than 0.99. Intra- and inter-day precision was lower than 15% for all analytes at the studied concentrations, while accuracy remained within a $\pm 15\%$ interval from the nominal concentrations.

Recoveries ranged from 45 to 74%. Low LODs were achieved for both compounds (5 ng/mL), using only 50 μL as sample volume. All studied parameters complied with the defined criteria and the sampling approach enabled the successful determination of methadone and its main metabolite in low volume oral fluid samples of patients undergoing opiate substitution/maintenance treatment.

Keywords

Hospital Pharmacy; Community Pharmacy; Methadone; EDDP; Oral fluid; Dried Saliva Spots; GC/MS/MS.

Índice

Capítulo 1 - Estágio em Farmácia Hospitalar	1
1. Introdução	1
2. Setor de Aquisição e Logística	1
2.1. Seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde	1
2.2. Receção e conferência de medicamentos e outros produtos de saúde	2
2.3. Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde	3
2.4. Controlo de stock e prazo de validade no armazém central.....	4
3. Distribuição de medicamentos.....	4
3.1. Distribuição Tradicional ou Clássica.....	4
3.2. Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados	4
3.3. Distribuição semiautomática - Sistema Pyxis.....	5
3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de Medicamentos	6
3.4.1. Validação da Prescrição	6
3.4.2. Preparação da medicação	6
3.4.3. Conferência da medicação preparada e Pedidos Urgentes.....	8
3.4.4. Revertência da medicação	9
3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório	9
3.5.1. Prescrição e dispensa de medicamentos em regime ambulatório.....	10
3.5.2. Seguimento farmacoterapêutico do doente.....	11
3.5.3. Controlo de stock e dos prazos de validade no setor de ambulatório	11
3.5.4. Medicamentos Biológicos	12
3.5.5. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais	12
3.5.5.1. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	12
3.5.6. Medicamentos Hemoderivados	13
4. Setor de Farmacotecnia.....	14
4.1. Preparação de formulações estéreis	14
4.1.1. Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos nos serviços farmacêuticos.....	14
4.1.1.1. Normas em caso de acidentes envolvendo citotóxicos.....	16
4.1.2. Preparação de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica.....	16
4.1.3. Controlo microbiológico	17

4.2.	Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis.....	18
4.3.	Controlo de stock no Setor de Farmacotecnia	19
4.4.	Reembalagem de medicamentos orais sólidos	19
4.5.	Preparação de Água Purificada nos Serviços Farmacêuticos.....	20
5.	Setor de Ensaio Clínicos.....	20
6.	Farmácia Clínica, Farmacovigilância e Farmacocinética.....	21
6.1.	Farmácia clínica e acompanhamento da visita clínica	21
6.2.	Farmacocinética	22
6.3.	Farmacovigilância ativa	23
7.	Reconciliação terapêutica	23
8.	Sinalética de segurança para os medicamentos	23
9.	Conclusão	24
10.	Bibliografia.....	26
	Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária.....	28
1.	Introdução	28
2.	Grupo Holon.....	28
3.	Caracterização geral da Farmácia Moderna	28
3.1.	Localização e espaço exterior.....	28
3.2.	Instalações.....	29
4.	Horário de funcionamento.....	30
5.	Recursos Humanos	30
6.	Sistema Informático	30
7.	Gestão, Aprovisionamento e Armazenamento	31
7.1	Escolha de Fornecedores e Encomendas	31
7.2	Receção de Encomendas	33
7.3	Estabelecimento de Preços, Margens de Comercialização e Etiquetagem	34
7.4	Devoluções.....	34
8.	Armazenamento	35
8.1.	Controlo de temperatura e humidade	35
8.2.	Controlo de prazos de validade e stocks	36

9.	Dispensa de Medicamentos	36
9.1	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	36
9.1.1.	Receituário.....	37
9.1.2.	Planos de participação.....	38
9.2.	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	39
9.3.	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	40
10.	Dispensa de outros produtos farmacêuticos	40
10.1.	Medicamentos de Uso Veterinário	40
10.2.	Medicamentos à base de plantas	41
10.3.	Suplementos Alimentares	41
10.4.	Dispositivos Médicos.....	41
10.5.	Produtos de Cosmética, Higiene Corporal e Produtos de Beleza	42
10.6.	Produtos para Alimentação Especial	42
11.	Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporânea	43
12.	Serviços prestados na Farmácia Moderna.....	44
12.1.	Check Saúde	44
12.2.	Consulta de Nutrição e Dietética	46
12.3.	Marcação de exames	46
12.4.	Reabilitação Auditiva	47
12.5.	Administração de Vacinas e de injetáveis.....	47
13.	VALORMED.....	47
14.	Faturação e Contabilidade	48
14.1.	Fecho de Caixa.....	48
14.2.	Conferência de Receituário e Faturação	48
14.3.	Receituário devolvido.....	49
15.	Formações.....	49
16.	Conclusão	49
17.	Bibliografia.....	51
	Capítulo 3- Desenvolvimento de um método para a determinação de metadona e do seu metabolito EDDP em amostras de fluido oral com recurso a manchas de saliva seca e GC/MS/MS	55

Introdução.....	55
1. Opioides.....	55
1.1. A Metadona	56
1.1.1. Propriedades físico-químicas	56
1.1.2. Farmacocinética	57
1.1.3. Farmacodinâmica	57
2. Fluido Oral.....	58
3. Técnicas de preparação de amostras: Dried Saliva Spots	59
4. Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa em Tandem.....	60
5. Justificação do tema e objetivos.....	62
6. Parte Experimental	63
6.1. Material e instrumentação	63
6.2. Padrões analíticos e outros reagentes	63
6.3. Preparação de soluções	63
6.4. Matriz biológica	64
6.5. Sistema cromatográfico e Condições cromatográficas.....	64
6.6. Procedimento de extração final	66
6.7. Procedimento de validação	66
7. Resultados e discussão	67
7.1. Otimização do procedimento de extração	67
7.2. Validação.....	70
7.2.1. Seletividade.....	70
7.2.2. Linearidade e curva de calibração, limites de deteção e limites de quantificação	71
7.2.3. Precisão intradia, interdía, intermédia e exatidão	73
7.2.4. Fatores de diluição	75
7.2.5. Estabilidade.....	76
7.2.6. Recuperação	78
7.2.7. Aplicabilidade do método	80
8. Considerações finais	80
9. Bibliografia	82
ANEXOS	87

Lista de Figuras

Figura 1: Pictogramas em uso no CHUCB (citotóxico vesicante, irritante e neutro/não agressivo).	15
Figura 2: a) potencialmente inapropriados; b) embalagens idênticas; c) dosagens diferentes.	24
Figura 3: Ficha preenchida durante a recolha de um contentor da VALORMED.	47
Figura 4: Estrutura química da MTD (11).	56
Figura 5: Janelas de deteção para as diferentes matrizes biológicas (18).	59
Figura 6: Representação gráfica de um espectrómetro de massa (33).	61
Figura 7: Cromatograma relativo aos padrões dos analitos em estudo e respetivos padrões internos à concentração de 200 ng/mL.	65
Figura 8: Procedimento de extração: 1) aplicação da amostra nos cartões; 2) agitação; 3) centrifugação e 4) evaporação do solvente.	66
Figura 9: Representação gráfica as áreas absolutas obtidas para EDDP (à esquerda) e para a MTD (à direita) após extração com diferentes solventes.	68
Figura 10: Representação gráfica as áreas relativas obtidas para EDDP (à esquerda) e para a MTD (à direita) após extração com diferentes volumes de isopropanol.	68
Figura 11: Representação gráfica as áreas relativas obtidas para EDDP (à esquerda) e para a MTD (à direita) após diferentes tempos de extração.	69
Figura 12: Representação gráfica as áreas absolutas obtidas para EDDP (à esquerda) e para a MTD (à direita) após diferentes tempos de secagem da amostra nos cartões de DSS.	70
Figura 13: Comparação de um cromatograma de uma amostra de FO branca com um cromatograma da amostra fortificada com os analito à concentração de 5 ng/mL.	71
Figura 14: Cromatograma de uma amostra real à concentração de $20,65 \pm 3,08$ ng/mL para o EDDP e $246,56 \pm 7,53$ ng/mL para a MTD em FO.	80

Lista de Tabelas

Tabela 1: Calendarização por serviço clínico da distribuição por reposição de stocks nivelados.	5
Tabela 2: Valores de referência para medições de glicémia capilar.	44
Tabela 3: valores de referência para medições de colesterol total e triglicéridos.	44
Tabela 4: Classificação da pressão arterial.	45
Tabela 5: Classificação do IMC segundo a OMS.	46
Tabela 6: Condições do GC-MS/MS utilizadas.	65
Tabela 7: Dados relativos à linearidade (n=5).	72
Tabela 8: Precisão e exatidão intradia (n=6).	74
Tabela 9: Precisão e exatidão interdia (n=5).	74
Tabela 10: Precisão e exatidão intermedia (n=5).	75
Tabela 11: Fatores de diluição (n=3).	76
Tabela 12: Estabilidade das amostras processadas (n=3).	77
Tabela 13: Estabilidade a curto-prazo (n=3).	77
Tabela 14: Estabilidade durante ciclos de congelação/descongelação (n=3).	78
Tabela 15: Estabilidade a longo-prazo (n=3).	78
Tabela 16: Eficiência de extração dos compostos sob as condições de extração desenvolvidas (n=3).	79

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CNP	Código Nacional Português
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CV	Coeficiente de Variação
DBS	<i>Dried Blood Spot</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DMS	<i>Dried Matrix Spot</i>
DSS	<i>Dried Saliva Spot</i>
EBF	<i>European Bioanalysis Forum</i>
EC	Ensaio Clínico
EDDP	2-etileno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina
EMDP	2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina
ERM	Erro Médio Relativo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDS	Fast Dispensing System
FEFO	<i>First Expire First Out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FO	Fluido Oral
GC-MS/MS	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa em <i>tandem</i>
HIO	Hiperálgia Induzida por Opióides
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LC-MS	Cromatografia Líquida acoplada à espectrometria de massa
LLE	Extração Líquido-Líquido
LLOQ	Limite Mínimo de Quantificação
LOD	Limite de deteção
LOQ	Limite de quantificação

MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MEPS	Microextração em Seringa Empacotada
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MSAR	Máquina Semi-Automática de Reembalagem
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MTD	Metadona
NMDA	N-metil-D-aspartato
NP	Nutrição Parentérica
OEDT	Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência
OMS	Organização Mundial de Saúde
PKS	<i>Abbott Based Pharmacokinetic System</i>
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVA	Preço de Venda do Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QC	<i>Quality Control</i>
SC	Serviço Clínico
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SICAD	Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPE	Extração em fase sólida
SPME	Microextração em fase sólida
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TAF	Técnico Auxiliar de Farmácia
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação
WADA	<i>World Anti-Doping Agency</i>

Capítulo 1 - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), asseguram a distribuição da terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, a eficácia e segurança da mesma. Constituem então uma importante estrutura dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar, integrando para tal, equipas multidisciplinares, promovendo ações de investigação científica e ensino. É da competência deste serviço, a seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, o aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos mesmos, a sua produção, a participação em Comissões Técnicas, Farmacovigilância, Farmacocinética, entre outras (1).

O presente relatório ilustra todo o caminho desenvolvido por mim durante o estágio curricular nos SFH do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), no período compreendido entre 22 de janeiro e 16 de março de 2018.

2. Setor de Aquisição e Logística

A gestão de medicamentos ao nível dos SFH, assegura o bom uso e dispensa dos medicamentos nas melhores condições aos doentes. Esta compreende várias atividades, desde a seleção, aquisição, armazenamento, distribuição, terminando na administração da medicação ao doente (1).

Nos SFH do CHUCB, o Setor de Aquisição e logística, encontra-se totalmente informatizado pelo Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), sendo que no mesmo, se encontram registos de todos os movimentos desde 2004. Os recursos humanos em permanência neste setor, incluem um farmacêutico, um técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT), um assistente operacional (AO) e administrativos afetos ao Serviço de Logística Hospitalar (SLH).

2.1. Seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), constituída por três farmacêuticos e três médicos, é responsável pela seleção dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos a incluir no guia farmacoterapêutico, o qual deve ser adaptado às necessidades terapêuticas dos doentes do hospital. Esta seleção tem ainda por base critérios fármaco-económicos e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM). Anualmente, o guia deve ser atualizado, estando

disponível para consulta na intranet do CHUCB. Nele constam todos os produtos farmacêuticos que podem ser prescritos e utilizados no hospital. Aquando da necessidade de inclusão de novos medicamentos neste guia, deve ser preenchido um impresso próprio que é remetido à CFT, que posteriormente emite um parecer tendo em consideração o benefício terapêutico do mesmo, relativamente ao que já existe.

A aquisição dos medicamentos e produtos farmacêuticos é da responsabilidade do farmacêutico afeto ao setor de aquisição e logística, juntamente com o SLH. O procedimento de aquisição inicia-se com a análise diária da lista de artigos que se encontram abaixo do ponto de encomenda, uma vez que existe um *stock* mínimo que é previamente definido. Para auxiliar na gestão dos *stocks*, recorre-se à classificação ABC, que classifica os produtos consoante o consumo e capital investido. Assim, a classe A, representa 80 % do valor económico, a classe B 15% e a classe C 5%. Para além disso, existem ainda diferentes procedimentos de aquisição, sendo a maioria dos medicamentos adquiridos por concurso público centralizado, disponibilizados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Analisando os consumos mensais do último ano, são estabelecidos pontos de encomenda. No final, o farmacêutico elabora o pedido de compra, com recurso à aplicação SGICM, sendo o mesmo recebido pelo SLH, que emite uma nota de encomenda que é enviada para o conselho de administração, regressando ao SLH devidamente assinada. Por último, a nota de encomenda, é enviada para o fornecedor com respetiva calendarização (2).

Excecionalmente, podem ser adquiridos medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, ou que ainda estejam em fase de avaliação farmacoeconómica, desde que apresentem benefício clínico comprovado. Para esse efeito, são realizados pedidos de Autorização de Utilização Excepcional (AUE) e como exemplo, no CHUCB este procedimento é utilizado com o Mepolizumab.

2.2. Receção e conferência de medicamentos e outros produtos de saúde

O SLH é responsável pela receção de encomendas. Dada a entrada dos medicamentos e outros produtos na aplicação informática, os mesmos são encaminhados para os SFH, onde posteriormente, o funcionário do SLH em conjunto com o TDT, procedem à sua conferência. A acompanhar as encomendas, vão as respetivas guias de receção de cada produto.

A zona de receção de encomendas encontra-se equipada com um balcão, um frigorífico e com prateleiras destinadas exclusivamente a citotóxicos, tendo fácil acesso ao exterior, para permitir cargas e descargas.

Enquanto estagiária deste setor, observei que durante a conferência, o TDT faz uma análise qualitativa do produto a rececionar, ou seja, verifica se o produto pedido corresponde ao enviado pelos laboratórios e também verifica se as quantidades estão corretas, análise quantitativa. Também é feita a verificação do lote e prazo de validade, e no caso de se tratar

de medicamentos hemoderivados ou psicotrópicos, se vêm acompanhados dos boletins de análise e anexos obrigatórios.

No final da conferência, e caso tudo esteja conforme, o TDT assina, data e carimba as guias de recepção, sendo que uma das cópias fica nos SFH e a outra retorna ao SLH.

O número de não conformidades detetadas durante este procedimento, constitui um indicador de qualidade, sendo as mesmas registadas num documento Excel.

Os medicamentos que não estejam devidamente identificados para poderem ser distribuídos por dose unitária, devem ser rotulados, para tornar mais fácil a sua identificação. Esta tarefa de rotulagem é da responsabilidade de um AO (3).

2.3. Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde

No final da recepção e conferência de todas as encomendas, as mesmas são encaminhadas para o armazém central da farmácia, o armazém 10. Este deve reunir todas as condições a nível de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança (1,4). Sendo este armazém, aquele que alberga a maioria dos medicamentos do CHUCB, no mesmo encontra-se um armário rolante, onde os medicamentos se encontram ordenados por ordem alfabética de princípio ativo. No entanto, alguns produtos, como colírios, anestésicos, material de penso, antibióticos, leites, contraceptivos, tuberculostáticos, hemoderivados, encontrados nestes armários, estão segregados dos restantes.

Os citotóxicos estão armazenados em prateleiras invertidas, estando as mesmas devidamente identificadas. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, estão num cofre com dupla fechadura e os medicamentos referentes aos ensaios clínicos encontram-se num outro armário, que está equipado com um controlador de temperatura.

A nutrição entérica e parentérica, encontram-se noutras prateleiras, existindo ainda outras prateleiras de reserva, para quando existe demasiado *stock* de um determinado produto e não existe possibilidade de acondicionamento no armário deslizante.

Faz ainda parte do *stock* do armazém central os medicamentos termolábeis, que são colocados nas câmaras frigoríficas, os injetáveis de grande volume e os desinfetantes, que se encontram em dois armazéns devidamente identificados, e os inflamáveis, que estão num armazém apropriado, com sistema de segurança antifogo.

Existe, ainda, uma zona no armazém 10 com várias gavetas onde estão os blisters e ampolas que saem com maior frequência.

É importante referir que relativamente á organização, os SFH do CHUCB, para além de organizarem os produtos por ordem alfabética, como supramencionado, seguem também a metodologia FEFO, “*first expire-first out*”, estando os de validade mais curta destacados, para serem os primeiros a ser dispensados. Assim, adotando esta metodologia, contribui-se para a minimização do desperdício e do impacto financeiro inerente ao mesmo.

2.4. Controlo de *stock* e prazo de validade no armazém central

No armazém central é conferido com regularidade todo o *stock* físico. Para tal, cruzam-se os dados resultantes da contagem dos produtos, com aqueles fornecidos pela aplicação informática, tarefa que pode auxiliar durante o estágio. Caso exista alguma divergência, a mesma deve ser corrigida, pois pode estar relacionada com falta de transferências entre armazéns.

Mensalmente, os prazos de validade dos medicamentos e produtos farmacêuticos do armazém central são conferidos. Para aqueles que possuam prazos de validade que terminam dentro de 4 meses, os mesmos devem ser sinalizados com uma etiqueta, com a denominação de “validade reduzida”. Caso esse prazo seja ultrapassado, os medicamentos e produtos farmacêuticos não utilizados, vão para o armazém de quarentena, até recolha pelo fornecedor ou posterior incineração.

3. Distribuição de medicamentos

A distribuição de medicamentos é uma função da Farmácia Hospitalar, que com metodologia e circuitos próprios, torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, cumprindo a proposta de prescrição médica para cada doente (4).

3.1. Distribuição Tradicional ou Clássica

A distribuição tradicional ou clássica engloba tanto os serviços clínicos como os outros armazéns dos SFH, setor do ambulatório e dose unitária, e visa estabelecer um *stock* mínimo de medicamentos e produtos de saúde, previamente definido entre o farmacêutico responsável pela logística, diretor do serviço clínico (SC) e respetivo enfermeiro chefe (5). No armazém central encontra-se anexada uma calendarização, onde constam os dias da semana atribuídos a cada serviço, para efetuar as suas requisições.

Para que os pedidos sejam entregues no serviço, no dia calendarizado, os mesmos devem ser feitos até às 14 horas. Caso contrário poderão ser entregues no dia seguinte pelo AO dos SFH, ou um AO do serviço fica responsável pelo levantamento do pedido.

Enquanto estagiária, auxiliei na preparação dos pedidos de reposição de *stock* afetos aos serviços clínicos. No final, o TDT conferia todos os pedidos, sendo posteriormente imputados informaticamente ao serviço requisitante.

Todos os pedidos por serviço, têm de ser registados num dossier, e tanto o AO que realiza a distribuição como o enfermeiro responsável pelo rececionamento, assinam e colocam a data.

3.2. Distribuição por Reposição de *Stocks* Nivelados

Neste sistema de distribuição, podemos encontrar um *stock* de medicamentos, que se encontra armazenado em “carros”, permitindo a reposição dos níveis consoante as necessidades do serviço. Estes carros estão divididos por várias gavetas, e cada uma apresenta uma etiqueta

identificativa da medicação. Têm uma composição fixa, sendo reposta com a periodicidade acordada entre a farmácia e o serviço requisitante. A Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC) e Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), são os únicos serviços que possuem dois carros de reposição, o que permite a acessibilidade constante aos medicamentos, pois enquanto um se encontra no serviço, o segundo está a ser repostado no armazém, no dia anterior à troca. Os restantes serviços, uma vez que apenas dispõem de um carro, o mesmo é repostado e entregue ao serviço no mesmo dia pelo AO dos SFH (Tabela 1) (5).

Tabela 1: Calendarização por serviço clínico da distribuição por reposição de *stocks* nivelados.

Serviço	segunda-feira	terça-feira	quarta-feira	quinta-feira	sexta-feira
Neonatologia	•				
Unidade de Cirurgia Ambulatório		•			
Urgência Obstétrica		•			•
UAVC			••		
UCI	••		••		••
Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER)			•		

Legenda: • - um carro de distribuição; •• - dois carros de distribuição.

Durante o estágio, colaborei na reposição de *stock* destes carros. Através da leitura ótica do código de barras presente na gaveta, imputava-se ao serviço, os medicamentos repostos. No final do mês, é verificada a validade de todos os medicamentos armazenados nos carros. A grande vantagem deste sistema de distribuição relaciona-se com o facto de o controlo do *stock* ser de exclusiva responsabilidade dos SFH.

3.3. Distribuição semiautomática - Sistema Pyxis

O Pyxis é um sistema de reposição semi-automática que está presente nos serviços de Urgência Geral, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), Urgência Pediátrica e Bloco Operatório. Nestes armários, o *stock*, mínimo e máximo, e periodicidade de reposição são definidas previamente entre o farmacêutico responsável pela logística, o diretor do SC e o respetivo enfermeiro chefe (5). No armazém central da farmácia, há uma consola informática, que se encontra sincronizada com todos os Pyxis, permitindo uma monitorização constante dos *stocks*.

Enquanto estagiária, auxiliiei o TDT na preparação da medicação e na sua reposição no Pyxis. Durante esta reposição, também era realizada a contagem fixa do *stock* e confirmação dos prazos de validade. No CHUCB, a reposição do *stock* para máximos é realizada às segundas-, quartas- e sextas-feiras na Urgência Geral, na UCAD e na Urgência Pediátrica e às segundas- e quintas-feiras no Bloco Operatório.

Os sistemas de distribuição semiautomáticos permitem que exista um controlo mais rigoroso do

stock, dos prazos de validades e da conservação dos produtos, diminuindo potenciais erros de medicação, antes da administração ao doente.

3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de Medicamentos

A distribuição de medicamentos em sistema de dose unitária permite uma maior segurança no circuito do medicamento, aumenta o conhecimento do perfil farmacoterapêutico de cada doente, diminui o risco de interações, ao mesmo tempo que contribui para uma racionalização da terapêutica e colocando ao enfermeiro a possibilidade de dedicar a maioria do seu tempo, no cuidado do doente (1).

3.4.1. Validação da Prescrição

O sistema de distribuição de medicamentos inicia-se com uma prescrição médica, esta está disponível através de um sistema informático, o SGICM, que é compatível com o utilizado pelos serviços clínicos. Mas nem sempre a prescrição é executada online, estando apenas disponível em formato papel, sendo neste caso transcrita pelo farmacêutico para o sistema informático. Durante a validação das prescrições, o farmacêutico verifica se as doses, vias de administração e posologias estão corretas, assim como verifica se existem casos de interações ou duplicações da terapêutica. Para além disso estão também disponíveis outras informações como alergias, valores de parâmetros bioquímicos (creatinina e *clearance* renal por exemplo), assim como outras informações relevantes sobre o doente (6).

Aquando de perfusões, aprendi como calcular o número de ampolas necessárias para 24h, consoante a velocidade de perfusão, a dose prescrita e a dosagem de cada ampola. Consultei também o Guia de Injetáveis dos Serviços Farmacêuticos, para confirmar em que soluções poderia ser o medicamento diluído/reconstituído e também a estabilidade após diluição.

Caso surja alguma dúvida, ou se for observada alguma inadequação na prescrição, o farmacêutico deverá contactar o médico para obter esclarecimentos (6).

No CHUCB a UAVC e UCI são os únicos serviços cuja prescrição eletrónica tem de ser enviada em formato PDF, através de uma pasta partilhada com os SFH, uma vez que o programa informático por eles utilizado é incompatível com o SGICM. Nestes casos, após a transcrição efetuada pelo farmacêutico, o original tem de ser guardado num dossier até à alta do doente. No Hospital do Fundão o Serviço de Medicina Interna, ainda realiza prescrições em formato papel, devido à inadaptabilidade por parte do médico ao sistema informático, chegando aos SFH através de uma pasta partilhada.

3.4.2. Preparação da medicação

Quando concluída a validação, são gerados os mapas com o perfil farmacoterapêutico de cada doente, seguindo-se a preparação da medicação.

A preparação dos medicamentos a distribuir pode ser feita manualmente ou com o apoio de

equipamentos semi-automáticos, sendo que estes últimos são uma mais valia, pois permitem reduzir os erros e o tempo destinado a esta tarefa, aperfeiçoar a qualidade do trabalho executado e racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição. Os equipamentos utilizados são do tipo *Kardex* e *Fast Dispensing System* (FDS) (1).

O *Kardex* é um equipamento que armazena vários tipos de formas farmacêuticas, tanto orais sólidas como injetáveis, em gavetas que possuem um sistema rotativo. A preparação da medicação é realizada por medicamento. No entanto, só os medicamentos que são prescritos com maior frequência é que se encontram armazenados neste equipamento, assim, após o envio dos mapas de distribuição, o sistema emite um documento com os medicamentos “externos”, sendo distribuídos manualmente pelas cassetes e caixas de apoio. Também pode ser emitida uma “folha de incidências” no final, quando há rotura do *stock* no equipamento, sendo esta também distribuída manualmente, no entanto a reposição de todo o *stock* do *Kardex* só é realizada no final do dia.

O FDS permite a reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas. As suas cassetes são calibradas por densimetria, ou seja, são específicas para medicamentos de um determinado laboratório e com uma dosagem específica, o que adicionalmente permite minimizar os erros durante o seu carregamento. Ao contrário do *Kardex*, as mangas, de cor transparente, são preparadas por doente e o *stock* pode ser repostado imediatamente antes de enviar preparar o serviço. Assim, a segurança e identificação correta do medicamento reembalado está assegurada. O CHCB dispõe ainda de outro aparelho que permite reembalar citotóxicos e medicamentos fotossensíveis.

Todo este processo de distribuição da medicação, é efetuado na sala de dose unitária, por um TDT em cassetes individualizadas. Estas cassetes estão divididas em 4 compartimentos, toma da manhã, almoço, tarde e noite e por último SOS, com exceção da psiquiatria em que esses 4 compartimentos estão divididos por manhã, almoço, tarde, noite e SOS. No entanto, como existe medicação com dimensões não compatíveis com as cassetes, esta é dispensada em caixas de apoio.

A identificação tanto da gaveta como da medicação que vai nas caixas deve conter o serviço, o número da cama, data de preparação, o nome do doente e o número do processo clínico, sendo importante referir que nunca se faz a identificação de um doente apenas pela cama, pois pode existir rotatividade. As etiquetas para além destes dados que permitem fazer a identificação da gaveta do doente podem conter algumas das seguintes descrições/designações:

- “Frio”: medicação termolábil (está no frigorífico num local específico para a dose unitária, num saco com a identificação do doente) e o AO o retira-a do frigorífico imediatamente antes da entrega da medicação nos serviços.
- “Bolsa”, por exemplo quando o doente tem prescrita uma bolsa de nutrição parentérica, que é preparada pelo setor de farmacotecnia;
- “Licença de ensaio”, aplicável apenas ao serviço de psiquiatria, quando os doentes vão para o domicílio por um período de 5 dias para analisar a adaptabilidade do doente a esta realidade;

- “Nomes idênticos”, quando existem doentes com nomes semelhantes;

Tive também a oportunidade de observar que existem certos tipos de medicamentos que são imputados ao doente com o respetivo lote, de forma a permitir a rastreabilidade de todos os movimentos associados a esta medicação. Como exemplos de medicamentos sujeitos a movimentação por lote temos os fatores estimuladores da hematopoiese, medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, medicamentos anti-infecciosos (antivíricos), anticorpos monoclonais e outros (6).

Desejavelmente, as cassetes deveriam ser preparadas para 24h, mas em vésperas de feriado ou fim de semana, os medicamentos são distribuídos para 48 e para 72h, respetivamente. No CHUCB, com intuito de minimizar a carga de trabalho às sextas-feiras, são preparadas à quinta-feira a medicação da Psiquiatria, Gastrenterologia e UAVC, e também a Medicina Paliativa e a Infeciologia do Hospital do Fundão, uma vez que a probabilidade de as mesmas sofrerem alterações é mais reduzida. Preparadas as gavetas correspondentes aos dias de fim de semana e sexta-feira, identifica-se cada uma com o dia do mês e o dia da semana a que corresponde.

3.4.3. Conferência da medicação preparada e Pedidos Urgentes

A conferência da medicação é sempre realizada por um farmacêutico na sala de Validação (6). Como estagiária colaborei na conferência da medicação presente em cada uma das gavetas e nas caixas de apoio, sendo que nesta última teria de recorrer ao sistema informático e não ao perfil farmacoterapêutico de cada doente. Após conferir toda a medicação inerente a um determinado serviço é necessário registar num documento de Excel os erros detetados em relação ao número de doentes naquele serviço. No caso de ser detetada uma não conformidade, esta também terá de ser registada num documento próprio para o efeito. Com isto podemos verificar quais são os tipos de erros mais frequentes para que os mesmos possam ser solucionados.

Para que a medicação que é enviada para os serviços clínicos seja a mais atualizada possível, até à hora de envio do serviço, deve verificar-se sistematicamente, com auxílio do sistema informático, a ocorrência de alterações à prescrição, as altas, as mudanças de cama. Aquando da hora estipulada para o envio da medicação, imputa-se a saída dos medicamentos do armazém 12, para atualização do *stock*, e os AO transportam os módulos para os respetivos serviços (6). Uma vez que o médico pode continuar a fazer alterações às prescrições, os SFH do CHUCB asseguram a entrega da medicação ao serviço até as 19h, sendo que após a mesma, terá de ser feito um pedido urgente, e o farmacêutico de serviço poderá ser contactado por via telefónica, garantindo uma disponibilidade de 24 horas. Pude também, enquanto estagiária auxiliar na preparação destas prescrições alteradas, sendo que as mesmas foram sob supervisão farmacêutica.

Uma outra tarefa inerente a este setor e que também tive oportunidade de realizar, foi a preparação de pedidos urgentes de medicação, que como o próprio nome indica, devem ser satisfeitos o mais depressa possível. Estes pedidos podem ser efetuados ao longo de todo o dia aos SFH, no entanto, a entrega dos mesmos apenas é assegurada pelos AO dos SFH em horários

pré-definidos, sendo que até as 9h30 serão entregues os pedidos da noite, ao 12h30 os da manhã e entre as 16h00 e as 17h30 os da parte da tarde. Fora destes horários, terá de ser um AO do próprio SC a levantar a medicação na farmácia. O cumprimento do horário de entrega da medicação aos serviços é também um dos indicadores de qualidade afetos a este setor.

Outros indicadores de qualidade afetos ao setor de dose unitária são a monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 12, a contagem de *stocks*, e a monitorização do número de não conformidades durante o armazenamento.

3.4.4. Revertência da medicação

Os módulos enviados para os serviços clínicos, regressam à farmácia no dia seguinte. Todos os medicamentos que não foram administrados, são contabilizados e devolvidos ao *stock* do armazém 12, caso a medicação se encontre em boas condições. Quando os medicamentos devolvidos têm prazo de validade inferior a 3 meses ou se tratem de embalagens multidoses, não ocorre a devolução, sendo enviados para o lixo.

Quem realiza o processo de revertências são os TDT, com auxílio do SGICM, e em seguida são emitidas listagens das revertências, e cabe ao AO durante a arrumação da medicação verificar se está tudo conforme a mesma.

3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório resulta da necessidade de haver uma maior vigilância e controlo em determinadas terapêuticas. Esta exigência relaciona-se diretamente com a potencial toxicidade dos fármacos, com a necessidade de assegurar a adesão à terapêutica e, muitas vezes, com o elevado valor económico da mesma. Com a realização dos tratamentos em regime de ambulatório, os custos relacionados com o internamento hospitalar, assim como os riscos inerentes ao mesmo, podem ser drasticamente reduzidos. Para além disso, permite que o doente possa continuar o seu tratamento em ambiente familiar (1,4).

É feita a dispensa gratuita a doentes provenientes das consultas externas, do Hospital de dia, do internamento no momento da alta e também em casos excecionais, como os doentes atendidos na urgência (7). Os SFH do CHUCB dispensam medicação para algumas patologias legisladas e também para aquelas que não se encontram legisladas, sendo que no caso destas últimas, tem de existir uma autorização por parte do Conselho de Administração(CA) para a sua cedência (4). A título excepcional, pode ser feita a dispensa gratuita, a doentes com carência económica, sendo que a mesma tem de ser comprovada por parte dos Serviços Sociais e aprovada pelo CA (8).

As instalações do setor do ambulatório, possuem acesso exterior à farmácia, para facilitar o acesso aos doentes. É uma área reservada, apoiada por um sistema informático, que assegura a confidencialidade dos dados e possui as condições adequadas à conservação dos

medicamentos (4). No setor do ambulatório existe também um dispensador automático, o *Consis*, que auxilia na dispensa da medicação, tornando também esta tarefa mais rápida e diminui os erros durante a seleção dos medicamentos. No entanto, possui a grande desvantagem de só permitir que sejam introduzidas embalagens com dimensões específicas. Tive oportunidade de aprender a efetuar a reposição dos medicamentos neste dispensador, e também a consultar e corrigir algumas das existências físicas.

3.5.1. Prescrição e dispensa de medicamentos em regime ambulatório

A dispensa de medicamentos no setor de Ambulatório, realiza-se mediante apresentação da prescrição médica, que é posteriormente validada pelo farmacêutico (dose, quantidade, terapêutica anterior), e em caso de dúvida é contactado o médico prescriptor. Durante esta atividade, é verificado o correto preenchimento de todos os campos, confirmando-se também o enquadramento legal para a terapêutica prescrita.

No CHUCB, por norma, apenas se realiza a dispensa de medicação para um mês. No entanto, existem algumas exceções em que esse período pode ser alargado, como no caso da dispensa de terapêutica para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (ao abrigo do despacho nº 13447-B/2015), e contraceção hormonal, para um período máximo de 3 meses (7).

Na primeira dispensa, deve ser o próprio doente a fazer o levantamento da medicação, para que o mesmo obtenha o máximo de informação sobre a sua terapêutica. Os levantamentos subsequentes, poderão ser feitos por um cuidador, sendo que em ambos os casos, deverá sempre apresentar-se o documento identificativo do doente. Deve ficar registado nas observações do software informático a quem foi cedida a medicação. Também durante a primeira dispensa, tem de ser entregue um termo de responsabilidade, onde o doente se compromete a fazer o melhor uso da terapêutica, garantindo as corretas condições de conservação e onde assume também a responsabilidade, caso ocorra dano ou extravio da medicação. O doente deve também ser sensibilizado sobre o custo da terapêutica, sendo emitido um documento com o custo da medicação, sempre que esta é superior a 200 euros, de forma a promover a adesão e minimizar o desperdício. O farmacêutico calcula o número de unidades a dispensar, tendo por base a data da próxima consulta, sendo que a dispensa é efetuada sempre com o lote associado. Ao ser feita a imputação por lote, permite minimizar os erros de dispensa e também garantir a total rastreabilidade da mesma.

Nesta fase, é importante promover a correta utilização dos medicamentos e fomentar a adesão à terapêutica. Para isso, aquando da dispensa dos medicamentos, que caso não estejam na embalagem original, devem estar devidamente embalados e rotulados, o farmacêutico recorre a pictogramas e folhetos informativos, que auxiliam a reforçar a informação verbal. Os folhetos informativos, servem para prestar esclarecimentos ao doente, com uma linguagem simples, sobre aspetos relacionado com a correta conservação e administração dos medicamentos, eventuais efeitos secundários e quais as precauções durante a sua utilização. Durante o estágio, atualizei o layout de alguns folhetos informativos.

No dia seguinte à dispensa, são conferidas todas as cedências efetuadas, conferindo o medicamento, a quantidade cedida, o centro de custo, sendo a monitorização deste último, um indicador de qualidade.

De 15 em 15 dias é realizada a faturação, e o farmacêutico envia para os serviços de financeiros todo o receituário faturável, isto é, todo o receituário em que a responsabilidade pelos encargos couber legal ou contratualmente a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade Pública ou Privada.

3.5.2. Seguimento farmacoterapêutico do doente

Os farmacêuticos afetos ao setor do ambulatório são responsáveis pelo seguimento farmacoterapêutico dos doentes, avaliando a adesão e controlando os stocks e garantindo a continuidade do tratamento. A terapêutica utilizada em patologias como esclerose múltipla, VIH, hepatite B e C, hipertensão pulmonar, entre outras, necessita de uma monitorização mais restrita (7). Assim, recorrendo a um documento Excel específico para o efeito, é registado diariamente, as datas de cedência da medicação ao doente e no final de cada mês, o farmacêutico pode conferir se o doente fez o levantamento da medicação, o que permite controlar a continuidade do tratamento e detetar rapidamente situações de não adesão, sendo nestes casos notificado o médico prescritor. Para auxiliar nesta atividade, constatei que o farmacêutico tem a preocupação de questionar sempre o doente sobre a forma de como está a reagir ao tratamento e se manifestou algum efeito adverso.

3.5.3. Controlo de *stock* e dos prazos de validade no setor de ambulatório

O setor do ambulatório é responsável pela contagem semanal do *stock* dos medicamentos no armazém 20. Cruzando os dados da contagem física, que tive oportunidade de realizar enquanto estagiária, com aqueles que são fornecidos informaticamente, verificava-se a existência ou não, de irregularidades. No caso de estas estarem presentes, efetuava-se uma nova contagem para tentar despistar o erro, caso o mesmo permaneça, deve verificar-se os movimentos efetuados durante a semana, transferências e imputações.

Quando não se consegue encontrar a origem do erro, é efetuado um registo de não conformidade num documento Excel. A monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 20, constitui então, um indicador de qualidade, sendo que o objetivo, é manter a percentagem de regularizações inferior a 3%. Nos SFH do CHUCB, à segunda-feira, é ainda feito o pedido de reposição de *stock* ao armazém central, para garantir a cedência dos medicamentos ao doente em tempo oportuno.

Uma outra tarefa que realizei, foi o controlo dos prazos de validade. Para auxiliar nesta tarefa, é impressa mensalmente uma listagem com todos os produtos cujo o prazo de validade irá expirar dentro de 4 meses, fazendo-se o registo do medicamento que está a expirar e da sua respetiva quantidade num documento Excel, para controlo mensal do prazo de validade das existências do armazém 11, no sentido de evitar desperdício por validade expirada.

3.5.4. Medicamentos Biológicos

Para a cedência de medicamentos biológicos, é necessário a apresentação de uma receita materializada, caso se trate de prescrições externas ao hospital. Ao abrigo da Portaria nº48/2016 de 22 de Março (9), podem ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições, sejam públicas ou privadas. Mediante a apresentação deste tipo de receita, o farmacêutico realiza a transcrição da mesma para o sistema informático.

A receita original fica arquivada nos SFH, sendo que é necessário proceder a alguns registos, como o número do processo clínico, informações sobre a medicação cedida e a respetiva assinatura de quem fez o levantamento da medicação, acompanhada pelo número do documento identificativo.

Mensalmente, é enviado ao Infarmed, o mapa de registos de medicamentos biológicos, constituindo mais um indicador afeto a este setor. Esta é uma imposição da tutela, de acordo com a Portaria 48/2016, e que tem implicações na comparticipação destes medicamentos nos hospitais. Assim é possível monitorizar as terapêuticas com estes medicamentos, controlar a adesão e a sua efetividade.

3.5.5. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais

3.5.5.1. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), contém como princípio ativo substâncias presentes nas tabelas I-A, II-C e IV (à exceção das benzodiazepinas) em anexo no Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro (10). Estes, estão sujeitos a um circuito especial de distribuição, devido não só ao seu potencial de abuso, mas também à sua utilização de forma ilícita (11).

Nos SFH do CHUCB, os MEP encontram-se armazenados no armazém 10 e no 20, estando guardados num armário metálico específico para o efeito, que possui dupla fechadura. Existe também *stock* nos serviços clínicos, que é previamente acordado entre os SFH e o SC, tendo por base os consumos. Na UCAD, Urgência Geral, Bloco Operatório e Urgência Pediátrica, os MEP encontram-se armazenados em gaveta própria do Pyxis, e nos restantes serviços encontram-se em cofres de dupla fechadura. Por vezes, os serviços solicitam pedidos de *stock* temporários, para dar resposta às necessidades provisórias dos doentes.

Todos os movimentos de MEPs têm de ser efetuados num livro de registos, o “Anexo X” e cada serviço tem o seu próprio livro de requisições (Ver Anexo 1). Quando se encontram na Pyxis, o “Anexo X” é substituído por listagens impressas do sistema semiautomático, conforme autorização do Infarmed (11).

A cedência destes medicamentos é então efetuada mediante a apresentação do “Anexo X”, que tem de estar devidamente preenchido pelos Enfermeiros e assinado pelo Diretor do serviço, ou legal substituto. Cada requisição, apenas pode conter uma substância ativa, sendo que pode ser registado os diferentes doentes a quem foi administrada.

Para se proceder à reposição dos MEP, um AO ou enfermeiro do SC, desloca-se ao setor do ambulatório, e o farmacêutico valida e assina a mesma. O original permanece nos SFH e o duplicado retorna ao serviço.

Como estagiária aprendi a preencher o “Anexo X” e no final efetuava a imputações dos MEP ao serviço, registando o número de consumo da mesma. No dia seguinte, conferia todas as requisições, confirmando o lote, o serviço requisitante e a quantidade fornecida.

Trimestralmente, é enviada uma lista ao Infarmed com todos os registos dos movimentos de MEPs.

Os farmacêuticos afetos ao setor do ambulatório, são também responsáveis por conferir semanalmente o *stock* de MEP, comparando-o com o mapa que é gerado pela aplicação SGICM. Quando era detetada uma não conformidade, auxiliava também na nova contagem, para despiste do erro.

Enquanto estagiária acompanhei as farmacêuticas tanto nas visitas semanais aos serviços para repor os *stocks* da Pyxis, como nas visitas mensais para proceder à contagem de MEP e verificar os prazos de validade. Os MEP com validade reduzida podem ser redirecionados para serviços onde o consumo do mesmo seja maior, evitando-se o desperdício. A monitorização deste controlo mensal também constitui um indicador de qualidade.

3.5.6. Medicamentos Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados são aqueles que derivam do plasma humano, sendo que a requisição, distribuição e administração dos mesmos, é regulada pelo Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro (12). A existência deste circuito especial de distribuição, serve de controlo às administrações do medicamento, para permitir detetar a presença de eventuais relações de causalidade entre estas, e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue (13).

Todos os atos inerentes a estes medicamentos são registos num impresso próprio, constituído por duas vias, a “via farmácia” e a “via serviço” (Ver Anexo 2). O médico que prescreve a medicação, tem de preencher o quadro A referente à sua identificação e do doente, e também o quadro B, que corresponde à requisição/justificação clínica. Posteriormente, um AO transporta o modelo até aos SFH, onde o farmacêutico fica responsável por validar a prescrição e efetuar o preenchimento do quadro C. Aqui é registado, o número de distribuição sequencial do hemoderivado, o nome do medicamento e a respetiva quantidade, o laboratório fornecedor, o lote e por último o “Certificado de Autorização de Utilização de Lote”, CAUL. Todas as embalagens dispensadas devem ser corretamente identificadas com etiqueta do doente. A “via farmácia” fica arquivada nos SFH, e a “via serviço” é enviada, juntamente com o medicamento hemoderivado, para o serviço requisitante. O enfermeiro responsável pela administração, preenche o quadro D, arquivando-a no processo clínico do doente. No final do tratamento, os medicamentos não administrados serão obrigatoriamente devolvidos aos SFH no prazo de 24 horas. No caso da dispensa do medicamento hemoderivado ser efetuada a um doente em regime de ambulatório, exemplo dos hemofílicos, tanto a “via farmácia” como a “via serviço” ficam arquivadas nos SF.

No final, tem de se proceder à imputação informática do hemoderivado ao doente, sendo que o número de consumo gerado tem de ser anotado na “via farmácia”. Como estagiária verifiquei todos os dias se os registos coincidiam, para despistar a ocorrência de erros.

Trimestralmente é necessário fechar o circuito dos hemoderivados. São escolhidas aleatoriamente 30 requisições, e o farmacêutico desloca-se aos serviços clínicos para verificar se os registos dos medicamentos administrados foram corretamente efetuados no quadro D da “via serviço”, e caso isso não se verifique, é feita a sensibilização dos profissionais do SC para a sua realização. Também existe um impresso próprio para registar, relativamente a este circuito, as conformidades, ou caso se aplique, a falta delas. É ainda feita, aleatoriamente, a seleção anual de uma amostra, de aproximadamente 5%, de todos os impressos de hemoderivados, para verificar a existência de conformidade com o arquivo do doente e posteriormente, é enviado o relatório ao Infarmed.

4. Setor de Farmacotecnia

Com o passar dos anos, são cada vez menos os medicamentos produzidos a nível hospitalar. Atualmente, no setor da Farmacotecnia dos SFH, as preparações que se fazem, destinam-se maioritariamente a doentes específicos, reembalagem de doses unitárias sólidas, preparações assépticas e preparações estéreis ou nutrição parenética. No entanto, a exigência em manter estas preparações farmacêuticas seguras e eficazes ainda hoje se mantém (1).

No CHUCB, existem dois farmacêuticos responsáveis pelo setor da Farmacotecnia e um TDT, que é responsável pela preparação de manipulados. Este setor, engloba três espaços físicos diferentes, a sala de preparação de formulações estéreis, o laboratório de farmacotecnia e a sala de reembalagem.

4.1. Preparação de formulações estéreis

4.1.1. Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos nos serviços farmacêuticos

Os citotóxicos que são administrados no CHUCB, são preparados na Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos (UCPC), que garante a segurança de quem manipula estes medicamentos (14).

A preparação de citotóxicos injetáveis ocorre numa câmara de fluxo de ar laminar vertical (ou classe II), tipo B, que garante a proteção do preparador, do produto e do ambiente. Possui ainda dois filtros HEPA, um que filtra o ar que é expulso para o exterior e outro que filtra o ar que entra na zona de trabalho.

Este sistema modular de salas limpas é constituído por uma pré-sala, onde o manipulador se equipa e realiza a higienização das mãos, sendo que a pressão na mesma deve ser superior a 1 mmH₂O, e por uma sala de preparação, onde ocorre a preparação do citotóxico, sendo neste caso a pressão inferior a 0 mmH₂O. A temperatura deve ser inferior a 25°C. Diariamente, após estabilização do sistema, deve ser feito o registo destas variáveis.

O procedimento de preparação de citotóxicos inicia-se com a prescrição eletrónica de um protocolo de quimioterapia. O doente é encaminhado para a enfermaria, onde irá ser administrada a quimioterapia, e o farmacêutico valida a prescrição após confirmação, por via telefone, do protocolo por parte do enfermeiro do Hospital de Dia. É importante confirmar, o peso e altura do doente, área de superfície corporal, idade, sexo e também o valor de creatinina sérica, uma vez que auxiliam no cálculo da dose a administrar.

Seguidamente é impresso um mapa em duplicado, com toda a informação identificativa do doente e onde se encontra toda a medicação que é necessária preparar, e também um rótulo. Enquanto estagiária, pude preparar a pré-medicação presente nos protocolos, que geralmente engloba medicamentos antieméticos, como o ondansetrom, e corticosteroides, como a dexametasona, entre outros (Ver Anexo 3). Todos os lotes, tanto de medicamentos como de dispositivos médicos utilizados terão de ser registados, assim como as transferências feitas entre armazéns.

Antes de iniciar a preparação, todos os medicamentos e material devem ser colocados no *transfer*, este apresenta duas portas, sendo que só pode ser aberta uma de cada vez, pois caso contrário a qualidade do ar no interior da sala limpa poderia ficar comprometida. Caso seja necessário comunicar com o farmacêutico que se encontra na sala limpa, utiliza-se a membrana de comunicação.

Enquanto estagiária, preparei uma suspensão de Bacilo Calmette-Guérin (BCG), utilizada na neoplasia maligna da bexiga, tendo o cuidado de me preparar adequadamente (15). Procedi à higienização das mãos, vesti o cobre-sapatos, a bata esterilizada, a touca, a máscara bico de pato P2 e as luvas.

Após manipulação dos produtos citotóxicos, auxiliei na identificação dos rótulos com pictogramas, consoante a agressividade tecidual dos mesmos (Figura 1).



Figura 1: Pictogramas em uso no CHUCB (citotóxico vesicante, irritante e neutro/não agressivo).

Seguidamente, coloca-se o produto em sacos individualizados, com um dos exemplares do mapa de prescrição, para auxiliar na identificação do doente, sendo transportados até ao Hospital de Dia por um AO dos SFH numa mala hermética, acompanhado de uma listagem onde já consta a hora de confirmação do protocolo, na qual o enfermeiro regista a hora da receção dos citotóxicos, uma vez que a medicação deve ser preparada e entregue num máximo de duas horas. Diariamente são registados os tempos de entrega, sendo que 97% das preparações devem ser entregues em menos de duas horas, constituindo esta monitorização um objetivo de

qualidade.

No final do dia, todos os medicamentos utilizados são imputados do *stock* do armazém de farmacotecnia, comparando o número de saídas com o número de caixas que foram abertas. Assim é possível aproveitar porções de citotóxicos para outros doentes, diminuindo o desperdício. É também arquivado diariamente um “registo de preparação de citotóxicos”.

Todos os protocolos de quimioterapia que passaram por este setor durante o meu período de estágio estão resumidos numa tabela em anexo.

Como não só os citotóxicos necessitam de precauções especiais durante a sua preparação, também é possível ocorrer na câmara de fluxo vertical, a manipulação de proteínas recombinantes e também medicamentos antivíricos. Observei então a manipulação de Alglucosidade Alfa, usada no tratamento da Doença de Pompe, doença genética caracterizada pela diminuição da capacidade de degradação de glicogénio pelos músculos, e também do Ganciclovir (16).

4.1.1.1. Normas em caso de acidentes envolvendo citotóxicos

Caso ocorra algum acidente envolvendo citotóxicos, existe um “estojo de acidentes”, que está presente na divisão onde se encontra a sala limpa de preparação de citotóxicos, no armazém central, na receção e dentro da sala limpa.

É composto por vestuário descartável (máscara de proteção respiratória (P3), luvas apropriadas para o manuseamento de citotóxicos, touca, protetores de sapatos e bata), utensílios descartáveis, como contentor rígido estanque próprio para cortantes, compressas absorventes, resguardos absorventes descartáveis, material de demarcação (fita adesiva grossa) e saco do lixo de plástico espesso de cor vermelha pá e pinça para recolha de vidros, solução de irrigação de NaCl 0,9% e detergente alcalino para remoção de resíduos citotóxicos. Também deve estar presente o formulário de ocorrência para se proceder ao registo de acidentes envolvendo citotóxicos (17).

4.1.2. Preparação de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica

A nutrição parentérica (NP) garante ao doente, com incapacidade para satisfazer as suas necessidades nutricionais por via oral, o aporte parcial ou total de todos os nutrientes essenciais (18). A preparação tanto das bolsas de NP como de outras misturas injetáveis estéreis decorre numa câmara de fluxo de ar laminar horizontal, que ao contrário da câmara de fluxo de ar laminar vertical, apenas protege o produto, devido à pressão positiva que é gerada. Uma outra diferença está relacionada com a pressão das salas, que neste caso é positiva para ambas as áreas, estando compreendida entre 1 e 2 mmH₂O na pré-sala e entre 3 e 4 mmH₂O na sala de preparação. A temperatura deve ser inferior a 25°C. Esta câmara dispõe também de um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de preparação, tornando-a numa zona limpa (19).

Para proceder à preparação da forma farmacêutica estéril, a prescrição eletrónica da mesma tem de ser validada por um farmacêutico. Uma vez que o módulo da NP do SGICM não é compatível com o módulo da prescrição eletrónica, o farmacêutico tem de realizar a sua transcrição. Em seguida, é feito o registo do peso e da altura do doente e via de administração. Como as bolsas são prescritas de acordo com protocolos, tem também de se fazer registo dos lotes dos componentes utilizados e calcular o ritmo de perfusão tendo por base o volume da bolsa e o nome do médico prescriptor. Neste momento, a câmara pode ser ligada, uma vez que esta tem de estar em funcionamento 30 minutos antes de iniciar qualquer preparação. Após introdução de todos os dados, é emitida uma ficha de preparação, onde são registadas todas as conformidades ou a falta delas, o tempo de preparação e a assinatura do operador responsável, sendo a mesma arquivada numa pasta no setor da farmacotecnia. Também é emitido um rótulo, onde consta informações como a identificação do doente, condições de conservação, data de validade, composição da bolsa, horas de preparação e assinatura do farmacêutico que valida (19)

A bolsa e os aditivos são colocados *no transfer* e o manipulador faz a lavagem e higienização das mãos na pré-sala e equipa-se adequadamente.

No CHUCB preparam-se quatro tipos de bolsas diferentes (Ver Anexo 4), trata-se de bolsas tricompartimentadas, pré-preparadas industrialmente, que apresentam na sua constituição soluções de glucose, aminoácidos e lípidos. Quando é necessário reconstituir ou aditivar as bolsas de NP, devem seguir-se as instruções do fabricante, uma vez que existem níveis máximos de aditivações.

No final da preparação o farmacêutico efetua o controlo de qualidade, avaliando características como o aspeto da bolsa (ausência de partículas, separação de fases ou precipitação) e a integridade física da mesma, sendo considerada conforme ou não conforme. A bolsa é armazenada numa capa de alumínio, sendo enviada para os serviços do hospital.

Quando a bolsa que foi preparada não é utilizada pelo doente, a mesma pode ser reaproveitada para outro doente. Os farmacêuticos ligam para os enfermeiros e questionam a existência das mesmas, e caso essas se encontrem em condições de estabilidade adequados, os rótulos são atualizados e a bolsa pode ser reaproveitada.

Enquanto estagiária deste setor, pude visualizar e preparar algumas bolsas, nomeadamente a bolsa do fabricante Nutriflex® (Ver Anexo 5).

4.1.3. Controlo microbiológico

O controlo microbiológico das preparações estéreis é efetuado através de vários testes, de periodicidade variável. É feito o controlo do ar passivo, das superfícies, das dedadas das luvas e ainda o controlo do produto, em colaboração com o Laboratório de Patologia Clínica.

O primeiro controlo, é efetuado semanalmente, com recurso a placas de gelose sangue, de modo a detetar crescimento microbiológico. São colocadas num determinado ponto da sala e numa zona de trabalho na câmara, sendo retiradas após 4 horas de exposição.

O controlo das superfícies da câmara de fluxo de ar vertical é efetuado semanalmente, mediante a passagem de duas zaragatoas em locais diferentes, uma no centro da superfície de trabalho, sendo este local obrigatório, uma vez que é uma zona que envolve grande fluxo de trabalho, e outra num local rotativo nas restantes superfícies. Mensalmente é ainda realizada o mesmo controlo, mas nas paredes da sala limpa.

O controlo das dedadas das luvas também é efetuado semanalmente, e consiste em colocar os dedos de ambas as mãos sobre cada uma das placas de gelose sangue.

Por último é realizado o controlo do produto. No caso da manipulação de NP, semanalmente, são enviadas para o laboratório amostras de 5 mL de uma bolsa de NP aleatória, em duas seringas. Já no caso dos citotóxicos, é feita uma simulação semanal, com 2,5 mL de cloreto de sódio 0,9% e com 2,5 mL de água própria para injetáveis, em duplicado. Os resultados obtidos são arquivados informaticamente (20).

4.2. Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis

A produção de medicamentos manipulados, permite ajustar a terapêutica dos doentes, sendo possível obter a dose e a forma farmacêutica certa, para o doente certo, uma vez que estas nem sempre se encontram disponíveis a nível industrial. No CHUCB, mais propriamente no laboratório de farmacotecnia, um TDT é responsável pela preparação de manipulados não estéreis, e neste espaço encontra-se todo o equipamento e utensílios para tal. O material encontra-se distribuído por dois armários, um destinado a preparações de uso interno, sinalizado a cor verde, e outro para preparação de uso externo, de cor vermelha. No CHUCB, a preparação de todos os manipulados não estéreis, é feita segundo as Boas Práticas definidas pela Portaria nº594/2004 (21).

O farmacêutico, antes da preparação do manipulado, valida a prescrição médica e posteriormente o TDT, com auxílio do sistema informático, realiza o levantamento dos lotes e da quantidade de matérias-primas necessárias para a preparação do manipulado, para permitir a rastreabilidade das mesmas, sendo em seguida emitida a ficha de preparação e o rótulo do medicamento, onde consta o nome do hospital, nome do médico prescriptor, nome do doente, composição e respetivas dosagens, os cuidados a ter durante a utilização/acondicionamento do manipulado e a validade do mesmo. Já na ficha de preparação consta informação relativa ao procedimento a realizar e quais os ensaios de verificação a efetuar no final da preparação, e ainda tem informação sobre quais as matérias-primas utilizadas, a validade, o lote e fornecedor das mesmas. A data de validade do manipulado também consta na ficha de preparação.

Após acondicionamento do manipulado, efetua-se controlo de qualidade do mesmo, que engloba vários ensaios de verificação como a observação das características do organolélicas (cor, cheiro, aspeto), quantidade preparada, conformidade com a monografia e controlo do pH. Para os manipulados cujo pH é desconhecido na monografia, regista-se informaticamente o pH obtido para cada preparação.

No final, o farmacêutico valida a preparação, avaliando a mesma como “conforme” ou “não-conforme”, e no caso de ser detetada uma não conformidade, a mesma deve ser registada informaticamente, sendo que o número de não conformidades detetadas por mês em comparação com o total de preparações efetuadas, constitui um indicador de qualidade.

Uma vez que o rótulo é impresso em duplicado, uma das cópias é anexada à ficha de preparação, que é arquivada numa pasta nos SF, e a outra acompanha a embalagem de acondicionamento. Existem também pictogramas, representativos do grau de toxicidade (cor verde, quando representa toxicidade reduzida, vermelho para toxicidade elevada e amarelo para toxicidade intermédia), que podem ser associados aos rótulos dos manipulados que são destinados a determinados serviços clínicos, mas não aos que são destinados ao ambulatório, uma vez que os mesmos poderiam comprometer a adesão por parte do doente.

Durante o período de estágio, tive a possibilidade de observar a preparação de um manipulado, o xarope de hidrato de cloral a 10%, e tal como manipulador, equipei-me com protetores para os pés, bata, touca, máscara e luvas, evitando assim eventuais contaminações das preparações (22).

4.3. Controlo de *stock* no Setor de Farmacotecnia

Os produtos farmacêuticos utilizados no setor da Farmacotecnia, encontram-se armazenados tanto no armazém central da farmácia (armazém 10), como no armazém da farmacotecnia (armazém 13).

O *stock* físico é verificado semanalmente, e enquanto estagiária tive oportunidade de colaborar nesta tarefa, comparando o *stock* existente com aquele presente na lista que é gerada informaticamente. Esta contagem para além de aumentar o controlo sobre os *stocks* existentes, também permite diminuir alguns erros, nomeadamente, ao nível das transferências entre armazém e também nas imputações, podendo ser corrigidos atempadamente. Caso exista alguma não conformidade durante a contagem de *stocks*, o farmacêutico deve fazer o registo da mesma informaticamente, sendo um indicador de qualidade, a deteção das mesmas face ao número total de contagens.

4.4. Reembalagem de medicamentos orais sólidos

No CHUCB realiza-se a reembalagem de medicamentos orais sólidos, com destino à distribuição em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. Com este sistema, é possível ter à disposição medicamentos na dose prescrita, que não se encontram comercializados pela indústria, ou nas quantidades inferiores às que se encontram acondicionadas em frascos multidose. No caso dos medicamentos que necessitam de ser fracionados, deve garantir-se que o processo não altera as características do medicamento.

É na sala de reembalagem dos SFH que podemos encontrar a máquina automática de reembalagem, FDS, que é exclusiva para comprimidos e cápsulas, e a Máquina Semi-Automática de Reembalagem (MSAR), usada para fotossensíveis ou citotóxicos. O espaço encontra-se ainda

subdividido em 3 áreas, fracionamento e desblisteramento, reembalados não conferidos e reembalados conferidos (23) .

O manuseamento dos equipamentos é da responsabilidade de um farmacêutico ou TDT com formação e experiência adequadas, que deve estar devidamente equipado com bata limpa, touca, luvas e máscara. Previamente ao carregamento da FDS é necessário fazer o registo informático de algumas informações, nomeadamente, Denominação Comum Internacional (DCI), dosagem, número do lote e laboratório fornecedor, sendo que a validade de 6 meses é atribuída automaticamente, ou inferior no caso do prazo de validade ser inferior a 6 meses. Estas informações fazem parte do lote de cada embalagem individual, que posteriormente têm de ser impressas e validades pelo farmacêutico.

Enquanto estagiária pude auxiliar nesta tarefa de validação, conferindo diariamente todos os medicamentos que eram carregados na FDS e os que eram reembalados pela FDS e pela MSAR. Era recortada parte da embalagem original do medicamento onde consta toda a informação sobre o mesmo e um exemplar da manga, sendo que após assinatura do farmacêutico, era arquivado numa pasta que se encontra na sala de reembalagem. No caso de se detetar alguma não conformidade, a mesma terá de ser registada num impresso próprio, fazendo parte do controlo de qualidade. Para além disso, também a monitorização de não conformidades, nos dados inseridos aquando do carregamento da FDS ou das informações nas mangas, bem como monitorizar as diferenças entre o *stock* informático e o *stock* real na FDS, fazem parte dos indicadores de qualidade da reembalagem.

4.5. Preparação de Água Purificada nos Serviços Farmacêuticos

A água proveniente da rede é submetida a operações de purificação, para que os contaminantes que possa conter sejam removidos, sendo assim apropriada para utilização farmacêutica. A água purificada, pode utilizar-se na preparação de manipulados, em certos equipamentos/dispositivos médico e também para ser distribuída pelos restantes serviços do hospital (23).

No laboratório de farmacotecnia existe um purificador, o “Micromeg, Instant Purified Water, Elga”. Para evitar que a água seja armazenada por períodos superiores a 24 horas, deve apenas produzir-se diariamente a quantidade que for necessária.

Sempre que for necessário produzir água purificada, tanto a bateria como a condutividade da água devem ser verificadas, apresentando ambos os indicadores a cor verde. O controlo microbiológico da água é realizado anualmente.

5. Setor de Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos (EC) são estudos conduzidos no ser humano, destinados a descobrir ou verificar os efeitos de medicamentos experimentais (24).

Os farmacêuticos do CHUCB afetos a este setor, desempenham um papel em tempo parcial. Participam nas reuniões desenvolvidas ao longo do estudo, gerem toda a medicação

experimental, mantém a formação ao nível da investigação clínica atualizada, entre outras atividades. Para dar apoio a este setor, os SFH dispõem de um gabinete, onde decorre o atendimento dos participantes. Este está equipado com três armários devidamente identificados, num deles podemos encontrar a documentação relativa a EC em curso, no outro a medicação devolvida pelos participantes que aguarda recolha do promotor para sua contabilização e posterior destruição e por último, um onde se encontra toda a documentação dos EC encerrados. Caso seja necessário refrigerar os medicamentos, neste gabinete existe também um frigorífico. No armazém central, existe um armário, fechado e de acesso restrito, onde se encontra a medicação dos EC, com sistema de controlo de temperatura.

O processo de ensaios clínicos, inicia-se com uma reunião com o promotor, onde se obtém o conhecimento do protocolo e dos procedimentos associados ao EC. Em seguida, é gerada toda a documentação necessária para a realização do ensaio, nomeadamente, o resumo do ensaio clínico, onde são registadas as informações gerais do EC, e o inventário de medicação de ensaio, que contem os registos relativos à identificação e movimentação da medicação de EC.

Um farmacêutico afeto ao setor, realiza a receção da medicação experimental, avaliando as condições de armazenamento ao longo do transporte, através do *data logger*, que monitoriza as variações de temperatura. No final, a medicação é armazenada segundo as condições estabelecidas pelo fabricante.

Mediante uma prescrição médica, o farmacêutico efetua a dispensa da medicação, fazendo o registo da mesma nos formulários existentes para o efeito. Nesta fase o farmacêutico fica responsável por prestar não só informação verbal, mas também escrita, sob a forma de etiquetas personalizadas e folhetos informativos. Para além disso, deve lembrar o participante, que na próxima visita à farmácia deve trazer as embalagens vazias e medicação sobrança. Deste modo, é possível avaliar a adesão à terapêutica, garantido também a segurança do participante.

A documentação relativa ao EC, fica arquivada nos SFH durante um período de 15 anos (25).

6. Farmácia Clínica, Farmacovigilância e Farmacocinética

De forma a contribuir para uma correta utilização do medicamento, é extremamente importante, ao nível da farmácia hospitalar, o desenvolvimento de cada uma destas funções (1).

6.1. Farmácia clínica e acompanhamento da visita clínica

A Farmácia Clínica é um conceito que envolve uma intervenção farmacêutica cada vez mais focada no doente, ou seja, na dispensa dos melhores cuidados de saúde com o menor risco associado. Para isso o farmacêutico hospitalar tem de integrar equipas multidisciplinares, acompanhando diretamente o doente nos serviços e prestando apoio contínuo aos restantes profissionais (1). No CHUCB, os farmacêuticos integram estas equipas, realizando semanalmente visitas aos serviços.

Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar as visitas clínicas ao serviço de Medicina 2, Cirurgia 2, Gastrenterologia e UCI, no entanto no serviço de UVAC obtive conhecimento de que as visitas se realizam de forma diferente, uma vez que são feitas reuniões clínicas.

O farmacêutico ao ter acesso ao perfil farmacoterapêutico do doente, pode esclarecer os outros profissionais de saúde sobre a terapêutica do doente, como por exemplo nos casos em que é solicitado se a via de administração poderá ser alterada e pode mesmo fazer questões, como no caso em que se detetam algumas incoerências, uma duplicação terapêutica por exemplo. Posto isto, é cada vez mais importante a presença do farmacêutico nestas equipas, onde se prova mais uma vez o nosso valor enquanto profissionais do medicamento.

Todas as intervenções por parte dos farmacêuticos no CHUCB, tanto aquelas realizadas ao longo das visitas, como por chamada telefónica são registadas desde 2010, numa base de dados. Para além disso, também existe a base das informações, uma vez que os farmacêuticos são, frequentemente, solicitados para esclarecer dúvidas por parte dos outros profissionais de saúde. Assim podemos fazer o registo dessas informações/questões, como acontece no caso de uma RAM, o que posteriormente nos irá minimizar o tempo de resposta para questões futuras de carácter semelhante, pois não será necessário procurar pela informação noutras fontes.

6.2. Farmacocinética

A farmacocinética clínica avalia a concentração do fármaco no organismo ao longo do tempo, determinando a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração adequada no local de ação (1). Através da medição dos níveis séricos do fármaco em vale é possível uma individualização da dose correta a administrar, sem que exista perigo tanto de sobredosagem como subdosagem, como acontece no caso de medicamentos de janela terapêutica estreita, obtendo-se assim uma eficácia terapêutica máxima com o mínimo de efeitos secundários. A medição dos níveis séricos é realizada no laboratório do hospital e os resultados dessas análises são interpretados pelo farmacêutico.

Nos SFH do CHUCB são monitorizados três antibióticos, a Vancomicina, a Gentamicina e a Amicacina. Quando há um pedido de monitorização tanto por parte do médico, ou quando este é sugerido pelo farmacêutico, este último, recorre a um programa informático, o *Abbott Based Pharmacokinetic System* (PKS), que auxilia na determinação de parâmetros individuais do doente, efetuando-se posteriormente a proposta de um novo regime posológico caso seja necessário e também a hora da colheita subsequente.

Sempre que seja efetuada uma monitorização, deve ser preenchido um Excel onde constam os indicadores de farmacocinética, para se avaliar o número de monitorizações efetuadas. Para além disso, deve ser também preenchido um impresso, “Farmacocinética Clínica - monitorização sérica de fármacos”, que será também enviado para o médico, com a informação da monitorização efetuada.

6.3. Farmacovigilância ativa

Consiste num conjunto de atividade que visa detetar, registar e avaliar reações adversas, com objetivo de determinar a incidência, gravidade enexo de causalidade com os medicamentos (4,26). No fundo, melhora a qualidade e segurança dos medicamentos.

As medidas de monitorização, não são implementadas em todos os fármacos, sendo mais adequada para aqueles que apresentam efeitos adversos graves, ou porque ainda existe pouca informação, tratando-se de fármacos sujeitos a monitorização adicional, identificados com triângulo preto invertido, e também para aqueles que são introduzidos de novo no Guia Farmacoterapêutico da Instituição.

No Setor do Ambulatório, é feita a monitorização para o Osimertinib, Afatinib, Vismodegib, Teriflunomida, Talidomida e Sirolimus. Sendo que cada um destes possui uma ficha de Farmacovigilância ativa, que é preenchida pelo farmacêutico quando o doente vem levantar a medicação. O número de fármacos incluídos na Farmacovigilância ativa assim como, o número de doentes sujeitos a este tipo de intervenção, constituem indicadores de qualidade do serviço.

7. Reconciliação terapêutica

A reconciliação terapêutica é considerada uma prática importante na promoção da segurança do doente, particularmente, na prevenção dos erros de medicação. Uma vez que nos deparamos com uma população cada vez mais idosa, maioritariamente polimedcada, é crucial o conhecimento de toda a medicação de cada doente, para que a sua segurança esteja assegurada (27-29).

No CHUCB esta prática de reconciliação terapêutica, tem vindo a ser implementada com recurso a um cartão de medicação, que é elaborado pelo médico no momento da consulta/alta. Este cartão, contém todos os dados relativos à identificação do doente e o historial de toda a sua medicação. Assim é possível detetar e corrigir discrepâncias entre a medicação pré-hospitalar, aquela que é prescrita durante admissão ao serviço hospitalar e a prescrita no momento da alta, educando ao mesmo tempo o doente sobre a sua terapêutica, nomeadamente, explicando qual a sua indicação, como deve ser tomada e eventuais efeitos adversos que podem surgir.

Este projeto, que tem vindo a ser desenvolvido em parceria com a *Glintt*, ainda apresenta algumas limitações, uma vez que a atualização desses cartões só pode ser feita dentro do hospital, uma vez que nas outras instituições de saúde o programa informático de reconciliação terapêutica não se encontra disponível, sendo assim, no futuro, pretende-se um alargamento para novos mercados de saúde.

8. Sinalética de segurança para os medicamentos

Os SFH do CHUCB, no âmbito da gestão do risco do medicamento, dispõem de um conjunto de sinalética, para auxiliar na minimização dos erros associados ao circuito do medicamento (30). Durante a minha passagem pelos diferentes setores, pude identificar estas ferramentas.

Para garantir uma utilização segura dos medicamentos, no CHUCB, os medicamentos fotossensíveis, têm de ser protegidos da luz com um revestimento individual de papel de alumínio, sendo também identificados com rótulos de cor; os medicamentos potencialmente perigosos, que apresentam elevado risco para o doente, são sinalizados com o pictograma representado na figura 2, como é o caso de eletrólitos e de algumas soluções concentradas, exemplo do cloreto de potássio e glucose a 20 e 30%; os medicamentos com embalagens idênticas, quando armazenados na mesma gaveta, lado a lado na mesma prateleira ou se estiverem próximos, são sinalizados com o símbolo da figura 2: b).

Os medicamentos que estejam disponíveis em dosagens diferentes e armazenados na mesma gaveta, para que sejam corretamente identificados, utiliza-se uma sinalética do tipo semáforo, no qual a cor vermelha corresponde à dosagem mais elevada, a cor amarela à dosagem intermédia e a cor verde à dosagem mais baixa, figura 2: c).

Por último, os medicamentos que possuem escrita ou fonética semelhante, denominados medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*), são identificados no local de armazenamento, com alteração do grafismo, pela inserção de letras maiúsculas e sublinhado, nas letras que lhes são distintas, exemplo da CIPROfloxacina e LEVOfloxacina.

É de extrema importância realçar, que o cuidado por parte dos SFH na aplicação destas ferramentas, contribui para uma melhor conservação e segurança dos medicamentos, o que posteriormente garante o sucesso da terapêutica.

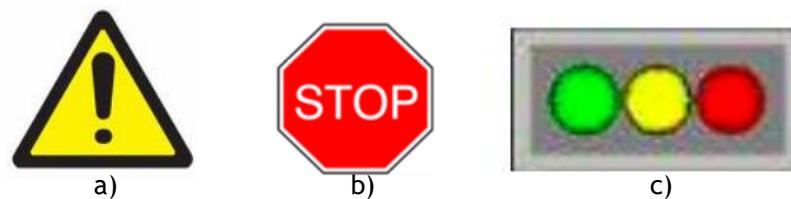


Figura 2: a) potencialmente inapropriados; b) embalagens idênticas; c) dosagens diferentes.

9. Conclusão

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar, permitiu-me consciencializar qual o papel do farmacêutico em cada uma das áreas deste setor.

Graças à excelência, qualidade e rigor de todos os profissionais afetos aos SFH do CHUCB, que se demonstraram sempre atenciosos e disponíveis para esclarecimento de dúvidas, consegui adquirir novos conhecimentos, contactar com terapêuticas de uso exclusivo hospitalar e perceber a importância do envolvimento do farmacêutico em equipas multidisciplinares.

Neste sentido, o farmacêutico destaca-se como o principal responsável de todo o circuito do medicamento, centralizando-se, em conjunto com os restantes profissionais de saúde, no bem-estar do doente.

Por tudo o apreendido durante estas 8 semanas de estágio, só me resta agradecer a toda a equipa dos SFH do CHUCB por terem contribuído para a minha evolução enquanto pessoa e futura farmacêutica.

10. Bibliografia

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, "Manual da Farmácia Hospitalar", Ministério da Saúde. 1ª edição. 2005;
2. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Interno: Aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos". 2010;
3. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Interno: Conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos entrados nos Serviços Farmacêuticos". 2014;
4. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, "Boas Práticas em Farmácia Hospitalar", Ordem dos Farmacêuticos. 1999.
5. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Operativo: Armazenamento e Distribuição - actividades desenvolvidas". 2010;
6. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Interno: Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos". 2015;
7. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Interno: Dispensa de medicamentos em ambulatório". 2017;
8. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Interno: Dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal, em ambulatório hospitalar". 2017;
9. Ministério da Saúde, "Portaria 48/2016, de 22 de Março", Diário da República, 1ª série, 2016. [Internet]. [cited 2018 Oct 2]. Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/73934158/details/maximized>;
10. Ministério da Justiça, "Decreto-Lei 15/93, de 22 de Janeiro", Diário da República, série I-A, [cited 2018 Oct 2]. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/585178/details/maximized>;
11. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Interno: Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos". 2014;
12. Infarmed, "Despacho conjunto nº1051/2000, de 14 de setembro" [Internet] [cited 2018 Sep 22]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pf;
13. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Interno: Circuito de medicamentos hemoderivados". 2016;
14. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento Operativo - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos". 2014;
15. Santos JC, Rolim N, Rodrigues T, Lopes F, Mota RL, Covita A, et al. Terapêutica intravesical com bacilo de Calmette-Guérin no tratamento do carcinoma da bexiga / o que sabemos até agora. Acta Urológica Port [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2341402214500547>;
16. Homepage | Doença de Pompe [Internet]. [cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.doencadepompe.pt/pt-pt>;
17. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimento operativo: Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos". 2014;9-10;

18. ALIMENTAÇÃO PARENTÉRICA Monografia [Internet]. 2008 [cited 2018 Sep 24]. Available from: [https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1279/1/Nuno Pignatelli-Nutricao parenterica.pdf](https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1279/1/Nuno_Pignatelli-Nutricao_parenterica.pdf)
19. Centro Hospitalar Cova da Beira: “Normas para a preparação e controlo de qualidade de formulas farmaceuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos.” 2017;
20. Centro Hospitaçar Cova da Beira: “ Procedimento Operativo: Normas para a preparação e controlo de qualidade de formulas farmaceuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos.” 2017;
21. Ministério da Saúde, "Portaria nº594/2004, de 2 de junho" , Diário da República, 1ª série-B, 2004 [Internet] [cited 2018 Sep 24] Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/261875/details/maximized>
22. Centro Hospitalar Cova da Beira, “Procedimento operativo: Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis”. 2015.
23. Centro Hospitalar Cova da Beira, "Procedimentos Operativos: Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos". 2017;
24. Assembleia da República, "Lei nº 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica", Diário da República, 1A série - Nº 75, 2014 [Internet] [cited 2018 Sep 24] Available from: <https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>
25. Centro Hospitalar Cova da Beira, “Procedimento Interno: Processo de Ensaios Clínicos”. 2017;
26. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema Português de farmacovigilância. Acta Med Port. 2012 [Internet] [cited 2018 Sep 18] Available from: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/67/55>;
27. Notícias [Internet]. [cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.poci-competite2020.pt/noticias/detalhe/Proj-17655-MedOn>
28. Serviços Farmacêuticos do CHCBeira implementam projeto de reconciliação terapêutica [Internet]. [cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://justnews.pt/noticias/servios-farmacuticos-do-chcbeira-implementam-projeto-de-reconcilio-terapeutica#.W6lXsC1Or-Z>
29. Reconciliação Terapêutica - APASD [Internet]. [cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://apasd.ufp.pt/2017/12/20/reconciliacao-terapeutica/>
30. Centro Hospitalar Cova da Beira, “Procedimento Interno: Normas e Sinalética de Segurança Para Medicamentos”. 2016.

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A profissão farmacêutica data de 1449, altura em que os farmacêuticos ainda eram conhecidos como boticários e tem vindo a evoluir até aos dias de hoje. Deixando de se centrar tanto no medicamento, para se centrar no cidadão.

São cada vez mais as atividades exercidas pelo farmacêutico comunitário e devido à sua posição privilegiada, garante acessibilidade ao medicamento e igualdade na prestação de cuidados de saúde a todos os cidadãos.

Uma vez que em muitas zonas do país a farmácia é o único espaço de saúde, o farmacêutico, perante os escassos recursos disponíveis, desempenha um papel de maior ênfase ao nível do aconselhamento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Em pequenas situações que não necessitam de cuidados especiais, com esta prática, o farmacêutico zela pelo bem-estar da população de localidades mais isoladas, evitando deslocações desnecessárias e muitas vezes não acessíveis a todos os habitantes (1).

Com este relatório, pretendo descrever todas as atividades realizadas na Farmácia Moderna, realçando não só a vertente do funcionamento da farmácia, mas também descrevendo toda a experiência por mim efetuada, durante o período de 19 de março a 1 de junho de 2018.

2. Grupo Holon

O Grupo Holon é constituído por uma rede nacional de farmácias, que partilham a mesma marca, imagem e os mesmos objetivos. É privilegiado que o atendimento a cada utente, seja competente, especializado e personalizado. Para além disso, dispõem de um portefólio de serviços que contribuem para o bem-estar da comunidade, assim como de produtos de saúde de marca própria.

A farmácia onde decorreu o meu estágio, a Farmácia Moderna, é uma das 393 farmácias portuguesas que integra o Grupo Holon (2).

3. Caracterização geral da Farmácia Moderna

3.1. Localização e espaço exterior

A Farmácia Moderna situa-se na Rua Comendador Oliveira Batista, em Castro Daire. Exteriormente, tem um aspeto característico e profissional, apresentando o símbolo “cruz verde” e a placa exterior com o nome da farmácia, tornando-a facilmente visível e identificável para os utentes. A acessibilidade a crianças, adultos e a cidadãos portadores de deficiência é

garantida, cumprindo com o disposto no artigo 10º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto (3).

No exterior encontra-se também referido o nome da diretora técnica, assim como um monitor, onde passam informações relativas ao horário de funcionamento e identificação da farmácia do município que se encontra em regime permanente de serviço (4).

Por último, existe uma montra envidraçada, que está sempre decorada com informações sobre algum produto, tornando-a num espaço ainda mais atrativo para os utentes.

3.2. Instalações

A farmácia dispõe de sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado, estando de acordo com o estabelecido no ponto 2 do artigo 2º da Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho (5).

O ambiente da farmácia deve ser calmo e profissional, de maneira a criar condições para a comunicação com os utentes. Para tal, na zona de atendimento, estão disponíveis quatro balcões, dispostos de maneira a permitir a privacidade do utente, assim como a interação com o mesmo. Existe ainda uma sala de espera com cadeiras para os utentes e ao lado encontra-se também um equipamento que realiza medições de peso, altura e pressão arterial. Nesta zona, que está equipada com inúmeras prateleiras, podemos encontrar produtos de venda livre, estando distribuídos consoante a finalidade a que se destinam. Atrás dos balcões existem umas gavetas, onde se encontram armazenados produtos com elevada rotatividade, exemplo de alguns descongestionantes nasais, antitússicos, anti-inflamatórios, antidislipídicos, entre outros.

O gabinete de atendimento personalizado é diretamente acessível aos utentes. É utilizado para a determinação de certos parâmetros bioquímicos, como a glicémia, colesterol total e triglicéridos, estando também devidamente equipado com material de primeiros socorros e de apoio à administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV). É neste gabinete que também ocorrem outros serviços farmacêuticos, como as consultas de nutrição e dietética. A existência deste espaço, permite que o diálogo com o utente seja mais privado e confidencial, ao mesmo tempo que proporciona a máxima comodidade.

A área de armazenamento, que é de acesso exclusivo por parte dos recursos humanos da farmácia, é constituída por um armário com gavetas deslizantes, onde se encontram medicamentos de marca, medicamentos genéricos, medicamentos de uso veterinário, produtos ginecológicos e produtos para diabéticos. Destacar que estes armários possuem uma arquitetura que permite acondicionar vários tipos de formas farmacêuticas. A organização das gavetas é feita por ordem alfabética e por ordem crescente de dosagem. No caso dos medicamentos genéricos é ainda considerado, aquando da sua organização, a preferência entre laboratórios. Junto a este armário existem também umas gavetas onde se colocam os produtos que foram reservados para um determinado utente e uma estante, onde se colocam os produtos a devolver

por estar a terminar o prazo de validade. Já relativamente ao acondicionamento das formas farmacêuticas termolábeis, a farmácia dispõe de um frigorífico, com controlo de temperatura. No piso inferior, existe um espaço onde está localizado outro armário deslizante, no qual se armazenam os medicamentos e produtos que são adquiridos em grande número. É também neste piso que está o laboratório da farmácia, onde atualmente, só se realizam reconstituições extemporâneas de medicamentos. Apesar disso, o laboratório tem uma boa iluminação, é ventilado e existe também um exaustor e um lavatório (6).

Por último, encontra-se também equipado com a bibliografia necessária à preparação de medicamentos, a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico.

4. Horário de funcionamento

O horário de funcionamento da Farmácia Moderna é das 9h ao 12:30h e das 14:30h às 19h, de segunda à sexta-feira. De 3 em 3 semanas, a farmácia mantém-se em funcionamento, ininterruptamente, durante uma semana (7,8).

5. Recursos Humanos

A Farmácia Moderna é constituída por uma equipa de oito profissionais, nomeadamente, a diretora técnica, a Dr.^a Ana Xavier; a farmacêutica substituta, a Dr.^a Filomena Amaral; pelos TDT Miguel Ramos, Joaquim Silva e José Carlos Pinto; por uma Técnica Auxiliar de Farmácia (TAF), a Carla Neves; por um administrativo, o Engenheiro Rui Faria, e pela Dona Fátima, responsável pela manutenção das condições de higiene, estando assim de acordo com o citado no artigo 23º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, e também com o artigo 24º do Decreto-Lei nº 307/2007, alterado pela Lei nº16/2013, de 8 de fevereiro (9,10).

O trabalho conjunto de todos estes profissionais para além de permitir uma boa gestão, garante também a excelência em todos os serviços prestados na farmácia. Durante o meu estágio, todos apresentaram um papel crucial, ao nível da transmissão de conhecimentos inerentes à profissão farmacêutica.

6. Sistema Informático

O sistema informático utilizado pela Farmácia Moderna é o *Winphar*. Este sistema está ajustado à realidade do dia-a-dia das farmácias, sendo uma ferramenta fundamental para garantir uma gestão adequada da mesma. Para isto conta com uma análise detalhada de vendas, *stocks*, compras, informação fiscal e financeira e por último, com uma equipa de suporte, sempre disponível (11).

Para utilizar o sistema informático, é necessário a introdução de um código, sendo que existe um para cada membro da equipa da farmácia, permitindo rastrear as atividades de cada utilizador. Dentro destas atividades destaco, a receção de encomendas, consulta de vendas por

utilizador, gerir *stocks* mínimos e máximos e criar propostas de encomendas diárias com base nos mesmos, criar fichas personalizadas do utente, controlo de prazos de validade, gerir notas de devolução, entre outras.

Relativamente às vendas ao balcão, com o *Winphar* é possível ter acesso a variadas informações científicas relativas aos medicamentos, nomeadamente, posologia, classe farmacêutica, condição especial que possa estar associada, *stocks*, prazos de validade, entidade de comparticipação e alertas, tanto na presença de interações farmacológicas, como para sugerir produtos complementares.

Por último, referir a importância da maioria das tarefas serem realizadas informaticamente, o que as torna mais rápidas e seguras. Sendo o *Winphar* bastante intuitivo, a prática farmacêutica a este nível torna-se muito mais facilitada, permitindo que a maioria do tempo dispensado pelo farmacêutico seja centrado no aconselhamento ao utente.

7. Gestão, Aprovisionamento e Armazenamento

As atividades de *back-office*, apesar de pouco visíveis para os clientes da farmácia, fazem parte do dia-a-dia do farmacêutico comunitário. Sendo a farmácia comunitária um espaço de saúde, também é ao mesmo tempo uma entidade comercial, que deve ser financeiramente sustentável, o que implica uma boa gestão (12).

Na fase inicial do meu estágio fui-me apercebendo do quão importante são estas atividades, uma vez que garantem que temos sempre disponível o produto e/ou serviço que o cliente solicita, ao melhor preço e nas melhores condições. Para tal é necessário fazer uma boa gestão do *stock* existente na farmácia, perceber quais são os produtos mais procurados e observar o que já não tem rotação, e é também importante estabelecer margens de lucro e controlar prazos de validade. Assim, se tudo for devidamente organizado, levará à fidelização do cliente, trazendo vantagens à farmácia.

Quando falamos em *back-office*, falamos também do armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde que davam entrada na farmácia diariamente. Para mim, enquanto estagiária, realço a importância desta atividade, pois permitiu-me conhecer e associar as marcas comerciais dos medicamentos aos princípios ativos, assim como as formas farmacêuticas e doses disponíveis.

7.1 Escolha de Fornecedores e Encomendas

As farmácias podem adquirir medicamentos e outros produtos de duas formas, diretamente aos laboratórios da Indústria Farmacêutica ou através de distribuidores grossistas, desde que ambos possuam autorização para esse exercício junto do Infarmed.

Para garantir *stock* a Farmácia Moderna trabalha, principalmente, com dois fornecedores, a OCP Portugal e a Empifarma + Magium Farma para os quais são feitas, respetivamente, três e duas encomendas diárias. Para além destes, a farmácia trabalha pontualmente com outros fornecedores. A vantagem de trabalhar com mais do que um fornecedor, relaciona-se com a

obtenção de melhores condições, nomeadamente, melhores condições de pagamento, preços mais baixos, bonificações e por último garante um acesso mais facilitado a produtos esgotados ou rateados.

Recorrendo ao sistema informático *Winphar*, são efetuados de manhã e ao final da tarde, os pedidos das encomendas diárias. Com base nos *stocks* mínimos e máximos para cada produto, previamente definidos, o sistema gera automaticamente uma proposta de encomenda. De seguida, um farmacêutico ou um técnico de diagnóstico e terapêutica analisam a proposta, podendo alterar quantidades do produto a encomendar consoante o histórico de vendas, e ainda verificam se existem descontos ou melhores condições com outros fornecedores. No final, a encomenda é enviada diretamente através do *Winphar*.

Durante o meu estágio, constatei que nem sempre os produtos ou medicamentos pedidos pelos utentes, se encontravam disponíveis na farmácia. Neste caso teria de ser feita uma encomenda pontual, que implica uma comunicação via telefone com o respetivo fornecedor ou uma encomenda instantânea, recorrendo ao gadget da OCP, sendo entregues no horário de entrega mais próximo, juntamente com as encomendas diárias. Posteriormente a estes tipos de encomenda, tem de ser feita uma reserva do produto em nome do utente, aparecendo um alerta no painel do *Winphar* durante a sua receção.

As encomendas que são feitas diretamente aos laboratórios, são maioritariamente encomendas de grandes quantidades de produtos, de maneira a permitir as melhores condições de compra, no entanto apresentam a desvantagem de ter um aprovisionamento mais moroso.

Existe ainda uma outra alternativa para adquirir medicamentos, a “Via Verde do Medicamento”. Esta consiste num protocolo desenvolvido pelo Infarmed em colaboração com as associações profissionais do setor do medicamento e tem como objetivo melhorar o acesso a certos medicamentos. Quando a farmácia não possui *stock* do medicamento pretendido, esta via de aquisição excecional é ativada com base numa receita médica válida e o distribuidor fica responsável por satisfazer o pedido com o *stock* reservado para este fim, que é atribuído pelo titular de autorização de introdução no mercado do medicamento.

Enquanto estagiária, pude observar como é feito o pedido dos medicamentos inseridos neste projeto. Quando no ato do atendimento não existe *stock* na farmácia de algum medicamento inserido neste projeto, aparece uma mensagem no painel do *Winphar*, a informar que o produto faz parte do programa via verde do medicamento, e questiona se queremos efetuar uma encomenda do mesmo. De seguida tem de ser inserido o número da receita, as quantidades do produto e qual o fornecedor, sendo apenas apresentados os que estão configurados para usar a via verde.

Durante o meu período de estágio, observei e efetuei o pedido de alguns medicamentos inseridos no programa via verde do medicamento, como é exemplo do Symbicort® 160/4,5 µg, Spiriva® 18 µg, Pradaxa® 110 mg, Eliquis® 2,5 mg, entre outros (ver Anexo 6).

7.2 Receção de Encomendas

As encomendas com os medicamentos e produtos de saúde chegam à farmácia devidamente acondicionadas em contentores específicos, em caixas de cartão ou em contentores térmicos. Cada encomenda vem acompanhada com a respetiva fatura, em duplicado. Nestas aparecem informações relativas à identificação do fornecedor e da farmácia, número da fatura, descrição de cada produto e respetivo Código Nacional Português (CNP), quantidades pedidas e quantidades aviadas, preço de venda ao público (PVP), preço de venda à farmácia (PVF), imposto sobre o valor acrescentado (IVA), entre outras.

Quando existem encomendas com MEPs e com benzodiazepinas, para além da fatura, há também duas guias de requisição destas substâncias, as quais devem ser devidamente assinadas e carimbadas pelo diretor técnico ou farmacêutico responsável, fazendo ainda referência ao respetivo número de inscrição na Ordem dos Farmacêuticos.

Para dar início à receção das encomendas, organizava os contentores de acordo com a fatura correspondente, dando especial atenção aos produtos termolábeis, pois teriam de ser rececionados em primeiro lugar, uma vez que as condições de armazenamento são mais restritas. Recorrendo ao *Winphar*, no separador “receção de encomendas”, selecionava a referência numérica da respetiva fatura e em seguida procedia à leitura ótica ou manual, de cada produto. Era também durante esta fase que verificava o estado de conservação dos produtos e corrigia, caso fosse necessário, o prazo de validade e o preço impresso na cartonagem (PIC). A verificação dos prazos de validade durante este processo é de extrema importância, para que fique sempre registado informaticamente o prazo de validade mais curto, de forma a facilitar uma boa gestão das validades dos produtos existentes. Já em relação à verificação dos PIC, caso o mesmo não coincidisse com o PVP registado informaticamente, verificava os PIC dos produtos em *stock*, e no caso de os PICs diferirem, não se atualizava o PVP, identificando-se apenas os produtos com novo preço com uma etiqueta.

No final, quando todos os produtos estavam introduzidos, verificava se o total de embalagens introduzidas correspondia com o que estava na fatura e corrigia, caso fosse necessário e consoante existisse descontos ou bonificações, o PVF de cada produto. Também nesta fase conferia se o total faturado correspondia com o indicado na fatura. Posteriormente finalizava a receção da encomenda, rubricava o original da fatura e arquivava. Os produtos que vinham na fatura com quantidade aviada igual a zero, por estarem esgotados por exemplo, teriam de ser transferidos para outros armazenistas de forma a satisfazer as necessidades de *stock* da farmácia.

Estas tarefas de receção e verificação de encomendas fizeram parte do meu dia-a-dia durante o estágio, tendo contribuído para me familiarizar com os produtos disponíveis, assim como com a sua respetiva localização na farmácia, contribuindo para facilitar a fase de atendimento ao público.

7.3 Estabelecimento de Preços, Margens de Comercialização e Etiquetagem

O PVP dos medicamentos é composto pelo preço de venda do armazenista (PVA), pela margem de comercialização do distribuidor grossista, pela margem de comercialização do retalhista, pela taxa sobre a comercialização de medicamentos e pelo IVA, de acordo com o artigo 9º do Decreto-Lei nº97/2015, de 1 de junho (13).

Quando se trata de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) comparticipados, o preço é fixado por decreto-lei, de acordo com o artigo 103º do Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto (3). Neste caso, quando o preço se encontra previamente impresso na cartonagem dos produtos, podemos denominá-los de produtos “éticos”.

Existem ainda aqueles produtos que não possuem um PVP fixo, denominados produtos “Nett”. Aqui já é a farmácia que procede ao cálculo do PVP com base numa margem de lucro. Durante o estágio, mais propriamente durante a receção de encomendas, aprendi a calcular o PVP correto, uma vez que a margem de lucro não é fixa, variando consoante o tipo de produto. Antes do armazenamento, são impressas etiquetas autocolantes para estes produtos, que incluem o PVP.

7.4 Devoluções

As devoluções poderão ser feitas devido a vários motivos, nomeadamente, quando o prazo de validade está prestes a terminar, o produto ou a embalagem se encontram danificados, quando há troca de produtos ou quando foram retirados do mercado por ordem do Infarmed ou do próprio fabricante.

Recorrendo ao painel do *Winphar* é gerada uma nota de devolução ao fornecedor. Para tal, é selecionado o fornecedor, qual o produto a devolver e motivo da devolução, preço faturado e respetivo número da fatura e por último, a data e hora para início do transporte. A guia de devolução é impressa em triplicado, e em cada uma é colocada a data, assinatura e carimbo da farmácia. Enquanto duas das cópias seguem com o produto, a outra fica na farmácia arquivada numa capa.

Durante o estágio, procedi à realização de algumas devoluções. Devolvi um produto cuja embalagem se encontrava danificada, produtos cujo prazo de validade expirava nos próximos 3 meses e produtos que foram enviados por engano pelos fornecedores. Aprendi e tive também oportunidade de efetuar regularizações de notas de devolução. Estas podem ser regularizadas por emissão de uma nota de crédito ou por troca de produto. Caso a devolução não seja aceite, o produto regressa à farmácia, ao qual se irá dar quebra.

8. Armazenamento

O armazenamento dos medicamentos deve garantir todas as condições para a correta conservação dos medicamentos e de outros produtos de saúde, nomeadamente, iluminação, temperatura e humidade, para que a qualidade dos mesmos seja assegurada. Simultaneamente, a boa organização, torna o atendimento mais rápido e eficaz.

Como referido na secção das instalações, a Farmácia Moderna, possui vários locais de armazenamento, onde cada produto é armazenado consoante as suas especificações. A maioria dos medicamentos, encontram-se no armário deslizante, organizados por ordem alfabética, no caso dos medicamentos de marca, ou pela DCI, no caso dos medicamentos genéricos. Já os medicamentos que necessitam de ser conservados a temperaturas mais baixas, são armazenados no frigorífico por ordem alfabética. Os produtos de maior rotatividade e de venda livre encontram-se mais próximos da zona de atendimento, para rentabilizar o tempo durante a dispensa dos medicamentos e também para permitir que sejam visíveis para os utentes da farmácia. Todos os produtos que se encontrarem em excesso vão para o armazém, onde têm também uma ordem específica de arrumação.

Independentemente do medicamento ou produto de saúde, o armazenamento deve seguir a regra do FEFO, para que os produtos com validade inferior sejam dispensados em primeiro lugar, assegurando a rotação dos *stocks*.

8.1. Controlo de temperatura e humidade

De maneira a monitorizar as adequadas condições de conservação dos medicamentos, as farmácias dispõem de um sistema de medição e registo de temperatura e humidade. Para tal, a Farmácia Moderna dispõe de quatro termohigrómetros, localizados estrategicamente, no frigorífico, no armazém, nos lineares junto da zona de atendimento e no armário deslizante.

Os termohigrómetros encontram-se sincronizados com uma consola e um *software* informático, que regista graficamente os dados obtidos ao longo do dia. No caso de se detetar alguma não conformidade, a qual terá de ser devidamente justificada, a consola acende uma luz vermelha, como forma de alarme.

A temperatura e humidade fora do frigorífico devem estar abaixo dos 25°C e 55%, respetivamente. Já dentro do frigorífico aceitam-se níveis de humidade mais elevados e uma temperatura abaixo dos 8°C. O controlo da temperatura no frigorífico realiza-se semanalmente, e das restantes zonas é mensalmente, apesar de ser gerado automaticamente o registo diário. Os resultados obtidos são impressos, carimbados, datados e rubricados e devem ser arquivados num dossier destinado ao efeito.

A calibração dos aparelhos realiza-se anualmente, e para esse efeito, o laboratório responsável apresenta uma declaração que refere o período em que os sensores se encontram ausentes das instalações da farmácia.

Ao existir este controlo contínuo, pode-se assegurar que no momento da cedência da medicação ao utente, esta se encontra nas melhores condições para administração, não estando a estabilidade comprometida.

8.2. Controlo de prazos de validade e stocks

O controlo dos prazos de validade assegura que durante o ato da dispensa, o que é cedido ao utente se encontra dentro do prazo de validade, e que o mesmo se encontra assegurado até ao fim a que se destina.

Para além do controlo realizado diariamente durante a receção de encomendas, mensalmente são emitidas listas, recorrendo ao *Winphar*, com todos os produtos cujo prazo de validade expira nos próximos 6 meses. A Dr.^a Ana Xavier ou a Dr.^a Filomena responsáveis por esta tarefa, analisavam a informação impressa nas listagens e corrigiam, caso fosse necessário, o *stock* e prazo de validade registados informaticamente na ficha do produto. Aqueles medicamentos ou produtos de saúde cujo prazo de validade expirava dentro de 3 meses, eram colocados numa estante à parte, para proceder à respetiva devolução ao fornecedor.

Em alguns casos, existe possibilidade de se poder dispensar esses produtos com prazo de validade reduzido aos utentes, desde que o mesmo não comprometa a duração do tratamento.

9. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos consiste na cedência de medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes, mediante uma prescrição médica, regime de automedicação ou indicação farmacêutica. Aqui, a preocupação do farmacêutico centra-se na avaliação da medicação dispensada, assegurando-se que o utente recebe a informação correta sobre a utilização dos medicamentos, contribuindo diretamente para a redução de problemas e resultados negativos relacionados com estes (3,4).

Quanto à dispensa ao público, os medicamentos podem ser classificados em medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica, estando de acordo com o ponto 1 do artigo 113º do Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto (3).

9.1 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Para que um medicamento seja classificado como um MSRM, tem de constituir, direta ou indiretamente, um risco para a saúde do doente quando utilizado sem vigilância médica, quando utilizado com frequência e em quantidades diferentes daquelas a que se destinam, quando possuem substâncias cuja atividade ou reações adversas ainda são pouco estudadas ou quando se administram por via parentérica.

Dentro dos MSRM podemos encontrar, medicamentos de receita médica renovável (destinadas a patologias ou tratamentos prolongados, para que os medicamentos possam ser adquiridos mais uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica) medicamentos de receita médica

especial (quando estão presentes substâncias como estupefacientes ou psicotrópicos, ou quando se trata de medicamentos que possam ser utilizadas para fins ilegais) e medicamentos de receita médica restrita (quando a utilização da medicação é reservada a certos meios especializados, como os medicamentos de uso exclusivo hospitalar ou em ambulatório e aqueles destinados a patologias de diagnóstico efetuado a nível hospitalar).

9.1.1. Receituário

Durante o meu estágio pude contactar com os três tipos de receita médica utilizadas pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), receita manual, receita eletrónica materializada e receita eletrónica desmaterializada ou sem papel.

Apesar da tentativa crescente da total desmaterialização da prescrição e de nos dias de hoje a maioria das prescrições serem disponibilizadas de forma eletrónica, existem exceções para a prática de prescrições por via manual, nomeadamente, em situações de falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou noutras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês, como previsto no artigo 8º da Portaria nº 224/2015, de 27 de julho (14).

Mas independentemente da forma como é disponibilizada a prescrição, para que seja possível dispensar o que consta na receita, é necessário que a mesma seja válida e para tal, deve conter os seguintes elementos:

- a) número da receita;
- b) local de prescrição ou respetivo código;
- c) identificação do médico prescriptor;
- d) nome e número nacional do utente;
- e) entidade financeira responsável pelo pagamento da comparticipação da receita e se se aplicável referência ao regime de comparticipações especiais;
- f) identificação do medicamento através da DCI ou denominação comercial do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número de embalagens, Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) e justificações técnicas caso seja aplicável;
- g) data de prescrição;
- h) assinatura do médico prescriptor.

Durante o estágio apercebi-me, que em alguns casos, os médicos podem indicar na receita algumas justificações técnicas, que impedem a substituição do medicamento prescrito com DCI. A “exceção a) do nº3 do art.6º”, quando o medicamento apresenta uma margem ou índice terapêutico estreito, a “exceção b) do nº3 do art.6º”, quando se trata de uma reação adversa prévia e a “exceção c) do nº3 do art.6º”, para continuidade de tratamento superior a 28 dias, sendo que no caso desta última exceção, o utente pode optar por medicamentos similares ao prescrito, desde que sejam de preço inferior, exercendo do direito de opção. Nas outras exceções, apenas pode ser dispensado o medicamento prescrito.

A introdução das receitas eletrónicas, veio facilitar todo este processo de validação. Para além de permitir prescrições para tratamentos prolongados, as denominadas receitas renováveis com uma validade de até 6 meses, permitem diminuir os erros associados tanto à interpretação da caligrafia das receitas manuais como aqueles relacionados com a dispensa da medicação, uma vez que através da leitura ótica do código de barras do medicamento, podemos confirmar se o produto a ser dispensado corresponde realmente ao prescrito na receita.

Já a receita eletrónica desmaterializada ou receita sem papel, permite a prescrição em simultâneo de diferentes tipologias de tratamento, podendo incluir medicamentos comparticipados com tratamentos não comparticipados, o que acaba por ser mais cómodo para o utente, porque para além de tudo o que é prescrito estar incluído num único receituário, as guias de tratamento apresentam ainda informações sobre a toma de medicação (15). Estas receitas podem apresentar-se em formato papel, que correspondem à guia de tratamento ou através de mensagem telefónica. Durante o meu estágio estes foram os modelos de prescrição com que tive mais contacto (16).

9.1.2. Planos de comparticipação

A comparticipação trata-se da fração do preço de um medicamento que é financiada pelo Estado, aos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde. Esta comparticipação é fixada com base em escalões, que variam em função das indicações terapêuticas do medicamento, da sua utilização, das entidades que o prescrevem e também com determinadas patologias (18,19).

A maioria dos utentes que frequentam a farmácia Moderna, são beneficiários do SNS e do regime especial de comparticipação do SNS, que está associado a utentes reformados/pensionistas. No entanto existem utentes que beneficiam da comparticipação simultânea de mais do que um organismo.

Durante o meu estágio pude contactar com situações em que os utentes beneficiam de um regime de complementaridade, nomeadamente, com o Sindicato dos Bancários do Centro, com a Caixa Geral de Depósitos, com o Serviço de Assistência Médico-Social, entre outros. Para que os utentes possam beneficiar da comparticipação destes subsistemas, para além da receita devem apresentar o cartão de beneficiário.

Quando se trata de receitas manuais ou receitas eletrónicas materializadas, existe um procedimento a adotar. Resumidamente, é necessário tirar uma fotocópia do cartão de beneficiário e imprimir no verso da receita algumas informações, como por exemplo o registo da medicação cedida e o valor da comparticipação. É também neste campo que o utente faz uma rubrica e seguidamente, o farmacêutico carimba e coloca a data. Perante uma receita eletrónica desmaterializada, o sistema de comparticipação é inserido automaticamente pelo *Winphar*, não sendo necessário inseri-lo manualmente para que a comparticipação seja assumida no ato da dispensa.

Os regimes especiais de comparticipação, para além de certas patologias, podem incluir certos medicamentos. Durante o meu estágio, pude dispensar medicamentos, como o Vesomni® e

Exelon®, em que existe um apoio especial por parte do laboratório, ficando o mesmo responsável pela comparticipação de parte do preço. Nestes casos, aquando da passagem do código de barras do medicamento, aparece uma mensagem no painel do *Winphar*, a informar se desejamos aplicar este programa de apoio especial.

Devido à existência de uma enorme diversidade de planos de comparticipação e à forma como a apresentação dos mesmos varia consoante o tipo de receituário, foram várias as vezes que procurei ajuda junto de toda a equipa, de maneira a familiarizar-me com esta prática. Aqui destaco mais uma vez a vantagem da desmaterialização das receitas, que contribui drasticamente para a diminuição de eventuais erros decorrentes da avaliação e validação da prescrição médica, assim como da própria dispensa, facilitando o trabalho do farmacêutico.

9.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os MNSRM são utilizados há longos anos e destinam-se a tratar problemas de saúde ligeiros e sem gravidade. Por este motivo, podem ser adquiridos sem apresentação de uma receita médica, não sendo passíveis de comparticipação. São destinados maioritariamente a situações de automedicação, que não é mais do que um ato pelo qual o indivíduo, por sua iniciativa ou por influência de outros, decide usar um medicamento para alívio ou tratamento das suas queixas de saúde, com opção de assistência ou aconselhamento por parte de um farmacêutico (19,20).

Apesar da prática de automedicação com recurso a MNSRM fazer parte integrante do sistema de saúde, a mesma deve estar limitada a situações clínicas bem definidas, devendo estar de acordo com as especificações estabelecidas para esses medicamentos (21). A lista de situações passíveis de automedicação, constitui o anexo do Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho (22). A este nível, o farmacêutico desempenha um papel de elevada importância, o do aconselhamento. Pois, apesar do acesso a informações sobre medicamentos ser cada vez maior, os utentes quando se dirigem à farmácia ainda procuram auxílio por parte do profissional de saúde atrás do balcão, para decidir qual o medicamento mais indicado para a sua situação, evitando assim a ida ao médico.

Outra subcategoria existente são os medicamentos não sujeitos a receita médica, de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), que apesar de poderem ser dispensados sem prescrição médica, necessitam da intervenção por parte do farmacêutico e da aplicação de protocolos de dispensa. Esta subcategoria, ao restringir a venda às farmácias, contribui para o uso racional do medicamento, pois é na farmácia que se encontra o especialista do mesmo.

Durante o meu estágio, foram muitas as situações em que os utentes procuravam os MNSRM, para transtornos ou sintomas menores, como gripes, constipações, afeções da pele, alergias e problemas intestinais. A este nível, era de extrema importância reter informações sobre o historial clínico do utente, questionando-o sobre possíveis sinais e sintomas, de maneira a selecionar o MNSRM mais adequado, ou até mesmo optar por medidas não farmacológicas, ou em situações mais severas, o encaminhamento para consulta médica.

O aconselhamento de MNSRM é uma das atividades onde o farmacêutico tem maior margem de manobra, pois através da aplicação de todo o seu conhecimento, consegue dar resposta ao problema exposto pelo utente e por outro lado, também contribui para o aumento da confiança que o utente deposita na profissão farmacêutica.

9.3. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Os estupefacientes e psicotrópicos possuem propriedades que trazem benefícios terapêuticos para inúmeras patologias, desde que utilizados de forma correta. No entanto, devido à sua utilização para atos ilícitos, são substâncias que requerem um controlo mais apertado, daí ao nível da farmácia comunitária, o protocolo de dispensa diferir um pouco dos restantes medicamentos (23).

Durante a dispensa destes medicamentos, tanto se trate de receitas manuais, eletrónicas materializadas ou sem papel, tem de ser registado informaticamente pelo farmacêutico a identificação do utente ou do seu representante, com nome completo, data de nascimento, número e validade do cartão de cidadão/bilhete de identidade e morada completa.

No meu período de estágio tive oportunidade de dispensar alguns destes medicamentos, como é o caso do Palexia® e Concerta®. No final da venda, é emitido um talão relativo ao psicotrópico ou estupefaciente dispensado, onde constam também os dados do utente, nome do médico prescriptor, número da receita e data de dispensa. Este deve ser anexado a uma fotocópia da prescrição, no caso das receitas manuais permanecendo em arquivo na farmácia durante 3 anos. Até ao dia 8 do mês seguinte é enviado ao Infarmed, por correio eletrónico, uma lista de saídas destes medicamentos, e anualmente, até 31 de janeiro do ano seguinte, envia-se também o mapa de balanço do consumo dos mesmos.

10. Dispensa de outros produtos farmacêuticos

Sendo a farmácia um espaço dedicado à saúde e bem-estar, para além dos MSRM e dos MNSRM, existem também produtos de cosmética, medicamentos à base de plantas e de uso veterinário, suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de alimentação especial e dietéticos infantis (24).

Na Farmácia Moderna, os utentes podem encontrar um espaço segmentado, estando os produtos dispostos por categorias e subcategorias, permitindo que o utente encontre facilmente aquilo que necessita.

10.1. Medicamentos de Uso Veterinário

Um medicamento veterinário é “toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou

metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. A cargo da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) fica a responsabilidade de controlar estes medicamentos. Na Farmácia Moderna existe um pequeno *stock* de produtos de uso veterinário, com destaque para os anticoncepcionais e desparasitantes externos e internos. Durante o meu estágio tive oportunidade de dispensar as pipetas da Frontline®, tendo o cuidado de questionar sobre o peso do animal.

10.2. Medicamentos à base de plantas

Os medicamentos à base de plantas, têm exclusivamente como substâncias ativas, substâncias derivadas de plantas e/ou preparações à base de plantas. Apesar de já há muitos anos se utilizarem as plantas medicinais, a exigência ao nível de qualidade, segurança e eficácia para a preparação de medicamentos à base de plantas, não difere dos outros medicamentos, sendo também o Infarmed a entidade responsável pela avaliação e autorização dos pedidos de registo destes medicamentos (25).

Durante o meu estágio tive contacto com alguns destes medicamentos, como por exemplo o Valdispert®, usado no tratamento de insónias e estados ligeiros de ansiedade, e o Bekunis®, usado no tratamento de distúrbios gastrointestinais.

10.3. Suplementos Alimentares

Os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios, que se destinam a completar o regime alimentar normal, não devendo ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado. São fontes concentradas de nutrientes, vitaminas, minerais e de outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico. Podem apresentar-se sob a forma de cápsulas, pastilhas, pílulas, comprimidos, saquetas de pó e ampolas de líquido. Tal como acontece com os medicamentos de uso veterinário, também é o DGAV a autoridade responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar (26).

Enquanto estive a estagiar na Farmácia Moderna, as linhas de suplementos alimentares com que mais pude contactar foram da marca, Aquilea®, Sustenium®, Win-Fit®, que apresentam uma gama variada de produtos para dar resposta a necessidades da vida atual e Depuralina®, que auxilia na perda de peso, contribuindo para um estilo de vida mais saudável.

Os suplementos alimentares não são inócuos, podendo apresentar efeitos adversos ou interagir com outros medicamentos, se utilizados inapropriadamente ou em excesso. Posto isto, é imperativo fazer uma escolha informada, conhecer e cumprir as recomendações de utilização, para que o benefício obtido seja o máximo, com o mínimo de riscos.

10.4. Dispositivos Médicos

Um dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo destinado a ser utilizado pelo ser humano para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico (27,28).

Na Farmácia Moderna estão disponíveis, meias de compressão, canadianas, fraldas, material de penso, termómetros, seringas, dispositivos para medição da pressão arterial, testes de gravidez, preservativos, entre outros.

10.5. Produtos de Cosmética, Higiene Corporal e Produtos de Beleza

Um produto cosmético é qualquer substância destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano ou com os dentes e as mucosas bucais, com o objetivo de limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores corporais. Quando falamos em cosméticos, falamos também em produtos de higiene corporal (sabonetes, geles de banho, champôs, desodorizantes, pastas dentífricas) e produtos de beleza (tintas, vernizes e maquilhagem) (29,30).

No concelho de Castro Daire, a Farmácia Moderna, é aquela mais direcionada para os cuidados da mulher, e para tal apresenta uma vasta gama de produtos cosméticos, de variadas marcas, nomeadamente, Vichy®, Uriage®, Boots®, La Roche-Posay®, Avène®, entre outras. Mas apesar de a mulher ser a consumidora *major* deste tipo de produtos, cada vez mais o homem apresenta preocupações com os cuidados do seu corpo. Para isto está também disponível na farmácia a marca Papillon®, que oferece uma gama de produtos para todo o corpo e é exclusiva para homens.

Quanto aos produtos de higiene oral, estão disponíveis, escovas e pastas dentífricas, fixadores de próteses, escovilhões, da marca Elgydium®, Vitis®, Parodontax® e Corega®. Devido à proximidade com uma clínica dentária, estes produtos eram muito procurados pelos utentes da farmácia.

Não tendo sido muito aprofundada esta área ao longo dos 5 anos de curso, durante o estágio procurei informar-me mais sobre cada uma das gamas e das suas respetivas indicações. Para tal, contei com a ajuda de toda a equipa da farmácia Moderna, em especial, a Dr.ª Ana Xavier. Devido à grande diversidade de produtos e à procura cada vez maior, o farmacêutico tem de estar constantemente atualizado sobre as diferentes gamas existentes, de modo a proceder ao melhor tipo de aconselhamento. A auxiliar nesta atualização de conhecimentos, existem formações periódicas das marcas.

10.6. Produtos para Alimentação Especial

Os produtos de alimentação especial procuram satisfazer as necessidades nutricionais especiais de pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismos se encontra alterado, de pessoas com condições fisiológicas especiais e de latentes ou crianças (31,32).

Na farmácia Moderna, apesar do *stock* destes produtos ser mais pequeno, podemos encontrar o espessante Thick&Easy® e os suplementos nutricionais hipocalóricos e hipercalóricos da Fortimel® e Fresubin®. Já para os latentes ou crianças, estão disponíveis uma variedade de leites, ajustados tanto às diferentes fases de desenvolvimento, como a certas condições especiais, daí existirem leites anti-regurgitação, sem lactose e para problemas intestinais. A marca mais trabalhada é a Nutriben®.

Segundo normas da Organização Mundial de Saúde (OMS). O aleitamento materno deveria ser exclusivo até aos 6 meses de idade, uma vez que garante todos os nutrientes que o bebé necessita para crescer saudável, ao mesmo tempo que cria laços importantes entre a mãe e o bebé. No entanto, existem situações em que o aleitamento materno não é possível, sendo necessário recorrer a fórmulas infantis, que são os únicos géneros alimentícios transformados capazes de satisfazer na íntegra as necessidades nutritivas dos latentes (33). A este nível o farmacêutico deve transmitir a importância do leite materno, e nos casos em que o mesmo não é possível, deve auxiliar na escolha do leite mais indicado para cada fase e necessidade, e ainda explicar o conjunto de passos a seguir na hora de preparar o leite.

Durante o meu estágio, em colaboração com a Dr.^a Ana Xavier, elaborei um panfleto da lista de primeiros cuidados após o parto, reforçando também a importância e vantagens do aleitamento materno (Ver Anexo 7).

11. Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporânea

Um medicamento manipulado, é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, segundo a Portaria nº594/2004, de 2 de junho (34).

Com o crescente desenvolvimento da Indústria Farmacêutica, são cada vez menos os medicamentos manipulados preparados nas farmácias comunitárias. No entanto, esta é ainda nos dias de hoje, uma mais-valia dos serviços prestados pelos farmacêuticos comunitários, permitindo dar resposta a necessidades de medicamentos individualizados, dirigidos a populações especiais, para as quais a indústria ainda não tem resposta.

Apesar de na Farmácia Moderna não ser uma prática comum a preparação de medicamentos manipulados, e por essa razão durante o meu estágio não tive oportunidade de preparar nenhum, a mesma têm ao dispor todo o equipamento mínimo obrigatório necessário à preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, estando de acordo com a Deliberação nº1500/2004, de 7 de dezembro (35).

Já relativamente à reconstituição de preparações extemporâneas, durante o meu estágio pude preparar suspensões e soluções orais, nomeadamente de Clavamox® e Viternum®, respetivamente.

12. Serviços prestados na Farmácia Moderna

Nas farmácias podem ser prestados serviços farmacêuticos, com vista à promoção da saúde e bem-estar dos seus utentes. Os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias são atualmente definidos pela Portaria nº 97/2018, de 9 de abril (36).

12.1. Check Saúde

Este serviço destina-se a todas as pessoas, disponibilizando diversos testes para determinação de parâmetros como a glicémia capilar, colesterol total, triglicéridos, pressão arterial e peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC).

Na farmácia Moderna, está disponível um aparelho para medição da glicémia capilar. Foram várias as vezes que durante o estágio, procedi à medição deste parâmetro. Uma vez que os valores de glicémia capilar são influenciados pela presença de alimentos, começava por perguntar ao utente se estava em jejum. Quando o processo terminava, informava o utente sobre o valor obtido, dando informações e orientações concordantes com o mesmo.

Tabela 2: Valores de referência para medições de glicémia capilar.

Glicémia capilar
Em jejum: 70 a 100 mg/dL
Pós-prandial até 140 mg/dL

Existem também dois aparelhos para realizar as medições de colesterol total e triglicéridos, tendo especial atenção para não trocar as tiras correspondentes a cada aparelho. A determinação destes parâmetros na farmácia, permite controlar e identificar precocemente utentes com risco de doença cardiovascular. Posto isto, sempre que o utente apresentava valores superiores ao recomendado, era importante questionar sobre a toma de medicação, promovendo ao mesmo tempo algumas intervenções no estilo de vida, como a adoção de uma dieta variada, a prática de exercício físico e a restrição ao consumo de álcool, sal e tabaco (37,38).

Tabela 3: valores de referência para medições de colesterol total e triglicéridos.

Colesterol total	Triglicéridos
<190 mg/dL	<150 mg/dL

Relativamente à determinação da pressão arterial e antes da medição propriamente dita, é importante questionar o utente se fumou ou bebeu café nos últimos 30 minutos. Após o utente se sentar e expor o braço, deve pedir-se para aguardar cerca de 5 minutos e posteriormente é ativado o equipamento. Quando os valores de pressão arterial estão alterados, é importante saber se o utente toma alguma medicação e se estava a cumprir com o regime posológico, não esquecendo de reforçar a adoção de medidas não farmacológicas (39).

Tabela 4: Classificação da pressão arterial.

Classificação	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
Normal Alta	130 - 139	85 - 89
Hipertensão Arterial de Grau I	140 - 159	90 - 99
Hipertensão Arterial de Grau II	160 - 179	100 - 109
Hipertensão Arterial de Grau III	≥ 180	≥ 110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥ 140	< 90

A avaliação da antropometria, era feita através dos valores de peso, altura e IMC. Aqui era importante informar o utente, que depois de subir para a plataforma, deve olhar em frente, inspirar fundo e juntar os calcanhares, para minimizar os erros de medição. Através da determinação do peso e altura, o equipamento calculava automaticamente o IMC e os valores eram impressos num talão.

Estando o excesso de peso associado a um elevado risco de doenças como diabetes e hipertensão arterial, é importante existir um controlo, de forma a evitar problemas de saúde mais graves. No âmbito do aconselhamento, os utentes que se apresentavam com valores alterados, para além da referência às medidas não farmacológicas, era também feito o incentivo para inscrição no rastreio nutricional.

Tabela 5: Classificação do IMC segundo a OMS.

IMC (Kg/m ²)	Classificação
<18,5	Baixo Peso
18,5 - 24,9	Peso Normal
25 - 29,9	Pré-Obesidade
30,0 - 34,9	Obesidade grau I
35,0 - 39,9	Obesidade grau II
>40	Obesidade mórbida

Por último, devido aos riscos que a oscilação em relação aos valores de referência de cada um destes parâmetros pode ter para a saúde do utente, era feita o reencaminhamento para o médico, de modo a ser feita uma correta avaliação e intervenção, se necessário.

12.2. Consulta de Nutrição e Dietética

A consulta de nutrição e dietética, ocorre quinzenalmente, à segunda-feira da parte da tarde. É direcionada a toda a população, pois a nossa saúde e bem-estar está diretamente relacionada com a forma como nos alimentamos, logo qualquer pessoa pode beneficiar desta consulta.

Para aumentar a adesão às consultas por parte dos utentes da Farmácia Moderna, nestes dias havia também degustação de alguns produtos e era também fornecido aos utentes panfletos com receitas saudáveis para eles levarem e experimentarem em casa.

12.3. Marcação de exames

Na Farmácia Moderna, a marcação de exames para os utentes, era uma prática bastante corrente, principalmente para utentes mais idosos.

No concelho de Castro Daire, são escassos os locais onde os utentes podem realizar os exames, tendo por vezes que se deslocar para fora do mesmo para os realizar. Assim o profissional de saúde atrás do balcão realiza a marcação do exame por telefone, informando o utente do local, data e hora. Considero uma prática de extrema importância, pois tratando-se maioritariamente de utentes idosos e que vivem sozinhos, sem ajuda deles, muitas vezes não saberiam qual o local mais indicado para as marcações dos seus exames, nem como dirigir-se até o estabelecimento.

12.4. Reabilitação Auditiva

Uma vez por mês, um audiologista dirigia-se à Farmácia Moderna, para realização d rastreios auditivos. Destinam-se aos utentes que apresentavam dificuldades auditivas, tendo como objetivo auxiliar na correção da perda auditiva, melhorando a audição.

12.5. Administração de Vacinas e de injetáveis

A administração de vacinas não incluídas no PNV maioritariamente a vacina contra a gripe, e de medicamentos injetáveis, também é mais um dos serviços prestados na farmácia.

Durante o estágio assisti, com autorização do utente, à administração de vacinas e de medicamentos.

Este serviço ao ser prestado na farmácia, auxilia na diminuição da morbilidade e mortalidade associadas a certas doenças infecciosas, ao mesmo tempo que diminui a lotação nos centros de saúde, obtendo-se ganhos em saúde.

13. VALORMED

Criada em 1999, a VALORMED, é uma sociedade sem fins lucrativos, que gere resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, tanto de uso humano como de uso veterinário. É resultado da colaboração entre a Indústria Farmacêutica, Distribuidores e Farmácias. O papel do farmacêutico aqui, centra-se na sensibilização dos utentes para as boas práticas ambientais, uma vez que os medicamentos são um tipo de resíduo especial, devendo para tal ser colocados num contentor específico (40).

Na Farmácia Moderna, está disponível um contentor na área de armazenamento, que depois de cheio, é selado e pesado, seguindo-se do preenchimento de uma ficha como mostrado na figura 1. Por último um distribuidor faz a sua recolha, seguindo para um centro de triagem.

VALORMED		FICHA DE CONTENTOR	Ficha
		Farmácia	2115597
Farmácia (nome):	Moderna		
Farmácia n.º	Peso do contentor (kg)	Rubrica do responsável pelo fecho	
3840	5,60	[assinatura]	
Armazenista n.º	Data de recolha	Rubrica do responsável pela recolha	
020	02/01/2017	[assinatura]	
Observações:			

Figura 3: Ficha preenchida durante a recolha de um contentor da VALORMED.

Durante o estágio pude observar que muitas vezes se entregavam sacos específicos da VALORMED aos utentes, para que eles em casa conseguissem fazer a separação dos medicamentos que já não eram utilizados, e posteriormente virem entregar à farmácia.

14. Faturação e Contabilidade

14.1. Fecho de Caixa

Na Farmácia Moderna, os funcionários têm um balcão fixo, ficando cada um responsável pela sua própria caixa. Enquanto estagiária, foram várias as vezes que realizei o fecho da caixa no final do dia, inicialmente acompanhada por algum dos membros da equipa.

Com o apoio do *Winphar*, era retirado o mapa, onde consta o valor total de todas as vendas realizadas por utilizador. Em seguida é feita a soma do dinheiro em numerário presente na caixa e é fechado o terminal multibanco, sendo impresso um talão com o total de vendas, que posteriormente é agrafado junto com os restantes talões das vendas em cartão.

Após apurar o valor real de dinheiro, o mesmo deveria ser concordante com o valor indicado pelo sistema informático. Por último, todos estes valores são anotados num documento Excel por cada um dos funcionários da farmácia.

14.2. Conferência de Receituário e Faturação

Durante a dispensa da medicação ao utente, tem de ser feita a avaliação da receita, de forma a detetar possíveis inconformidades e resolvê-las o mais breve possível. Após esta primeira conferência, as receitas são colocadas numa gaveta, onde estão organizadas por organismos, sendo posteriormente verificadas por outra pessoa diferente, para despiste de possíveis erros. Na conferência do receituário é necessário verificar alguns elementos. A parte da frente da receita, deve conter o nome e número de utente, organismo responsável pela comparticipação, vinheta do médico, local e data de prescrição e assinatura do médico, não devendo apresentar qualquer tipo de rasura. No verso da receita era verificado se o que foi dispensado coincidia com o prescrito, a aplicação do regime de comparticipação, a assinatura do utente e do farmacêutico que realizou a dispensa, carimbo da farmácia e respetiva data (41).

Quando se atinge um lote de 30 receitas para um mesmo organismo de comparticipação, é retirado através do sistema informático o “verbete de identificação de lote”, para proceder ao fecho do mesmo. Este documento consiste num resumo das 30 receitas desse lote, onde consta informações sobre o valor total do lote correspondente ao PVP, o valor total do lote pago pelos utentes, o valor total do lote a pagar pela entidade e o valor total da renumeração específica da farmácia. O verbete é carimbado e anexado às receitas. Se no final do mês os lotes não estiverem completos, o verbete é impresso da mesma forma, fazendo referência à quantidade de receitas desse lote. No último dia de cada mês, realiza-se o fecho dos lotes para cada organismo.

Relativamente à faturação do SNS, para acompanhar o verbete, é necessário emitir a “relação resumo de lotes”, a fatura mensal das dispensas de medicamentos e o “mapa comprovativo de entrega/envio de receituário”. Todos estes documentos são enviados, até ao dia 5 de cada mês, para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) Já as receitas que são comparticipadas por outros organismos são enviadas, juntamente com os documentos acima mencionados, até ao

dia 10 do mês seguinte à Associação Nacional de Farmácias (ANF), que serve de intermediário entre a farmácia e os respetivos organismos.

14.3. Receituário devolvido

A partir do momento em que a informação da faturação dá entrada no CCF, o mesmo fica responsável pela sua conferência. Caso esteja presente alguma irregularidade, a mesma é comunicada à farmácia, no dia 25 de cada mês, sendo apresentada a justificação das retificações e as receitas ou documentos que não estão conformes.

Quando é possível fazer a correção dos documentos devolvidos, estes são incluídos nos lotes do mês seguinte, para nova conferência. A farmácia neste caso, terá de emitir uma nota de crédito ou débito para retificar a fatura a corrigir. Se o erro não for passível de ser corrigido, a farmácia fica responsável pelos encargos não cobertos pela participação.

Assim sendo, facilmente se entende a extrema importância da realização desta atividade, uma vez que pequenos erros, podem prejudicar financeiramente a farmácia. O farmacêutico exerce aqui um papel de extremo valor, pois deve estar atento durante a análise das receitas que lhe são cedidas de forma a evitar os motivos de devolução, tais como a falta da rubrica do médico prescriptor, informação obrigatória pouco legível e troca de organismo e prazo de validade.

15. Formações

Durante o meu período de estágio na Farmácia Moderna, pude participar em várias formações, que contribuíram para a minha aprendizagem. Ao mesmo tempo, através destes novos conhecimentos, tornou-se possível prestar um melhor aconselhamento ao utente durante o atendimento.

A formação sobre a “Dieta do pH” e produtos Depuralina®, a formação sobre os produtos da gama Sustenium® e Win-Fit®, a formação sobre produtos Aquilea® e a formação da NUK®, foram alguns dos exemplos das formações em que participei.

Estando a profissão farmacêutica nos dias de hoje sujeita a uma exigência crescente, não só pelos avanços a nível farmacoterapêutico, mas também pela constante atualização ao nível dos cuidados de saúde, considero de elevada importância a participação neste tipo de atividades. Só assim, através de uma atualização contínua de conhecimentos, é que é possível dar resposta às necessidades futuras deste setor.

16. Conclusão

O estágio na vertente de Farmácia Comunitária foi sem dúvida uma excelente e enriquecedora experiência. Durante estas 12 semanas pus em prática muitos dos conhecimentos que adquiri ao longo dos 5 anos do curso, o que me permitiu consolidá-los e aprofundá-los.

Apercebi-me que o dia-a-dia na Farmácia Comunitária se torna desafiante a cada instante, a todo o momento surge uma situação nova e diferente. Nestes momentos dei conta que para

além do farmacêutico comunitário ter de estar ciente dos seus conhecimentos teóricos, tem de ter a capacidade de se adaptar a cada pessoa que está à sua frente.

Cada vez mais o farmacêutico é visto como um profissional de saúde de confiança, a quem muitas vezes os utentes se dirigem deixando o médico para segundo plano. São estes atos que muito gratificam a profissão farmacêutica, e me levaram a colocar de lado a ideia de o papel do farmacêutico ser apenas a dispensa de medicamentos. Concomitantemente com a dispensa, existe todo um trabalho de rigor e excelência ao nível do aconselhamento, promoção da saúde pública e do uso racional do medicamento.

Por toda a aprendizagem, por toda a disponibilidade em me transmitirem os vossos conhecimentos e por toda a confiança que depositaram em mim, não poderia terminar sem deixar os meus agradecimentos sinceros à fantástica equipa da Farmácia Moderna, especial, à Dr.^a Ana Xavier.

17. Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos, "A Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais". [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>;
2. Grupo Farmácias Holon, "Um dia todas serão assim" [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <https://www.farmaciasholon.pt/>;
3. Infarmed, "Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto", Legislação Farmacêutica Compilada, 2007 [Internet]. [cited 2018 Sep 19]. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_IV/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf;
4. Ordem dos Farmacêuticos, "Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BFP), 3ª edição, 2009;
5. INFARMED I.P, "Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho", Legislação Farmacêutica Compilada, [Internet] [cited 2018 Sep 11]. Available from: www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf;
6. INFARMED I.P, "Despacho de 4 de Março de 1970 - Requisitos a que deve obedecer as instalações das farmácias, postos e ambulâncias de medicamentos", Legislação Farmacêutica Compilada, [Internet] [cited 2018 Aug 25]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/despacho_4-3-70.pdf.
7. INFARMED I.P, "Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de Março - Regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina", Legislação Farmacêutica Compilada, [Internet] [cited 2018 Aug 25]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/029-B_DL_53_2007_2ALT.pdf;
8. INFARMED I.P, "Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro", Legislação Farmacêutica Compilada, [Internet] [cited 2018 Aug 24]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/029-D_Port%20277_2012.pdf;COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_IV/029-D_Port_277_2012.pdf
9. NFARMED I.P, "Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto", Legislação Farmacêutica Compilada, [Internet] [cited 2018 Aug 24]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A2_DL_171_2012.pdf;
10. Assembleia da República, "Lei n.º 16/2013, de 8 de fevereiro", 2013; [Internet]. [cited 2018 Aug 22]. Available from: <http://www.dre.pt/pdf1s/2013/02/02800/0076900770.pdf>;
11. Winphar - Sistemas de Informação [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <https://www.winphar.pt/>;
12. Carvalho M., "A gestão em farmácia comunitária: Metodologias para otimizar a rentabilidade da farmácia", Universidade Lusófona Humanidades e Tecnologias, 2013 [Internet]. [cited 2018 Aug 22]. Available from:

- [http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/3274/A_gestao_em_farmacia_comunitaria - Metodologias para otimizar a rentabilidade da farmacia.pdf?sequence=1](http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/3274/A_gestao_em_farmacia_comunitaria_-_Metodologias_para_optimizar_a_rentabilidade_da_farmacia.pdf?sequence=1);
13. INFARMED I.P, "Decreto-Lei n.º97/2015, de 1 de junho - Procedê à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde", 2015 [Internet]. [cited 2019 Aug 23]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/Decreto-Lei+n.º+97_2015%2C+de+1+de+junho/fae3f4e8-b325-4af9-b8fd-e111a5d8538c;
 14. Assembleia da República, "Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho", Diário da República, Série I, [Internet]. [cited 2018 Aug 21]. Available from: https://dre.pt/home/-/dre/69879391/details/maximized?p_auth=Ev8uUQ6y;
 15. Serviço Nacional de Saúde, "Receita sem papel no CHMT", [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/03/28/receita-sem-papel-no-chmt/>;
 16. INFARMED I.P, "Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde", 2014 [Internet]. [cited 2018 Aug 21]. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf;
 17. Serviço Nacional de Saúde, "Medicamentos", [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos/>;
 18. Ministério da Saúde, "Decreto-Lei n.º 97/2015 , de 1 de junho - Regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados", Legislação Compilada, Diário da República. 2015 [Internet]. [cited 2018 Aug 20]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/Decreto-Lei+n.º+97_2015%2C+de+1+de+junho/fae3f4e8-b325-4af9-b8fd-e111a5d8538c;
 19. Jaba Recordati, "Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <https://www.jaba-recordati.pt/produtos-farmacuticos/medicamentos-nao-sujeitos-a-receita-medica>;
 20. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: [https://www.apifarma.pt/tratardemim/Medicamentos de Venda Livre/Paginas/default.aspx](https://www.apifarma.pt/tratardemim/Medicamentos_de_Venda_Livre/Paginas/default.aspx);
 21. Cruz PS, Caramona M, Guerreiro MP., "Uma Reflexão Sobre a Automedicação E Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica Em Portugal", [Internet]. 2015;7(2):83-90. Available from: <http://farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/2>;
 22. INFARMED I.P, "Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, 2007.[Internet]. [cite 2018 Aug 24]. Available: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf
 23. INFARMED, IP, "Psicotrópicos e Estupefacientes", 2010. [Internet]. [cited 2018 Aug 22,]. Available from: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf;

24. Direcção-Geral de Veterinária, Conteúdo [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <http://www.dgv.minagricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=17171&cboui=17171>;
25. INFARMED I.P, "Medicamentos à base de plantas", [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DwPI;
26. Direcção-Geral de Veterinária, "Suplementos Alimentares", [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <http://www.dgv.minagricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430>
27. Ministério da Saúde, "Lei n.º 21/2010 de 23 de Agosto", Diário da República, 1.ª série — N.º 221 — 15 de Novembro de 2010.
28. INFARMED, I.P. "Dispositivos Médicos" [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/dm>;
29. Ministério da Saúde, "Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de Outubro", 2010; Diário da República, [Internet], [citation 2018 Aug 27]. Available from: <http://dre.pt/pdf1sdip/2010/10/20500/0467904727.pdf>;
30. INFARMED, I.P, "Cosméticos", [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>;
31. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas, "Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho", Diário da República, 2010. [Internet]. [citation 2018 Aug 27]. Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/335468/details/maximized>;
32. Ministério da Saúde, "Decreto-Lei n.º 217/2008 de 11 de Novembro" Diário da República, 1ª série.[Internet], [citation 2018 Aug 27]. Available from : <https://dre.pt/pesquisa/-/search/439404/details/maximized>;
33. Nutribén® | Alimentação [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <http://nutriben.pt/dicas/alimentacao/>;
34. Ministério da Saúde, "Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho", Diário da República, 1ª série-B, 2014 [Internet]. [cited 2018 Aug 29]. Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/261875/details/maximized>;
35. INFARMED, I.P, "Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro", Legislação Farmacêutica Compilada, [Internet]. [cited 2018 Aug 30]. Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Equipamento+minimo+%28Delib+1500-2004%29.pdf/e69630e6-44fa-4eaf-91ad-d7f25897df4f>;
36. Diário da República, "Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril", 2017. [Internet]. [citation 2018 Aug 30]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/114380395>;
37. Direcção-Geral de Saúde, "Abordagem Terapêutica nas Dislipidémias no Adulto", 2017.

- Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/.../norma-n-0192011-de-28092011-png.aspx>;
38. Direcção-Geral de Saúde, "Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Dislipidemias no Adulto", 2015.
 39. Direcção Geral de Saúde, "Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial" [Internet]. [cited Aug 12], 2011. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262011-de-29092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>;
 40. Quem somos :: ValorMed [Internet]. [cited 2018 Sep 21]. Available from: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>;
 41. Serviço Nacional de Saúde, "Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Facturas do SNS", 2015 [Internet]. [cited 2018 Aug 16] Available from: https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/Manual_de_Relacionamento_de_Farm?cias_v1.151.pdf;

Capítulo 3- Desenvolvimento de um método para a determinação de metadona e do seu metabolito EDDP em amostras de fluido oral com recurso a manchas de saliva seca e GC/MS/MS

Introdução

1. Opioides

O termo *opiáceo* é utilizado para designar compostos relacionados estruturalmente com o ópio da *Papaver somniferum*. A morfina, a codeína e a tebaína são alguns dos exemplos destes alcaloides, cuja origem é natural.

Quando falamos de compostos cujas propriedades funcionais e farmacológicas são semelhantes aos opiáceos, independentemente da estrutura que apresentam, falamos em opioides. Os opioides exercem os seus efeitos através da ligação a recetores específicos. Dentro dos diferentes subtipos de recetores existentes, os recetores mu (μ), kappa (κ) e delta (δ), estão envolvidos nos principais efeitos farmacológicos dos opioides. Embora sejam utilizados maioritariamente no tratamento da dor, por se encontrarem amplamente distribuídos, produzem muitos outros efeitos, nomeadamente, alterações do humor, depressão respiratória, miose, náuseas e vômitos, entre outros. Isto levou à procura de analgésicos sintéticos potentes, livres destes efeitos adversos, surgindo em 1874 a heroína. Infelizmente, tanto a heroína, como os outros opioides sintéticos que foram introduzidos na prática clínica, compartilham os efeitos adversos observados nos opioides clássicos (1). Posto isto, apesar da eficácia no alívio sintomático da dor, a administração diária repetida leva ao desenvolvimento de tolerância e concomitantemente à dependência, por mecanismos de adaptação celular, envolvendo alterações no fluxo de cálcio ou ao nível da inibição da adenilatociclase. Seguidamente, com a diminuição da estimulação opioide, ocorre um fenómeno de hipersensibilização que leva a uma síndrome de abstinência, que compreende várias manifestações clínicas (2,3).

Como o consumo prolongado de heroína provoca deficiências metabólicas permanentes ao nível do SNC, foi comprovado que para corrigir essa deficiência teria de ser feita uma administração regular de outro opioide. Assim, segundo as diretrizes internacionais da OMS a metadona (MTD) é uma das opções para o tratamento da dependência de opiáceos, tendo já sido prescrita a mais de dois terços (70%) dos utentes. Este tratamento, tem demonstrando eficácia ao nível da

redução dos riscos de *overdose* e mortalidade, assim como permitem melhorar a qualidade de vida e saúde (4-7).

1.1. A Metadona

No final da década de 1930, foi desenvolvida na Alemanha a MTD, com o objetivo de substituir a morfina no tratamento dos soldados feridos durante a guerra. Depois de comprovada a sua ação analgésica, uma investigação em 1965, comprovou a sua eficácia no tratamento da dependência por outros opiáceos, particularmente, a heroína. Mais tarde, devido à sua crescente utilização no tratamento da dor crónica, aumentou o número de mortes por *overdose* de MTD, pois apesar da sua utilização em terapia ser considerada segura, nem sempre é fácil dissociar os efeitos terapêuticos dos efeitos adversos (8). Dentro destes efeitos adversos incluem-se, por exemplo, perturbações no sono, náuseas e vômitos, obstipação, e aumento de peso (6).

Em Portugal, o relatório anual de 2016 do Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), sobre a situação do país em matéria de drogas e toxicodependências, relata uma diminuição no número de *overdoses*, em relação aos dois anos anteriores, no entanto, num total de 27 mortes por *overdose*, em 10 dos casos detetou-se a presença de MTD (9). Posto isto, é importante ter atenção não só à administração concomitante com outras drogas, como também à existência de variabilidade interindividual na farmacodinâmica e farmacocinética da população.

1.1.1. Propriedades físico-químicas

A MTD, também designada por 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona, é o mais antigo dos opiáceos sintéticos (Figura 4). É utilizada sob a forma de cloridrato de MTD, uma mistura racémica, na qual o enantiómero “R” apresenta maior poder analgésico e de prevenção da abstinência de opioides quando comparado com o “S”, ao qual se atribui a atividade antitússica (1,10).

Apresenta-se como um pó branco cristalino, com um peso molecular de 309,453 g/mol (8).

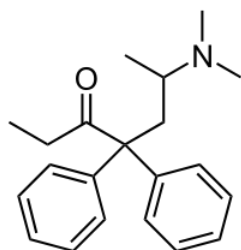


Figura 4: Estrutura química da MTD (11).

1.1.2. Farmacocinética

A MTD é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, podendo mesmo ser detetada no plasma ao fim de 30 minutos. Apesar de ser tipicamente administrada por via oral e da biodisponibilidade oral ser geralmente elevada, existe variabilidade entre os pacientes, podendo oscilar entre 41-95%, o que implica uma maior atenção no momento de decidir qual a dose inicial e qual a de manutenção. Assim, a dose inicial deve estar compreendida entre 10 a 30 mg, sendo necessária uma vigilância apertada nas primeiras horas após administração. As doses de manutenção podem oscilar entre 60 a 120 mg (6). Para atingir a concentração plasmática máxima, são necessárias de 1 a 6h, apresentando um tempo de meia-vida de eliminação que pode chegar às 40h. Esta característica, também favorece a utilização da MTD em terapias de substituição uma vez que após uma única administração oral, permanece eficaz durante aproximadamente 24h. É também, um dos opioides com maior solubilidade lipídica, ligando-se fortemente às proteínas em vários tecidos, incluindo o cérebro. Uma vez que possui um elevado volume de distribuição, com administrações repetidas, a MTD acumula-se gradualmente nos tecidos, diminuindo os efeitos sedativos e de abstinência, uma vez que as concentrações baixas no plasma são mantidas. O metabolismo da MTD ocorre maioritariamente a nível hepático, tendo já sido identificados 20 metabolitos. Segue a via primária da N-desmetilação, catalizada pela isoenzima do CYP450 CYP3A4, originando o 2-etileno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP), que é posteriormente desmetilado para formar o 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina (EMDP), ambos inativos. A excreção da MTD ocorre maioritariamente a nível renal, sendo bastante influenciada por mudanças ao nível do pH urinário, devido às suas propriedades básicas ($pK_a=9,2$). Assim sendo, a excreção sob a forma inalterada é favorecida pela diminuição do pH urinário, diminuindo a razão EDDP/MTD (5,10).

1.1.3. Farmacodinâmica

O seu mecanismo de ação está mediado através da ligação aos recetores opioides μ , κ e δ . Destes, o recetor μ é o responsável pela maioria dessas propriedades farmacológicas, que incluem analgesia, depressão respiratória, dependência fisiológica e tolerância. Havendo até autores que defendem que a tolerância está relacionada com uma mudança na expressão e função deste recetor. A este nível, é o enantiómero "R" o responsável pela maior parte da atividade agonista, ao mesmo tempo que antagoniza o recetor N-metil-D-aspartato (NMDA). É pela ativação deste recetor que ocorre o fenómeno de hiperalgesia, uma vez que o transporte de glutamato fica inibido e há uma participação da proteína quinase C intracelular regulada pelos iões de Ca^{2+} . Assim, uma vez que há bloqueio deste recetor, a tolerância adquirida a agonistas opioides pode ser prevenida e revertida, tal como a hiperalgesia induzida por opioides (HIO). O enantiómero "S", adicionalmente, previne a recaptção de serotonina e noradrenalina no SNC. A combinação de todas estas propriedades permite a sua utilização no controlo da dor neuropática, da tolerância a opioides e da HIO (10,12).

Apesar destas propriedades favoráveis, as doses devem ser devidamente tituladas durante a utilização em terapia de substituição e no alívio da dor crónica, porque para além do risco de *overdose*, pode ocorrer desenvolvimento de dependência, associado a interrupções abruptas na terapêutica ou mesmo pela administração de antagonistas opioides, como a naloxona (1).

Uma vez que no presente documento se pretende dosear MTD e o seu principal metabolito, o EDDP, em amostras de FO, será realizada uma breve introdução sobre esta matriz biológica.

2. Fluido Oral

As matrizes biológicas tradicionais são o soro, plasma, sangue e urina, no entanto, algumas matrizes não convencionais como cabelo, mecônio, suor e fluido oral (FO). também têm sido utilizadas nas análises toxicológicas.

Foi em 1970 que se detetou drogas pela primeira vez em amostras de FO, com vista à sua monitorização. Desde então, a utilização desta matriz tem vindo a aumentar, não só pelo desenvolvimento de equipamentos mais sensíveis e confiáveis, mas também pelas suas inúmeras vantagens (13).

Quando falamos em FO, existe uma associação quase direta com o termo “saliva”, no entanto, tratando-se de uma série de secreções provenientes tanto das glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual), bem como de um grande número de glândulas salivares menores e de secreções da via naso-faríngea, o termo “fluido oral” parece ser o termo mais apropriado para definir esta matriz. Quanto a sua composição, está constituída por 99% de água, sendo que os restantes constituintes são eletrólitos, proteínas, enzimas e sais minerais (14,15). Relativamente ao seu pH, este situa-se nos 6,8, podendo ser superior caso exista um aumento no fluxo salivar. Num indivíduo saudável, a produção diária varia entre 500 a 1500 mL, dependendo do balanço hídrico, da estimulação, do ritmo circadiano, do estado emocional, das alterações hormonais ou até mesmo devido à utilização de algumas drogas e/ou fármacos.

A recolha desta matriz é simples e não invasiva, apresentando uma boa correlação com as concentrações de fármaco livre no plasma, para além disso também têm a vantagem de estar menos sujeita a adulterações ou substituições, quando comparada com outras matrizes como a urina. Por outro lado, apresenta a desvantagem de nem sempre ser fácil obter quantidades suficientes de material para análise, e o facto da passagem das substâncias para o FO realizar-se, maioritariamente, por mecanismos de difusão passiva, faz com que a sua concentração seja dependente de algumas propriedades físico-químicas do composto tais como pKa, pH peso molecular (inferior a 500Da), lipossolubilidade, percentagem de ligação às proteínas plasmáticas e estado de ionização. No caso em que as drogas são consumidas por via inalatória podem levar a falsos-positivos relativamente à correlação com a concentração no sangue, uma vez que podem existir quantidades residuais da droga na cavidade oral (16).

Hoje em dia estão disponíveis vários métodos para colheita de FO, como drenagem, sucção, recurso a zaragotas absorventes ou *spitting*, sendo este último, o utilizado no presente trabalho, pois para além de ser um procedimento simples, tem menores custos associados (16).

Por último, a janela de detecção dos compostos nesta matriz, apesar de variar consoante diversos fatores, é relativamente curta, oscilando entre 24 a 36h para a maioria dos analitos. O mesmo acontece no caso do plasma, no entanto, relativamente à amostra de cabelo, o intervalo de tempo que permite a detecção de analitos é bastante longo, podendo ir até aos anos em função do comprimento do cabelo (Figura 5) (17).

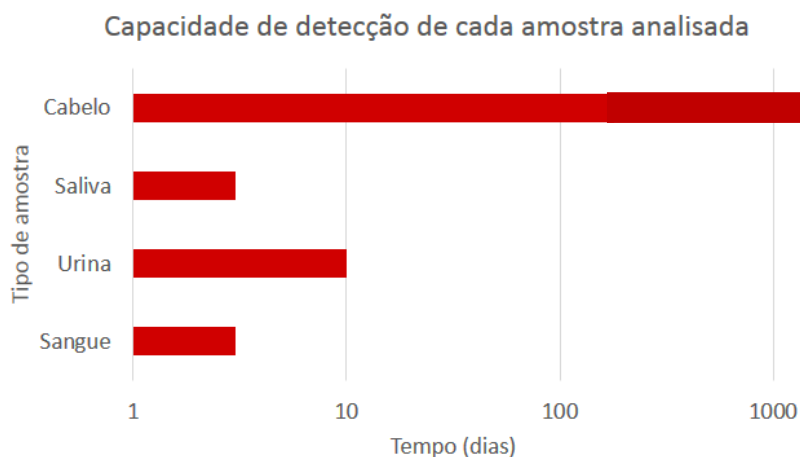


Figura 5: Janelas de detecção para as diferentes matrizes biológicas (18).

3. Técnicas de preparação de amostras: *Dried Saliva Spots*

Devido à complexidade das matrizes biológicas, antes de se proceder à análise cromatográfica, é necessário um pré-tratamento da amostra. Simplificadamente, este processo consiste no isolamento do analito de interesse, através da eliminação de alguns interferentes, como por exemplo as proteínas ou ácidos gordos, de forma a obter uma solução que seja compatível com a injeção num sistema cromatográfico. Além disso, como o analito de interesse está frequentemente em níveis de concentração muito baixos, as tecnologias existentes de separação e análise, não o conseguiriam na maioria dos casos detetar diretamente este numa matriz complexa (19).

Alguns meios tradicionais de pré-tratamento de amostras, como precipitação de proteínas, centrifugação, filtração, extração líquido-líquido (LLE) extração em fase sólida (SP), apesar de muito utilizados, apresentam desvantagens, como a exigência de vários reagentes (solventes orgânicos, ácidos fortes, etc..), elevados custos e até podem ser prejudiciais para o meio ambiente. Posto isto, novas técnicas de preparação de amostras como a microextração em fase sólida (SPME), microextração em seringa empacotada (MEPS), microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME), têm surgido (20,21). Nos últimos anos, a análise por *Dried Blood Spots* (DBS), tem suscitado interesse, chegando mesmo a estender-se a outras matrizes biológicas como o FO, surgindo assim os *Dried Saliva Spots* (DSS) (19). Sendo esta a técnica utilizada para a realização deste trabalho de investigação.

É importante salientar a importância de uma boa escolha quanto à técnica de preparação de amostras, pois a mesma influencia a exatidão e precisão dos resultados da análise, prolonga a vida da coluna cromatográfica e aumenta a seletividade (22).

A utilização de *Dried Matrix Spots* (DMS) data de 1960, e desde então, tem sido amplamente utilizada na análise de outras matrizes biológicas, como o sangue e o FO (23). Assim surgiu tanto os DBS, técnica já bem conhecida, e os DSS.

Apesar da comunidade científica falar em cartões de papel feitos a partir de celulose com amostras de sangue, por Ivar Christian Bang, foi apenas em novembro de 1961, com o trabalho do Dr. Robert Guthrie, que os DBS ganharam popularidade. Este investigador desenvolveu o primeiro teste para o doseamento de fenilalanina com a finalidade de diagnosticar a presença de fenilcetonúria em recém-nascidos (24). Desde então, particularmente desde 2005, uma variedade de novas e inovadoras aplicações a partir dos DBS começaram a surgir, no entanto, apesar das suas vantagens, o número de ensaios validados para a quantificação de biomarcadores em amostras com recurso a DBS, ainda é relativamente baixo, principalmente quando comparado com os procedimentos de extração tradicionais (25). Isto deve-se não só ao risco de contaminações e estabilidade do analito nos cartões, mas também a um fator importante, que é o efeito dos níveis de hematócrito no sangue (26,27). Em primeiro lugar, o hematócrito influencia a viscosidade do sangue, comprometendo a sua fluidez no papel. Assim, mesmo com volumes de amostra iguais, podem ocorrer variações nas concentrações, comprometendo a precisão do método. Adicionalmente, também pode influenciar a recuperação do analito. Uma vez que é desejável combater este problema, várias estratégias têm sido propostas. De entre elas, alguns autores propõem a otimização das condições de extração, pois, como exemplo, o simples aumento de temperatura, diminui a adsorção aos cartões, permitindo obter percentagens de recuperação do analito mais elevadas (28).

Já os DSS, foram utilizados pela primeira vez por Abdel-Rehim *et al.* (29), na determinação de lidocaína por cromatografia líquida acoplada ao espectrómetro de massa (LC-MS). Esta técnica consiste na colocação, recorrendo a uma micropipeta, de um pequeno volume de OF (<100 µL) num papel de filtro, ficando a secar à temperatura ambiente. Após a secagem do papel de filtro, utiliza-se um solvente orgânico para extrair o analito de interesse e posteriormente, é feita a análise cromatográfica. São inúmeras as vantagens da DSS, dentre elas é necessário destacar que se trata de um procedimento simples, rápido, barato e não invasivo, que requer volumes de amostra muito pequenos e ainda é interessante em termos de transporte e armazenamento (30,31).

4. Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa em *Tandem*

Tendo em conta que este sistema cromatográfico foi o utilizado para o desenvolvimento deste trabalho, linhas abaixo apresenta-se uma breve introdução sobre a origem e o modo de funcionamento deste sistema instrumental.

O conceito de cromatografia gasosa foi introduzido por Martin e Synge em 1941, e em 1955 surgiu o primeiro instrumento no mercado, existindo até aos dias de hoje, um crescimento na aplicação desta técnica nas mais diversas áreas. O princípio básico da aplicação da cromatografia gasosa envolve a volatilização da amostra no injetor, a separação dos compostos ao longo da coluna cromatográfica e a sua deteção (32). Neste tipo de cromatografia, a fase móvel também designada como gás de arraste, é um gás quimicamente inerte, hélio ou hidrogénio por exemplo, e a fase estacionária é um filme líquido que recobre uniformemente o interior da coluna capilar, 5% de fenilmetilsiloxano por exemplo, devendo apresentar uma baixa volatilidade e termicamente estável. A eluição dos compostos é realizada através da própria fase móvel, sendo que ao contrário do que acontece noutros tipos de cromatografia, a fase móvel não interage nem com o analito nem com a fase estacionária, tendo apenas a função de transporte.

O detetor ideal para a cromatografia gasosa deve apresentar boa sensibilidade, boa estabilidade e reprodutibilidade, um amplo leque de temperaturas, tempo de resposta curto, facilidade de utilização, ser universal e, se possível, não deve destruir a amostra. Dentre eles, os mais utilizados são os detetores de ionização em chama, detetores de condutividade térmica, detetores de captura de eletrões, detetores de azoto-fósforo e a espectrometria de massa (33), sendo este último o que foi utilizado na realização do procedimento aqui apresentado.

A espectrometria de massa surge em 1987 com Joseph John Thomson (34). Devido à sua sensibilidade inigualável mesmo a baixas concentrações, à seletividade, ao fornecimento de informações quantitativas e qualitativas relativas ao analito, à distinção entre substâncias com igual tempo de retenção e à diversidade das suas aplicações, tornam este instrumento analítico na melhor e mais poderosa técnica de deteção para a cromatografia, podendo o mesmo ser acoplado quer a cromatografia gasosa quer a cromatografia líquida. Este detetor é constituído por: 1) uma unidade de entrada da amostra, que se encontra a uma pressão mais baixa; 2) uma fonte de iões, que ioniza os analitos; 3) um analisador que separa os iões com base na sua razão massa/carga (m/z) e o 4) detetor que gera sinais elétricos que são mensuráveis (35).

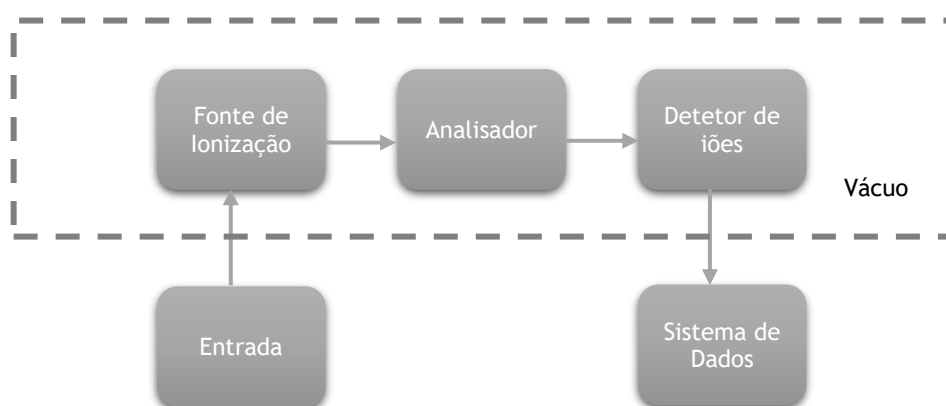


Figura 6: Representação gráfica de um espectrómetro de massa (33).

O analisador de massa, para proporcionar informações adicionais, pode ser combinado com dois ou mais estágios de análise de massa, denominando-se espectrometria de massa sequencial, tandem ou MS/MS. Quando falamos em analisadores de massa, falamos em quadropolos (Q), e para a elaboração deste trabalho foi utilizado um sistema de triplo quadropolo (Q1, Q2 e Q3). O compartimento Q1 funciona como um filtro de massa, que isola o íon precursor, ou íon pai, o Q2, atua como uma célula de colisão e o Q3, funciona como um segundo filtro de massa, que estabelece uma relação entre o íon pai isolado anteriormente e os outros íões produtos, ou íões filhos, que foram gerados através da fragmentação induzida por um gás inerte (usualmente azoto de elevada pureza). Com este modo de operação sequencial, é então possível monitorizar mais do que um fragmento originado pelo íon precursor, permitindo obter informações claras da presença de um determinado composto, aumentando assim a confirmação analítica.

Uma vez que o detetor mede a abundância dos eletrões gerados pelos íões, para cada relação m/z , o registo de todas as cargas detetadas durante o varrimento constitui o espetro de massa. Este, pode ser programado para adquirir os dados conforme o modo de operação, em SCAN (analisa todas as massas num intervalo definido de m/z), em modo de *selected ion monitoring* ou SIM (após a ionização, há separação de vários íões específicos (usualmente 3 íões), aumentando a sensibilidade) e em modo de *multiple reaction monitoring* ou MRN (o espectrómetro é programado para uma nova fragmentação de dois ou mais íões, previamente separados, permitindo a análise de multianálitos mais rapidamente) (36-39).

Este último modo de operação foi o utilizado para a elaboração deste trabalho, permitindo obter um grau maior de sensibilidade e seletividade na identificação dos analitos objeto de estudo.

5. Justificação do tema e objetivos

Quando se fala em dependência de opiáceos, abordamos um problema de saúde pública, com importantes consequências a nível pessoal, social e económico. Segundo dados do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT), existe, na Europa, cerca de 1,5 milhões de consumidores de opiáceos, dos quais, 0,6 milhões recebem tratamento de substituição (40). Assim sendo, é importante existirem metodologias para a monitorização terapêutica de indivíduos sob tratamento de substituição de opiáceos.

O presente trabalho de investigação, teve então como objetivo, o desenvolvimento, otimização e validação de um método analítico para determinação da MTD e do seu metabolito EDDP em amostras de FO, utilizando como técnica de preparação de amostra os DSS e como técnica de análise a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa em tandem (GC-MS/MS). Tratando-se de um procedimento sensível, rápido e robusto, que utiliza uma matriz com inúmeras vantagens do ponto de vista toxicológico, o recurso a esta metodologia, fornece uma boa ferramenta para aplicação a amostras reais de indivíduos sob tratamento de substituição com MTD, para posterior avaliação da tendência de intoxicações agudas causadas pelo seu consumo bem como a sua monitorização quer no seguimento do tratamento quer na avaliação concomitante do consumo de outras substâncias.

6. Parte Experimental

6.1. Material e instrumentação

- Sistema de purificação de água Milli-Q Advantage A10® system da Milipore (Billerica, MA, USA);
- Balança analítica Sartorius S.A. (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Câmara de Refrigeração (a 4°C), Dagard Ibérica (Odivelas, Portugal);
- Câmara de congelação (a -20°C), Bosch (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Vórtex mixer230V, Labnet International (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Micropipetas automáticas de 20, 200 e 1000 µL, Eppendorf (Madrid, Espanha);
- Pipeta repetitiva de 5 mL (Eppendorf, Madrid, Espanha);
- Centrifuga Heraeus Multifuge IS-R, (Thermo Scientific, Osterode, Alemanha);
- Medidor de pH Metter toledo (Soquímica, Lisboa, Portugal);
- Agitador de Laboratório de Rolos Mecânico Phoenix Instruments (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Sistema de Evaporação Automático, Turbo Vap® LV Biotage (Via Athena, Sacavem, Portugal);
- Tubos de plástico de 1,5-2 mL (VWR International Carnaxide, Portugal);
- Tubos de vidro com rosca de 16mm de diâmetro (Fisher Scientific Carnaxide, Portugal);
- Papel de filtro Whatman™ 903 Protein Saver (Solítica, Sobralinho, Portugal).

6.2. Padrões analíticos e outros reagentes

Os padrões analíticos da MTD, do seu metabolito EDDP e dos respetivos análogos deuterados (MTD-d3 e EDDP-d3) foram fornecidos gentilmente pela nal von minden GmbH (Regensburg, Alemanha). Os restantes reagentes, metanol LiChrosolv® e acetonitrilo Prolabo®, ambos de grau HPLC, foram adquiridos à VWR International (Carnaxide, Portugal); acetato de etilo, de grau analítico, foi também adquirido à VWR International (Carnaxide, Portugal); isopropanol, diclorometano e hexano, todos de grau analítico, foram adquiridos à Fisher Scientific UK (Loughborough, UK) e por último, o ácido fórmico, de grau analítico, foi adquirido à Panreac Química AS (Barcelona, Espanha).

6.3. Preparação de soluções

- Soluções-mãe:

Os padrões analíticos foram adquiridos na concentração de 1mg/mL para o EDDP e de 100 µg/mL para a MTD, MTD-d3 e EDDP-d3. Estes dois últimos foram utilizados como padrões internos.

- Soluções padrão de trabalho:

As soluções padrão de trabalho foram preparadas através das soluções-mãe, por diluições sucessivas com metanol, até obter as concentrações finais de 1000 e 2500 ng/mL. No caso dos padrões internos, para a MTD-d3 preparou-se uma solução de trabalho a uma concentração de 100 ng/mL, por diluições sucessivas com metanol, e no caso do EDDP-d3 preparou-se uma solução na concentração de 1 µg/mL, também com metanol.

Todas as soluções foram armazenadas a -10°C, ao abrigo da luz.

6.4. Matriz biológica

A matriz utilizada para a realização deste trabalho laboratorial como referido anteriormente foi o FO, fornecido pelo *staff* do laboratório. Por outro lado, as amostras reais foram fornecidas pelo Centro de Atendimento ao Toxicodependente - Casa de Santiago (Belmonte), ao Laboratório de Fármaco-Toxicologia (UbiMedical, Covilha) ao abrigo de uma colaboração entre este Laboratório, o Centro de Atendimento ao Toxicodependente e a Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior do Instituto Politécnico da Guarda. As amostras foram recolhidas pelo método de *spitting* em tubos falcon, sendo que após a sua chegada ao laboratório foram armazenadas a -10°C até à sua utilização.

6.5. Sistema cromatográfico e Condições cromatográficas

O sistema de cromatografia gasosa HP7890A, equipado com o detetor de espectrometria de massa triplo quadrupolo modelo 7000B, ambos da Agilent Technologies (Soquimica, Portugal), foi o escolhido para a execução deste trabalho. No qual se encontra acoplado, um injetor automático modelo MPS2 *autosampler* da Gerstel (Mülheim an der Ruhr, Alemanha). Para separação dos analitos foi utilizada uma coluna capilar de sílica fundida (30m × 0.25-mm, I.D., 0.25µm) de 5% de fenilmetilsiloxano (HP-5 MS) fornecida por J & W Scientific (Folsom, CA, USA). Para além destas características do sistema cromatográfico, as condições do mesmo, foram otimizadas de forma a alcançar melhor eficiência no isolamento e identificação do analito. Assim, a temperatura do forno iniciou nos 150°C, permanecendo constante durante 2 minutos, seguido de uma rampa de 20°C por minuto até atingir 300°C. Esta temperatura foi mantida constante durante 3 minutos. O tempo total de corrida cromatográfica foi de 12,50 minutos. Foi injetado um volume de 2 µL de amostra em modo *split* (3:1), e as temperaturas do injetor e detetor foram de 220 e 280°C, respetivamente. Como gás de arraste foi utilizado o hélio, a um fluxo de 0,8 mL/min. No espectrómetro de massa, o fluxo de hélio foi de 1,5mL/min e o fluxo de azoto na célula de colisão foi de 2,5 mL/min, no modo de impacto eletrónico, com uma corrente de 35 µA e uma energia de 70 eV. Os dados foram adquiridos em modo *multiple reaction monitoring* (MRM), com auxílio do *software* de aquisição *MassHunter WorkStation Rev. B.02.01* (Agilent Technologies, Soquimica, Portugal). Isto torna possível a escolha de três transições para cada composto, uma quantitativa e duas qualitativas, tendo por base o critério de seleção de massas mais elevadas e sinais de *m/z* mais abundantes, permitindo maximizar a relação sinal-ruído dos compostos nos extratos da matriz (Tabela 6).

Tabela 6: Condições do GC-MS/MS utilizadas.

Analito	Transições (m/z) Ião precursor - Ião filho	Tempo de retenção (minutos)	Energia de Colisão (eV)	Dwell Time (ms)
MTD	222,1 - 105,1*	8,09	20	50
	222,2 - 117,0		20	50
	222,1 - 167,1		20	50
MTD-d3	225,0-105,1*	8,09	10	50
EDDP	275,4-232,2 *	7,56	20	50
	275,4-247,2		15	50
	275,4 -199,2		20	50
EDDP-d3	237,2-220,2	7,56	10	50

*representa as transições do Ião quantificador

Com base no tempo de retenção e os Iões selecionados, demonstrados na Tabela 6, foi possível identificar cada analito (Figura 7), verificando que não existe coeluição entre os analitos em estudo.

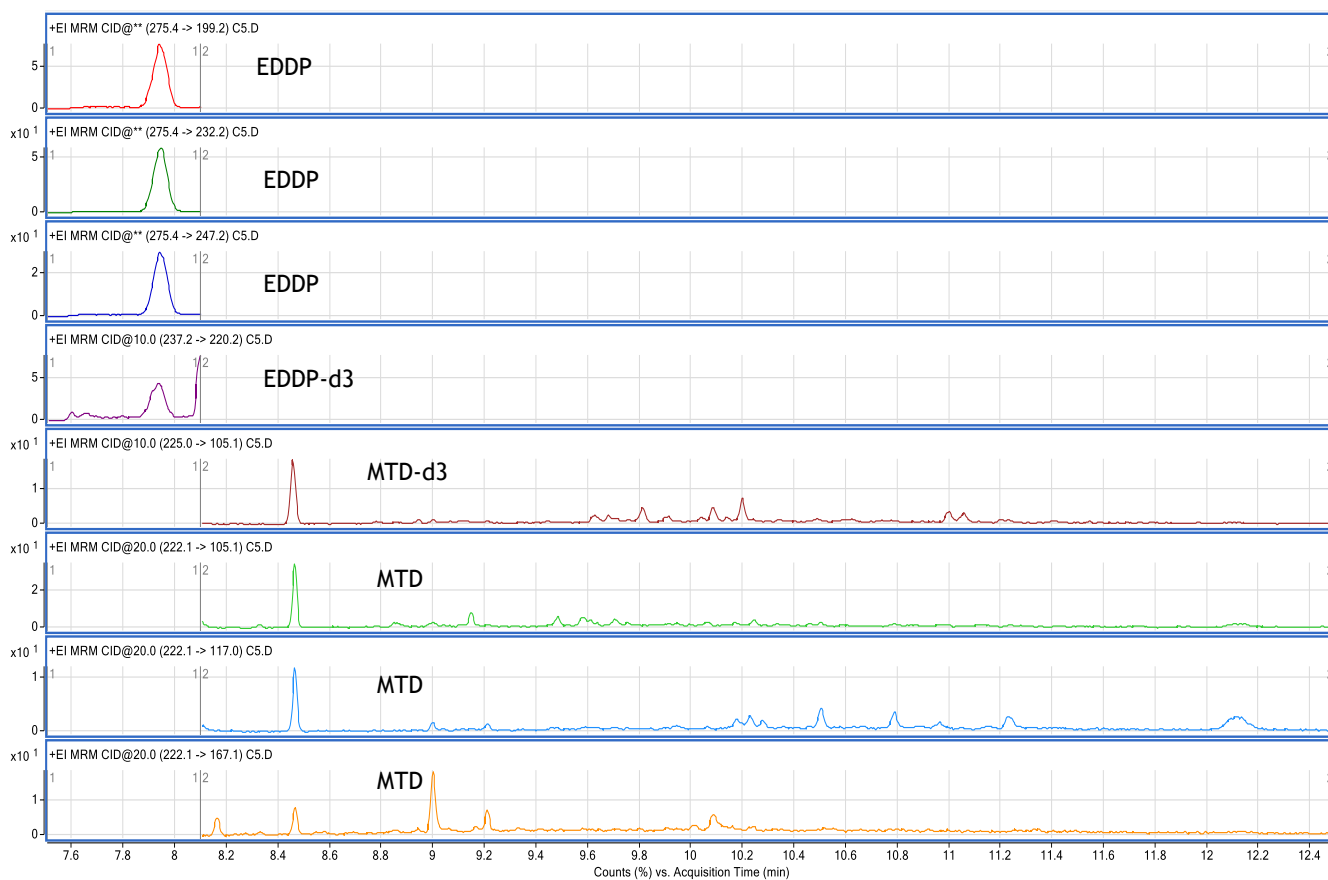


Figura 7: Cromatograma relativo aos padrões dos analitos em estudo e respetivos padrões internos à concentração de 200 ng/mL.

6.6. Procedimento de extração final

As amostras de FO foram descongeladas até à temperatura ambiente. Antes da aplicação da amostra no cartão de DSS, foi necessário submetê-la a um passo prévio de pré-tratamento conseguindo assim a precipitação de proteínas. Este procedimento, além de minimizar os interferentes, também minimiza o número de manutenções periódicas do sistema cromatográfico. Foram então adicionados a 50 µL de FO, 200 µL de acetonitrilo congelado (-20°C), agitou-se vigorosamente durante 20 segundos em vórtex. No final da centrifugação, que ocorreu a 3500 rpm durante 15 minutos, o sobrenadante foi transferido para um tubo de vidro e procedeu-se à evaporação do acetonitrilo até à secura, numa corrente suave de azoto. O extrato obtido foi reconstituído com 50 µL de água desionizada (por ser este o componente maioritário do FO), para posterior aplicação no cartão DSS.

O procedimento de extração foi otimizado, e as condições finais foram as seguintes: após secagem *overnight*, adicionou-se 1 mL de isopropanol e 20 µL de uma mistura de padrões internos (à concentração de 100 ng/mL para a MTD-d3 e de 1 µg/mL para o EDDP-d3) no cartão de DSS, previamente colocado num tubo de *falcon*. Agitou-se a mistura durante 1 minuto a 70 rpm num agitador de rolos. Seguidamente, procedeu-se à centrifugação a 3500 rpm a 4 °C durante 15 minutos. Posteriormente, o sobrenadante foi recolhido para tubos de vidro, onde por aplicação de uma corrente suave de azoto procedeu-se à evaporação do extrato até à secura. O resíduo resultante foi reconstituído com 50 µL de metanol e seguidamente, injetou-se 2 µL no sistema GC-MS/MS (Figura 8).

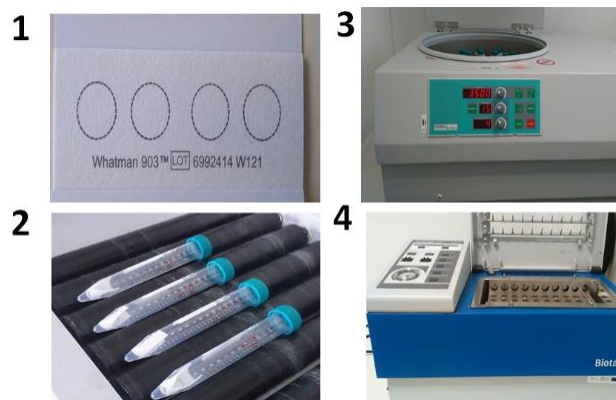


Figura 8: Procedimento de extração: 1) aplicação da amostra nos cartões; 2) agitação; 3) centrifugação e 4) evaporação do solvente.

6.7. Procedimento de validação

O método descrito neste trabalho foi totalmente validado de acordo com os princípios orientadores da *Food and Drug Administration* (FDA) (41), da *Scientific Working Group for Forensic Toxicology* (SWGTOX) (42) e também pelas recomendações específicas do *European Bioanalysis Forum* (EBF) (43) para a validação de metodologias quando procedimentos com DBS estão envolvidos.

A validação foi realizada, através do seguimento de um protocolo de validação de 5 dias, e os parâmetros avaliados incluíram, seletividade, linearidade, limites de quantificação (LOQs), limites de detecção (LODs), precisão intradia, interdia e intermédia, exatidão, recuperação, estabilidade e fatores de diluição.

7. Resultados e discussão

7.1. Otimização do procedimento de extração

No processo de otimização, para maximizar a eficiência de extração do processo e permitir assim extrair maior quantidade dos analitos presentes na matriz biológica, foram avaliados quatro parâmetros relacionados com o processo de extração, nomeadamente, solvente de extração, volume de solvente, tempo de extração e tempo de secagem. De forma a minimizar interferências e erros sistemáticos, cada um destes parâmetros foi avaliado em triplicado (n=3). Utilizou-se uma concentração de 100 ng/mL, tanto para a MTD como para o EDDP, ao longo de todo o estudo de otimização.

O primeiro passo consistiu na seleção do solvente orgânico mais adequado, ou seja, aquele que permite melhores recuperações, sem arrastar interferentes presentes na matriz biológica (Figura 9). Foram testados assim nove solventes diferentes com diferentes proporções: metanol, acetonitrilo, metanol: acetonitrilo (50:50; v/v), acetato de etilo, diclorometano, isopropanol, hexano, metanol a pH 5,5 e acetonitrilo a pH 5,5.

A análise dos resultados foi feita por comparação das áreas absolutas de cada analito. Pela análise dos resultados apresentados na Figura 9 foi possível observar que o solvente que apresenta melhores resultados para ambos os analitos foi o isopropanol, uma vez que permitiu obter maiores áreas absolutas. No entanto, no caso do EDDP, para além do isopropanol também o metanol mostrou ser eficiente. No entanto o cromatograma relativo à extração com metanol apresentava maior ruído motivo pelo qual optou por utilizar-se o isopropanol como solvente de extração para ambos os analitos em estudo.

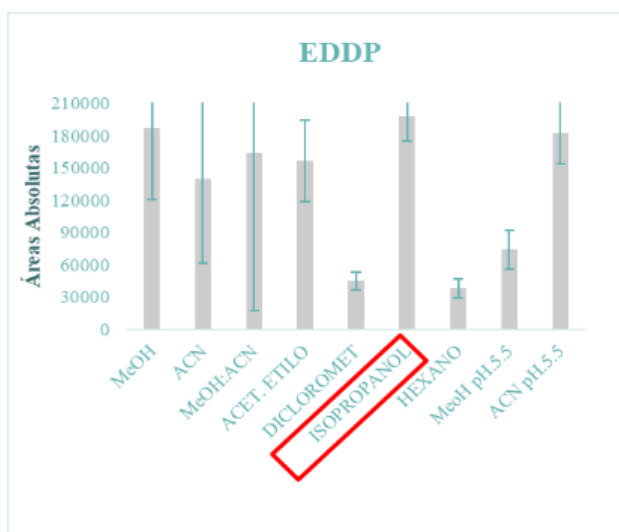


Figura 9: Representação gráfica as áreas absolutas obtidas para EDDP (à esquerda) e para a MTD (à direita) após extração com diferentes solventes.

Após este primeiro passo, avaliou-se o volume de isopropanol (Figura 10). A utilização do volume de 1 mL pareceu ser o mais adequado, uma vez que não foram observadas diferenças estatísticas quando comparado com os diferentes volumes estudados [$F(1,4) = 3,29$, $p < 0,05$] para o EDDP e [$F(1,4) = 3,18$, $p < 0,05$] para a MTD. Além disso, este volume demonstrou estar de acordo com as novas tendências de diminuir a utilização de solventes orgânicos e toxicidade associada para o operador, minimizado também os custos.

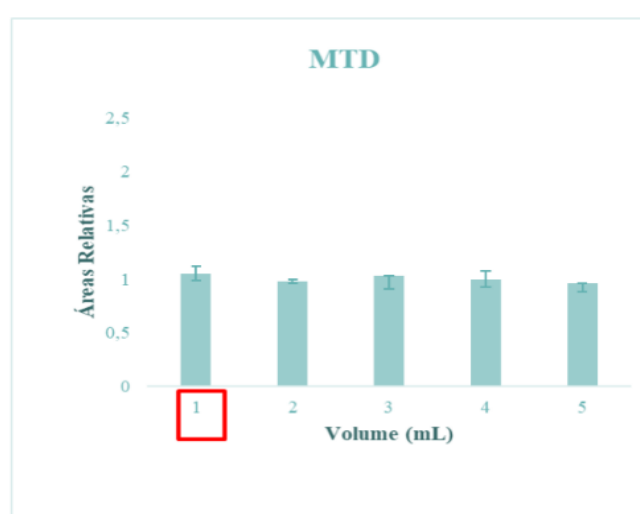
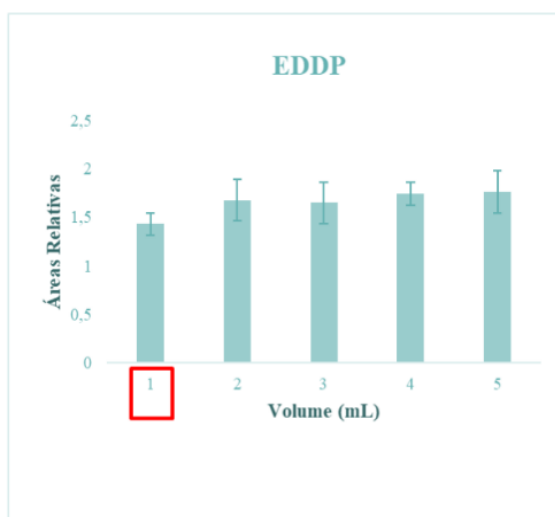


Figura 10: Representação gráfica as áreas relativas obtidas para EDDP (à esquerda) e para a MTD (à direita) após extração com diferentes volumes de isopropanol.

Os outros parâmetros estudados, como mencionado anteriormente, foram os tempos de extração e secagem. Relativamente ao tempo de extração (Figura 11) não foram observadas diferenças significativas para o EDDP e MTD [$F(1,4) = 6,93, p < 0,05$] e [$F(1,4) = 3,11, p < 0,05$], respetivamente. Assim sendo, como era vantajoso obter um processo rápido e simples, optou-se por seleccionar o menor tempo de extração. Referir ainda, que durante este período utilizou-se um agitador de rolos, para homogeneizar e misturar as amostras.



Figura 11: Representação gráfica as áreas relativas obtidas para EDDP (à esquerda) e para a MTD (à direita) após diferentes tempos de extração.

O tempo de secagem foi avaliado tanto no período de 1 e 3 horas, como durante a noite (*overnight*) antes de se proceder ao processo de extração. Pela análise das áreas relativas pode observar-se, que durante o período noturno de secagem dos cartões DSS, as áreas resultantes são maiores (Figura 12), revelando-se então este como o mais adequado, uma vez que, períodos curtos de tempo, como 1 e 3 horas, podem não permitir a secagem completa da amostra biológica nos cartões.

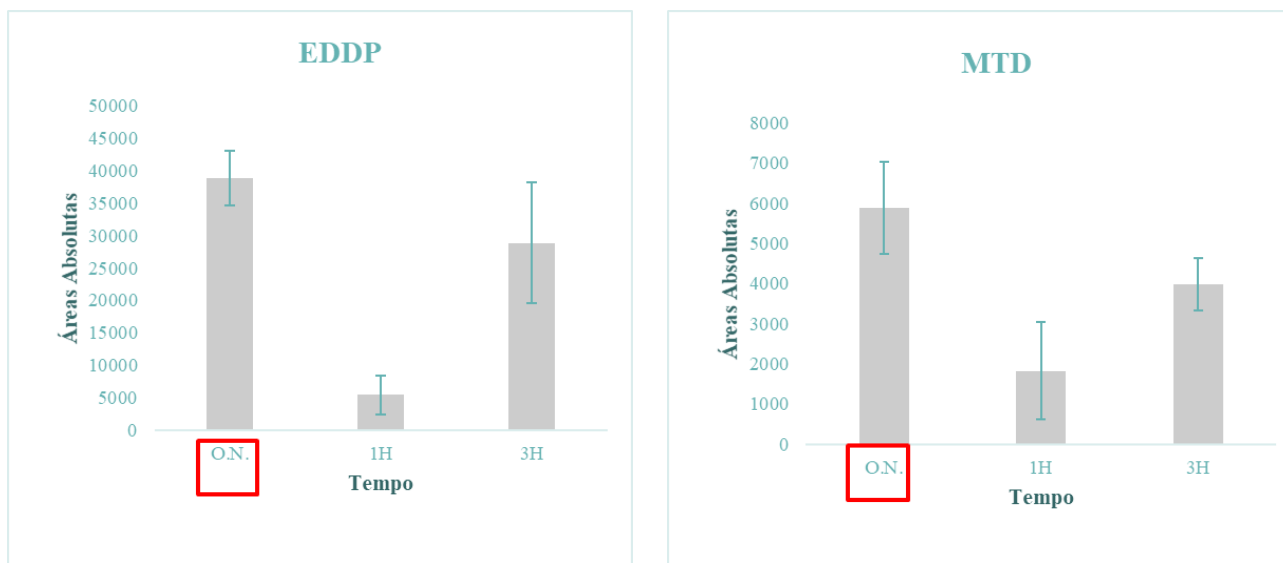


Figura 12: Representação gráfica as áreas absolutas obtidas para EDDP (à esquerda) e para a MTD (à direita) após diferentes tempos de secagem da amostra nos cartões de DSS.

É importante salientar que este processo de otimização foi realizado em colaboração com a Dra. Cristiana Vaz do Instituto Politécnico da Guarda sob supervisão científica do Mestre Tiago Rosado (Universidade da Beira Interior), da Professora Doutora Eugenia Gallardo (Universidade da Beira Interior) e do Professor Doutor André Araújo Pereira (Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior do Instituto Politécnico da Guarda) (44).

7.2. Validação

7.2.1. Seletividade

O parâmetro da seletividade permite avaliar a capacidade de identificar os analitos em estudo, neste caso o EDDP e MTD na presença de outros componentes endógenos e exógenos do FO (metabolitos, xenobióticos, outros fármacos e/ou drogas de abuso em uso concomitante ou produtos de decomposição). Para executar esta avaliação foram analisadas dez amostras de FO brancas de diferentes origens procedentes do *staff* do laboratório. Adicionalmente, para avaliar as interferências nos tempos de retenção e nas transições selecionadas, confirmou-se a intensidade relativa (abundância relativa) apresentada por cada analito alvo. Além disso, para assegurar a seletividade do presente método, outros compostos foram também avaliados, como por exemplo, estimulantes (anfetaminas), cocaína, canabinóides, opiáceos, cafeína e metabolitos da nicotina. Para o método ser considerado seletivo, a razão entre a magnitude da resposta do instrumento para o íão de diagnóstico menos intenso e a magnitude da resposta ao ruído da linha base deve ser superior a 3:1. Adicionalmente, e considerando os critérios de aceitação da *World Anti-Doping Agency* (WADA) (45) pode ser incluída a avaliação do tempo de

retenção relativo do composto. Para tal, o tempo de retenção do pico de interesse é medido relativamente ao tempo de retenção do composto de referência (padrão interno), o qual, não devendo diferir em mais de $\pm 1\%$. Uma vez que não foram encontradas interferências nas amostras de FO brancas, e o EDDP e a MTD foram identificados com sucesso, portanto, o método descrito foi considerado seletivo. Na Figura 13, pela sobreposição do cromatograma da amostra branca com o da amostra fortificada com o analito à concentração de 5 ng/mL, é possível observar que não existem interferências, pois ao tempo de retenção de cada analito e do padrão interno e nas transições selecionadas não foram detetados picos cromatográficos resultantes de outros compostos ou metabolitos.

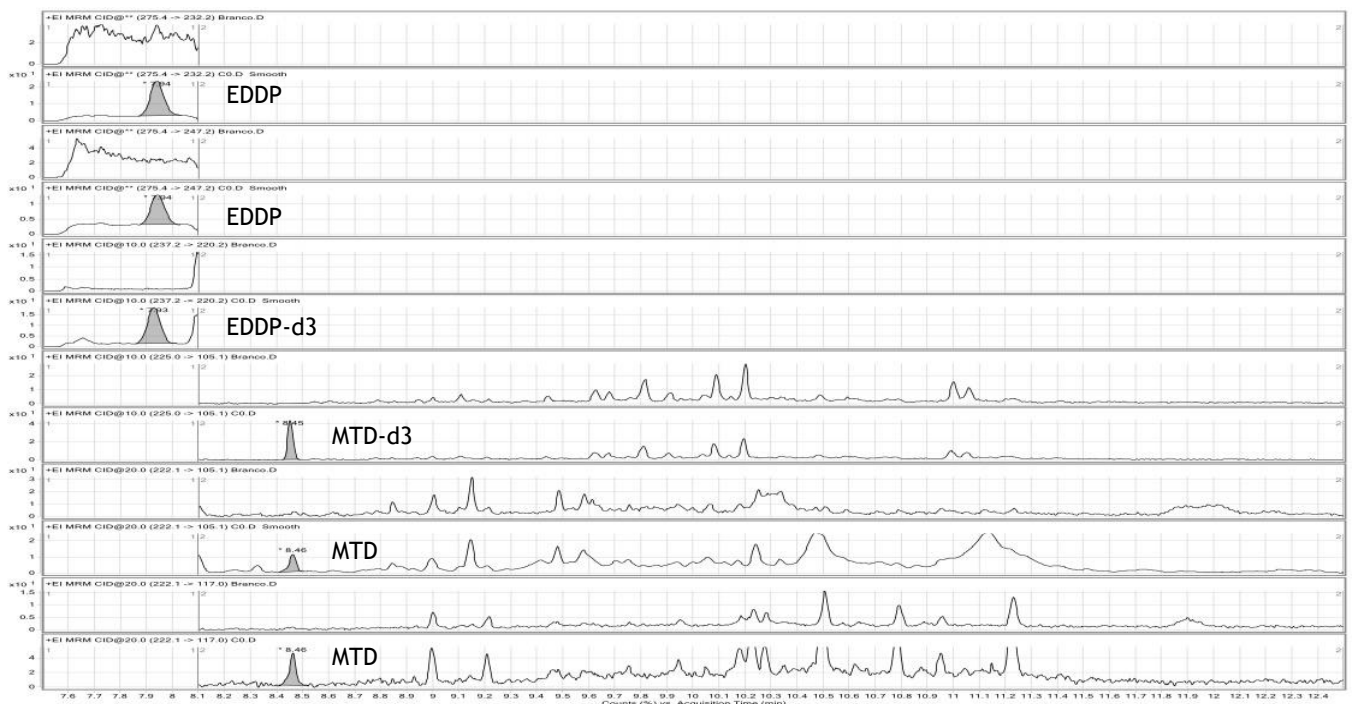


Figura 13: Comparação de um cromatograma de uma amostra de FO branca com um cromatograma da amostra fortificada com os analito à concentração de 5 ng/mL.

7.2.2. Linearidade e curva de calibração, limites de deteção e limites de quantificação

A linearidade de um método, para uma determinada faixa de trabalho, permite gerar resultados diretamente proporcionais à concentração do analito (46). Para a sua obtenção é necessário construir uma curva de calibração, que pode ser apresentada na forma de uma equação (equação 1):

$$y = mx + b \quad (1)$$

onde:

- y : é a resposta medida pelo detetor;
- m : é o declive da curva de calibração;

- x : é a concentração do analito;
- b : é a interseção com o eixo yy .

O presente método foi então considerado linear na faixa de 10 a 250 ng/mL, tanto para o EDDP como para a MTD. Para construção da curva de calibração, para além da escolha de seis concentrações diferentes de zero apropriadamente espaçadas, foi estabelecida também uma relação entre a concentração e a área relativa do pico de cada analito. Em relação à exatidão dos resultados obtidos, ao longo desta faixa de trabalho, foi calculado o BIAS ou erro médio relativo, que é dado pela seguinte equação (equação 2):

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

Apesar da utilização de uma ampla gama de concentrações, houve uma variância homogênea para cada ponto da curva, não sendo necessário recorrer a fatores de ponderação.

Os critérios de aceitação incluíram a obtenção de um coeficiente de determinação (R^2) de pelo menos 0,99 e calibradores com uma exatidão dentro de $\pm 15\%$, exceto no limite inferior de quantificação (LLOQ), onde $\pm 20\%$ pode ser considerado aceitável (Tabela 7).

Neste estudo foi ainda considerada a análise diária, ao longo dos 5 dias consecutivos de validação, de quatro *Quality Control Samples* (QCs) nas concentrações de 15, 35, 125 e 225 ng/mL (cada uma destas concentrações foi estudada em triplicado).

O LLOQ de um método pode ser definido como a menor concentração de analito que pode ser determinada com precisão e exatidão adequadas, ou seja, com um coeficiente de variação (CV,%) menor que 20% e um erro relativo médio (ERM,%) dentro de $\pm 20\%$. Este compreende o desempenho instrumental, a matriz utilizada, bem como as limitações inerentes ao próprio procedimento.

O LOD é a menor concentração de analito que é possível de distinguir com confiança do branco, exibindo um pico discreto claramente distinguível, com sinal, pelo menos, três vezes superior ao sinal de ruído. Este parâmetro foi determinado pela análise de 10 réplicas de amostras fortificadas à concentração de 5ng/mL por comparação com amostras brancas ($n=10$).

Segundo os critérios anteriormente referidos, o LLOQ obtido com o presente trabalho foi de 10 ng/mL para ambos os analitos de estudo e os LODs obtidos foram de 5 ng/mL também para ambos (Tabela 7).

Tabela 7: Dados relativos à linearidade ($n=5$).

Composto	Gama de linearidade (ng/mL)	Linearidade*		R^2	LLOQ (ng/mL)	LOD (ng/mL)
		Declive	Interceção			
MTD	10 - 250	0,007 \pm 0,001	0,336 \pm 0,101	0,998 \pm 0,002	10	5
EDDP	10 - 250	0,069 \pm 0,024	0,863 \pm 0,823	0,997 \pm 0,002	10	5

*Valores expressos como média \pm desvio padrão.

A literatura científica publicada que utiliza esta mesma amostra biológica na determinação de MTD e EDDP é bastante limitada, no entanto, quando comparamos os resultados do presente trabalho, com aqueles obtidos por outros autores, estes limites são considerados satisfatórios, particularmente devido à utilização de apenas 50 µL de OF.

Os limites apresentados neste trabalho são consideravelmente inferiores aos publicados por outros autores, nomeadamente Concheiro *M et al* (2010) (47) descrevem LOQs de 1 µg/mL e LODs de 0,2 µg/mL para MTD e EDDP, utilizando volumes de FO superiores, 250 µL, previamente submetidos a separação com cartuchos de extração de fase reversa através de uma placa de precipitação prévia de proteínas, seguido da análise no sistema de LC-MS/MS. Já no trabalho publicado por Ya-Ching Hsu *et al* (2013) os autores obtiveram LOQs para a MTD e EDDP de 20 e 3 ng/mL, respetivamente, utilizando 1 mL de FO e posterior análise por GC-MS.

No entanto os resultados obtidos com o presente método são inferiores aos apresentados por Hsiu-Chuan Liu *et al* (2013) (48). Estes autores utilizaram 40 µL de FO mediante injeção direta no sistema de LC-MS-MS. Foi possível assim alcançar LOQs de 0,25 ng/mL tanto para MTD como para o EDDP, e LODs de 0,1 ng/mL para a MTD e de 0,25 ng/mL para o EDDP. No entanto esta injeção direta da amostra num sistema cromatográfico diminui o tempo de vida útil das colunas cromatográficas bem como aumenta a sujidade na fonte de ionização e no detetor, motivo pelo qual a maior parte dos autores, tendo em conta a complexidade da amostra utilizada, opta por efetuar um passo prévio de preparação antes da análise por cromatografia.

É importante salientar que a comparação do presente estudo com outros publicados onde se utilize a mesma técnica de preparação não é possível de realizar, visto que este é o primeiro trabalho que utiliza DSS como técnica de extração para a determinação de MTD e EDDP em amostras de FO.

7.2.3. Precisão intradia, interdia, intermédia e exatidão

Num método analítico a precisão, avalia a proximidade de concordância entre uma série de medidas efetuadas partindo da mesma amostra, e é expressa como coeficiente de variação (CV,%). A sua determinação tem por base a razão entre a média e o desvio padrão. Os valores de CV aceitáveis devem ser inferiores a 15% para todas as concentrações exceto para o LLOQ que deve ser de 20%.

A exatidão pode ser definida como a concordância entre os valores médios determinados pelo método analítico e o valor real, sendo descrita em termos de BIAS ou ERM. Estes devem estar compreendidos entre $\pm 15\%$ do valor nominal, ou $\pm 20\%$ se for o LLOQ.

Durante a validação de um método, é essencial a avaliação destes dois parâmetros ao longo de toda a faixa de quantificação. Assim sendo, no decorrer da validação do presente método, foi avaliada a precisão e exatidão intradia, interdia e intermédia.

A precisão intradia avalia a repetibilidade dos resultados do método sob as mesmas condições de preparação (por exemplo dia, equipamento e laboratório, operador). Esta precisão foi avaliada através da análise de 6 réplicas de FO em branco, fortificado com EDDP e MTD a 3 níveis de concentração (10; 100 e 250 ng/mL) no mesmo dia e analisadas de acordo com o

procedimento de extração descrito anteriormente. Os CVs obtidos foram menores que 11% para todas as concentrações estudadas, com uma imprecisão dentro de $\pm 6\%$ (Tabela 8).

Tabela 8: Precisão e exatidão intradia (n=6).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	ERM (%)
MTD	10	9,90 \pm 1,09	10,99	-1,04
	100	105,71 \pm 4,25	4,02	5,71
	250	238,39 \pm 11,20	4,70	-4,64
EDDP	10	10,55 \pm 0,98	9,31	5,45
	100	101,20 \pm 10,72	10,60	1,20
	250	264,95 \pm 21,50	8,12	5,98

*Valores expressos como média \pm desvio padrão.

A precisão interdia, ou reprodutibilidade, envolve a variação de certas condições previamente definidas, tais como: diferentes dias, analistas ou equipamentos. Assim a precisão e exatidão interdia foi avaliada durante um período de 5 dias a 7 níveis de concentração. Os CVs obtidos foram inferiores a 15% para os analitos alvo em todas as concentrações testadas, com um ERM dentro de $\pm 11\%$ (Tabela 9).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	ERM (%)
MTD	10	10,45 \pm 1,03	9,84	4,46
	25	22,26 \pm 1,12	5,05	-10,94
	50	52,31 \pm 3,88	7,42	4,62
	100	108,13 \pm 4,49	4,16	8,13
	150	156,29 \pm 8,14	5,21	4,20
	200	211,08 \pm 9,21	4,36	5,54
	250	255,77 \pm 8,16	3,19	2,31
EDDP	10	10,89 \pm 0,81	7,46	8,95
	25	23,66 \pm 1,69	7,15	-5,37
	50	48,36 \pm 2,94	6,09	-3,28
	100	102,22 \pm 7,79	7,62	2,21
	150	155,09 \pm 4,63	2,99	3,39
	200	204,74 \pm 4,44	2,17	2,37
	250	248,58 \pm 5,49	2,21	-0,57

Tabela 9: Precisão e exatidão interdia (n=5).

*Valores expressos como média \pm desvio padrão.

Simultaneamente, a precisão e exatidão intermédia também foram avaliadas, através da análise em triplicado de amostras de QC em quatro níveis de concentração (15, 35, 125 e 225 ng/mL). Os CVs obtidos foram inferiores a 10% para os analitos, com um ERM dentro de $\pm 5\%$ (Tabela 10). Este parâmetro permite avaliar se o método é afetado pelo analista, material utilizado, reagentes ou laboratório

Tabela10: Precisão e exatidão intermedia (n=5).

Composto	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	ERM (%)
MTD	15	15,36 ± 0,59	7,25	2,50
	35	36,53 ± 2,21	7,50	4,25
	125	136,32 ± 2,15	9,00	4,50
	225	226,93 ± 1,39	1,50	1,14
EDDP	15	15,30 ± 0,27	6,00	1,75
	35	34,78 ± 1,55	9,25	-0,75
	125	121,20 ± 5,27	5,75	-2,75
	225	226,20 ± 8,95	7,50	0,50

*Valores expressos como média ± desvio padrão.

Em todos os parâmetros os valores obtidos estão dentro das gamas de valores definidas como aceitáveis pelas *guidelines* de validação anteriormente descritas.

7.2.4. Fatores de diluição

Com a possibilidade de existirem amostras reais com concentrações acima do limite superior de quantificação é necessário realizar, durante a validação, um ensaio em que a amostra é diluída numa matriz de FO branca. Adicionalmente, este parâmetro também assume particular interesse quando apenas está presente um volume de amostra muito reduzido e é necessário fazer alguns ajustes.

Para avaliar a integridade da diluição, duas concentrações acima do ULOQ (300 e 500 ng/mL) foram preparadas e três fatores de diluição foram estudados (1:2, 1:5 e 1:10). Todas as diluições realizadas permitiram uma determinação precisa de EDDP e MTD (Tabela 11). Os CVs obtidos, tanto para o EDDP como para a MTD, foram inferiores a 13%, com uma imprecisão de ± 12%. Cada um dos ensaios foi realizado em triplicado durante o quarto dia de validação, dando garantias de que nem o BIAS nem a precisão, são afetados significativamente quando a amostra é diluída.

Tabela 11:Fatores de diluição (n=3).

Analito	Fator de diluição	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	ERM (%)
MTD	1:2	300	318,21 ± 15,34	4,82	6,07
		500	495,15 ± 29,38	5,93	-0,97
300		299,06 ± 12,08	4,04	-0,31	
500		492,48 ± 62,78	12,75	-1,50	
MTD	1:5	300	329,46 ± 9,69	2,94	9,82
		500	521,72 ± 35,23	6,75	4,34
300		295,15 ± 29,54	10,01	-1,62	
500		457,84 ± 8,09	1,77	-8,43	
MTD	1:10	300	334,64 ± 2,72	0,81	11,55
		500	516,98 ± 46,18	8,93	3,40
300		307,41 ± 14,00	4,55	2,47	
500		469,79 ± 40,67	8,66	-6,04	

*Valores expressos como média ± desvio padrão.

7.2.5. Estabilidade

Ao realizar estudos de estabilidade é possível observar o comportamento dos analitos alvo quando as amostras adicionadas são submetidas a diferentes condições. Desta forma, foi possível avaliar a aplicabilidade do método após diferentes tipos de armazenamento. No presente estudo foram avaliados quatro tipos de estabilidade: em amostras processadas a temperatura ambiente, a curto prazo a temperatura ambiente, em ciclos de congelamento e descongelamento e a longo prazo a temperatura ambiente. As amostras utilizadas neste ensaio encontravam-se nos níveis de concentração de 15, 35, 125 e 225 ng/mL sendo que cada um dos ensaios foi efetuado em triplicado. Foram utilizados os mesmos critérios que no estudo da precisão e exatidão, isto é, as variações de concentração foram inferiores a 15% ($CV \leq 15\%$) para todas as concentrações em estudo e os valores de BIAS situaram-se em $\pm 15\%$ da concentração nominal.

Quanto à estabilidade das amostras processadas, as amostras após extração e análise foram deixadas durante 24h a temperatura ambiente e re-analisadas. Os valores obtidos foram comparados com amostras extraídas e analisadas no mesmo dia às mesmas concentrações de estudo. Os CVs obtidos foram menores que 13% com ERM dentro de um intervalo de $\pm 12\%$ e a inexatidão situou-se por baixo de $\pm 13\%$.

Tabela 12: Estabilidade das amostras processadas (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada * (ng/mL)	CV (%)	ERM (%)
MTD	15	14,29 ± 1,26	8,83	-4,75
	35	36,76 ± 4,62	12,56	5,03
	125	139,24 ± 2,34	1,68	11,39
	225	245,31 ± 4,98	2,03	9,03
EDDP	15	15,42 ± 0,64	4,18	2,80
	35	34,93 ± 2,71	7,76	-0,19
	125	128,66 ± 12,30	9,56	2,93
	225	236,01 ± 27,28	11,56	4,90

*Valores expressos como média ± desvio padrão.

A estabilidade a curto prazo foi avaliada considerando um período de 24h (*overnight*), à temperatura ambiente e protegidas da luz e após esse período foram aplicados 50 µL nos cartões DSS. As amostras foram posteriormente extraídas de acordo com o método descrito anteriormente e injetadas no sistema cromatográfico. Os valores obtidos foram comparados com amostras extraídas e analisadas no mesmo dia às mesmas concentrações de estudo. Os CVs obtidos foram menores que 15% para todas as concentrações, com um ERM dentro de ± 13%.

Tabela 13: Estabilidade a curto-prazo (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada * (ng/mL)	CV (%)	ERM (%)
MTD	15	15,87 ± 0,13	0,81	5,81
	35	36,82 ± 2,10	5,71	5,21
	125	141,15 ± 2,42	1,72	12,92
	225	229,78 ± 12,87	5,60	2,12
EDDP	15	14,96 ± 1,15	7,69	0,27
	35	33,63 ± 0,95	2,82	-3,91
	125	119,20 ± 3,24	2,72	-4,64
	225	241,59 ± 22,92	9,49	7,37

*Valores expressos como média ± desvio padrão.

No caso da estabilidade durante os ciclos de congelamento/descongelamento, as amostras foram congeladas durante 24 horas, depois deixadas a descongelar à temperatura ambiente e depois novamente congeladas. Foram realizados 3 ciclos no total. Após o último processo de descongelamento as amostras foram extraídas e processadas de acordo com o método desenvolvido. Os valores obtidos foram comparados com amostras extraídas e analisadas no mesmo dia às mesmas concentrações de estudo. Os CVs obtidos foram menores que 15% para todos os níveis de concentração, com uma imprecisão dentro de 6%.

Tabela 14: Estabilidade durante ciclos de congelação/descongelação (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada * (ng/mL)	CV (%)	ERM (%)
MTD	15	15,36 ± 1,45	9,44	2,37
	35	34,39 ± 1,82	5,30	-1,75
	125	132,56 ± 6,90	5,20	6,04
	225	234,64 ± 10,60	4,52	4,28
EDDP	15	15,52 ± 1,09	7,02	3,44
	35	35,20 ± 5,14	14,60	0,57
	125	125,93 ± 13,99	11,11	0,74
	225	237,50 ± 3,48	1,47	5,56

*Valores expressos como média ± desvio padrão.

Por último, na estabilidade a longo prazo, as amostras preparadas foram aplicadas nos cartões DSS e deixadas na bancada a temperatura do laboratório (a qual variou entre 25-30°C) durante 2 meses. Foi possível observar que o EDDP apresentou estabilidade durante os 2 meses de estudo, no entanto, a MTD só apresentou estabilidade durante 2 semanas. Em todas as concentrações estudadas, os CVs obtidos foram inferiores a 14%, com um ERM dentro de ± 15%.

Tabela 15: Estabilidade a longo-prazo (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	CV (%)	ERM (%)
EDDP (2 meses)	15	8,75	-4,13
	35	7,31	3,74
	125	11,71	-4,84
	225	3,45	-10,85
MTD (2 semanas)	15	11,11	0,42
	35	10,90	1,12
	125	5,53	-8,44
	225	11,55	4,15

7.2.6. Recuperação

A recuperação de um método analítico, ou eficiência de extração, refere-se à relação percentual entre os resultados analíticos obtidos pelo detetor para uma quantidade de analito adicionado e extraído da matriz biológica e aqueles obtidos para a quantidade real de analito presente na matriz.

No presente procedimento para avaliar as recuperações obtidas foram preparados, em triplicado, dois conjuntos de amostras a três níveis de concentração (25, 100 e 500 ng/mL).

No primeiro conjunto para calcular a percentagem de recuperação, as amostras de FO foram primeiro fortificadas com as concentrações supramencionados e só depois foram sujeitas a extração, e posteriormente, foi adicionado o padrão interno. No segundo conjunto, que representa 100% de eficiência, a extração foi realizada numa matriz de FO branca, após a qual

foram adicionados os analitos e padrões internos. Os resultados da recuperação foram alcançados comparando as áreas relativas obtidas por ambos os conjuntos de ensaios.

Na Tabela 16 encontram-se resumidos os resultados relativos à recuperação. Foi obtida uma recuperação média de 67% para a MTD e de 54% para o EDDP.

Tabela 16: Eficiência de extração dos compostos sob as condições de extração desenvolvidas (n=3).

Analito	Eficiência de extração (%)		
	25 ng/mL	100 ng/mL	500 ng/mL
MTD	60,5 ± 13,3	74,2 ± 13,7	66,7 ± 7,1
EDDP	63,3 ± 4,2	54,2 ± 3,2	45,3 ± 2,9

À hora de comparar os resultados obtidos com outros já publicados na literatura foi possível verificar que as recuperações obtidas estão na mesma ordem de grandeza com outros estudos. Dos Santos Lucas *et al* (2000) (49) obtiveram, com uma amostra de 0,1 mL de OF recuperações entre 21-66 % para ambos os compostos com recurso à extração líquido-líquido, sendo que para o primeiro composto o LOD foi de 32 ng/mL e LOQ de 99 ng/mL e no caso do segundo composto o LOD foi de 29 ng/mL e LOQ de 88 ng/mL. Também neste mesmo trabalho, mas recorrendo a SPME, não se observaram grandes diferenças para estes resultados. No trabalho de Riet Damns *et al.* (2003) (50) com 200 µL de OF as percentagens de recuperação da MTD e EDDP foram também próximas de 100%, utilizando unicamente o processo de precipitação de proteínas.

No trabalho de Concheiro M. *et al* (2010) (47) a recuperação de MTD situou-se entre os 47-51 % e a do EDDP entre 65-66 % O volume de amostra utilizado foi de 0,25 mL e os LODs obtidos situaram-se entre 0, 2 e 0,8 ng/mL e os LLOQ entre 0,5 - 1 ng/mL.

Quanto á utilização de DSS mas para outros analitos, Abdel-Rehim A e Abdel-Rehim M (2014) (29) mostraram que a análise com DSS de uma amostra de FO fortificada em comparação com a injeção direta da mesma concentração de lidocaína resultou numa recuperação próxima de 100 %.

No caso do estudo que envolvia a determinação de antiepilépticos publicado do Patil KM e Bodhankar SL (2005) (51), obtiveram recuperações absolutas para a lamotrigina, fenobarbital, carbamazepina e fenitoína na ordem de 94-102%. No trabalho de Carvalho J. *et al* (2018) (52), a percentagem de recuperação desta mesma classe terapêutica, situou-se entre 41 e 61%.

Como referido anteriormente não é possível comparar os dados obtidos com outros estudos utilizando o mesmo procedimento de extração para os compostos em estudo por não existir até a data nenhuma publicação. Por este motivo é necessário referir, que as diferenças entre os estudos ao nível do procedimento de extração utilizado podem influenciar a recuperação dos compostos. Salienta-se ainda que com estes valores de recuperação os LODs e LLOQs alcançados situam-se dentro do intervalo de concentrações habitualmente utilizado para a monitorização do consumo de MTD em amostras reais e ainda que, estes valores foram inferiores à maioria

dos publicados por outros autores, pelo que o método aqui proposto revelou ser sensível para a sua aplicação na rotina laboratorial.

7.2.7. Aplicabilidade do método

Todo processo de validação envolve a aplicação do método desenvolvido em amostras reais, demonstrado a sua eficácia em situações reais. Foram recolhidas por *spitting* amostras de FO de voluntários que se encontravam em terapêutica de substituição com MTD. A recolha foi feita no Centro de Atendimento ao Toxicodependente - Casa de Santiago (Belmonte) e enviadas ao Laboratório de Fármaco-Toxicologia (UbiMedical, Covilha) para proceder a sua análise. Estas amostras foram conservadas a -20°C até à sua análise. Após secagem da respetiva mancha de acordo com o procedimento anteriormente descrito procedeu-se à sua extração e análise cromatográfica. A título de exemplo na Figura 14 encontra-se representado um cromatograma relativo a uma amostra real, nas concentrações de analito de $246,56 \pm 7,53$ e $20,65 \pm 3,08$ ng/mL para MTD e EDDP, respetivamente.

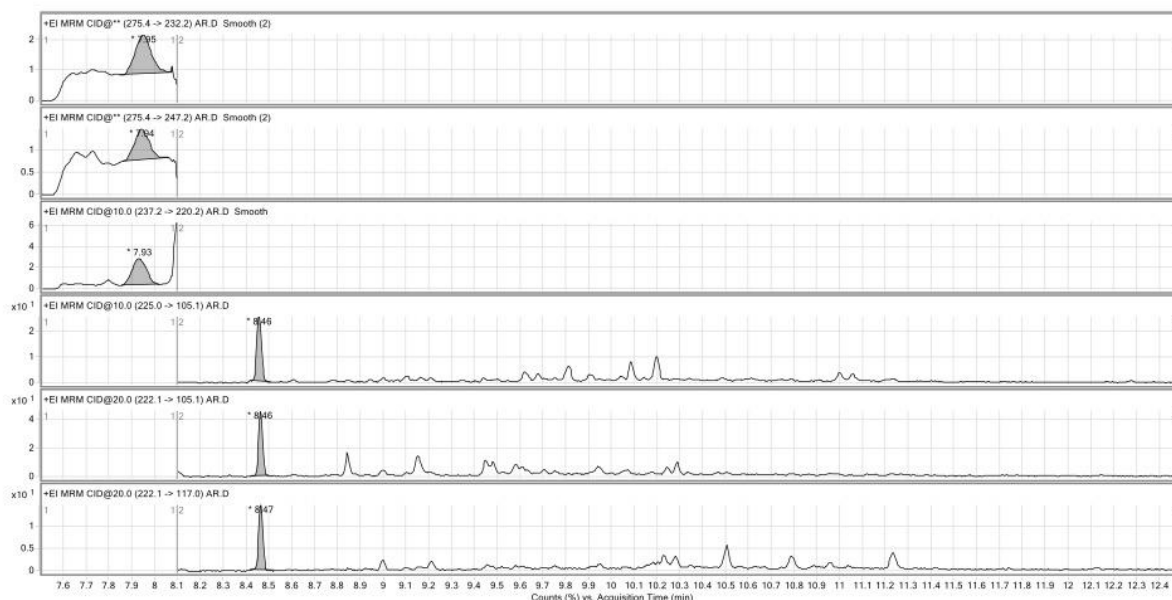


Figura 14: Cromatograma de uma amostra real à concentração de $20,65 \pm 3,08$ ng/mL para o EDDP e $246,56 \pm 7,53$ ng/mL para a MTD em FO.

8. Considerações finais

- Foi possível desenvolver e otimizar um método para detetar e quantificar MTD e o seu principal metabolito EDDP em amostras de FO com recurso a DSS e posterior análise por GC-MS/MS.
- Os principais parâmetros suscetíveis de afetar o processo de extração foram previamente otimizados com o objetivo de maximizar a recuperação e assim obter baixos limites de deteção e quantificação. Assim sendo foram obtidos a limites de deteção e quantificação baixos de 5 e 10 ng/mL, respetivamente, tanto para a MTD

como para o EDDP e recuperações médias superiores a 54% para compostos de estudo. Após a validação, o presente método, apresentou linearidade na gama de concentrações de 10-250 ng/mL, com baixos limites de detecção, bem como valores adequados de precisão e exatidão.

- Foi possível a utilização de volumes de amostra reduzidos (50 µL), o qual supõe uma vantagem à hora de realizar uma análise toxicológicas, pois existem muitas condições que comprometem a produção normal de saliva bem como permite a utilização desta amostra para outro tipo de análises e/ou estudos.
- O procedimento de extração demonstrou ser simples, sensível, custo-efetivo, garantindo, simultaneamente, a estabilidade das amostras em variadas condições, não comprometendo o transporte e armazenamento após a colheita.
- O método foi aplicado com sucesso a amostras reais, tornando-o numa ferramenta fundamental ao nível da monitorização de indivíduos sob terapia de substituição de opiáceos/manutenção com MTD.

9. Bibliografia

1. BRUNTON LL, Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 2014.
2. Ling W, Angeles L, Wesson DR, Francisco S. Drugs of Abuse Opiates. [cited 2018 Sep 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1002412/pdf/westjmed00117-0103.pdf>
3. De Jesús F, García A. Síndrome de abstinencia de opioides. [cited 2018 Sep 26]; Available from: http://psiquiatria.org.co/web/wp-content/uploads/2012/07/enlace49_19.pdf
4. Strategies to prevent diversion of opioid substitution treatment medications [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2936/OST_medications_POD2016.pdf
5. Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E. Methadone—metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Res [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2018 Sep 26];50(6):551-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661804001124?via%3Dihub>
6. Methadone maintenance treatment. 2009 [cited 2018 Sep 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310658/?report=reader>
7. Department of Health | 4 The principles of methadone maintenance therapy [Internet]. [cited 2018 Sep 27]. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/drugtreat-pubs-methrev-toc-drugtreat-pubs-methrev-4>
8. Metadona | História [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: <http://metadona.wixsite.com/toximecfcup2015/historia>
9. A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: http://www.sicad.pt/BK/Publicacoes/Lists/SICAD_PUBLICACOES/Attachments/129/RelatorioAnual_2016_A_SituacaoDoPaisEmMateriaDeDrogas_e_Toxicodependencias.pdf
10. Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. J Pharmacol Toxicol Methods [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2018 Sep 26];42(2):61-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871900000435?via%3Dihub>
11. Metadona [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Metadona>
12. José Osvaldo Barbosa Neto, Marília Arrais Garcia JBSG. Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. [cited 2018 Sep 27]; Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rdor/v16n1/1806-0013-rdor-16-01-0060.pdf>

13. Gallardo E, Barroso M, Queiroz J. Current technologies and considerations for drug bioanalysis in oral fluid. *Bioanalysis* [Internet]. 2009 Jun [cited 2018 Jul 2];1(3):637-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083159>
14. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* [Internet]. 2001 Feb 1;85(2):162-9. Available from: <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>
15. Gröschl M. Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics. *Bioanalysis* [Internet]. 2017 Apr 1;9(8):655-68. Available from: <https://doi.org/10.4155/bio-2017-0010>
16. Gallardo E, Queiroz JA. The role of alternative specimens in toxicological analysis. *Biomed Chromatogr* [Internet]. 2008;22(8):795-821. Available from: <http://doi.org/10.1002/bmc.1009>
17. Drug Testing Options Summary. [cited 2018 Sep 27]; Available from: <https://www.labcorp.com/sites/default/files/L3681-0216-6.pdf>
18. Janela de detecção - Gentox [Internet]. [cited 2018 Sep 27]. Available from: <https://www.gentox.com.br/janela-de-deteccao/>
19. Agilent Technologies: Sample Preparation Fundamentals For Chromatography. [cited 2018 Sep 30]; Available from: www.agilent.com/chem/sampleprep
20. Kataoka H. Recent Advances in Solid-Phase Microextraction and Related Techniques for Pharmaceutical and Biomedical Analysis. *Curr Pharm Anal* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2018 Jul 2];1(1):65-84. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-4129&volume=1&issue=1&page=65>
21. Queiroz SCN, Collins CH, Jardim ICSF. Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica. *Quim Nova* [Internet]. 2001 Feb [cited 2018 Sep 30];24(1):68-76. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422001000100013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
22. Peng J, Tang F, Zhou R, Xie X, Li S, Xie F, et al. New techniques of on-line biological sample processing and their application in the field of biopharmaceutical analysis. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2018 Sep 30];6(6):540-51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383516300697>
23. Chantada-Vázquez MP, Moreda-Piñeiro J, Cantarero-Roldán A, Bermejo-Barrera P, Moreda-Piñeiro A. Development of dried serum spot sampling techniques for the assessment of trace elements in serum samples by LA-ICP-MS. *Talanta* [Internet]. 2018 Aug 15 [cited 2018 Sep 30];186:169-75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914018304053?via%3Dihub>
24. Hannon WH, Therrell BL. Overview of the History and Applications of Dried Blood Samples. In: *Dried Blood Spots* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014 [cited 2018 Sep 28]. p. 1-15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118890837.ch1>

25. Grüner N, Stambouli O, Ross RS. Dried blood spots--preparing and processing for use in immunoassays and in molecular techniques. *J Vis Exp* [Internet]. 2015 Mar 13 [cited 2018 Sep 28];(97). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25867233>
26. Pedersen L, Andersen-Ranberg K, Hollergaard M, Nybo M. Quantification of multiple elements in dried blood spot samples. *Clin Biochem* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2018 Sep 28];50(12):703-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912016304532?via%3Dihub>
27. Nakahara T, Otani N, Ueno T, Hashimoto K. Development of a hematocrit-insensitive device to collect accurate volumes of dried blood spots without specialized skills for measuring clozapine and its metabolites as model analytes. *J Chromatogr B* [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2018 Sep 28];1087-1088:70-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023218301302?via%3Dihub>
28. De Kesel PM, Capiou S, Lambert WE, Stove CP. Current strategies for coping with the hematocrit problem in dried blood spot analysis. *Bioanalysis* [Internet]. 2014 Jul 27 [cited 2018 Sep 28];6(14):1871-4. Available from: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/bio.14.151>
29. Abdel-Rehim A, Abdel-Rehim M. Dried saliva spot as a sampling technique for saliva samples. *Biomed Chromatogr* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2018 Sep 28];28(6):875-7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bmc.3193>
30. Irie K, Shobu S, Hiratsuji S, Yamasaki Y, Nanjo S, Kokan C, et al. Development and validation of a method for gefitinib quantification in dried blood spots using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to finger-prick clinical blood samples of patients with non-small cell lung cancer. *J Chromatogr B* [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2018 Sep 28];1087-1088:1-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023218301508?via%3Dihub>
31. Zheng N, Zeng J, Ji QC, Angeles A, Aubry A-F, Basdeo S, et al. Bioanalysis of dried saliva spot (DSS) samples using detergent-assisted sample extraction with UHPLC-MS/MS detection. *Anal Chim Acta* [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2018 Sep 3];934:170-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267016307632?via%3Dihub#ib16>
32. Kitson FG, Larsen BS, McEwen CN. Gas chromatography and mass spectrometry : a practical guide [Internet]. Academic Press; 1996 [cited 2018 Sep 28]. 381 p. Available from: <https://books.google.pt/books?id=T2I4XSBREf0C&printsec=frontcover&dq=Gas+Chromatography+And+Mass+Spectrometry+-+A+Practical+Guide-FKitsonEtAlAp1996&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwiH26PmrN3dAhVJ1xoKHYNmBjkQ6AEIKDAA#v=onepage&q&f=false>
33. Skoog, Douglas A., West, Donald M., Holler, F. James, Crouch SR. Fundamentos de Química Analítica - Tradução da 8ª edição norte-americana. Thomson Learning, editor.

2006. 1106 p.
34. Hoffmann E De, Stroobant V. Mass Spectrometry - Principles and Applications. [Internet]. Vol. 29, Mass spectrometry reviews. 2007. 945-61 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21057935>
 35. Donald L. Pavia, Gary M. Lampman GSK e JRV. Introduction to Spectroscopy. Fifth.
 36. Filipa A, Gonçalves P. Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para pesquisa de 2-feniletilaminas em fluidos biológicos. 2011 [cited 2018 Sep 28]; Available from: http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/8028/1/ulfc103604_tm_Alexandra_Goncalves.pdf
 37. Demoliner A, Grande R. OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA EMPREGANDO SPE E LC-ESI-MS/MS PARA DETERMINAÇÃO DE MULTICLASSES DE AGROTÓXICOS E METABÓLITOS EM ÁGUA DE SUPERFÍCIE E DE ABASTECIMENTO PÚBLICO DISSERTAÇÃO DE MESTRADO. 2008 [cited 2018 Sep 28]; Available from: <http://www.ppgquimica.furg.br/images/stories/dissertacao/DissertacaodeMestradoDeAdrianaDemoliner.pdf>
 38. Schreiber A. Advantages of Using Triple Quadrupole over Single Quadrupole Mass Spectrometry to Quantify and Identify the Presence of Pesticides in Water and Soil Samples [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: <https://sciex.com/Documents/brochures/msTripleQuad-Pesticides-Testing.pdf>
 39. Walorczyk S. Development of a multi-residue screening method for the determination of pesticides in cereals and dry animal feed using gas chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry. J Chromatogr A [Internet]. 2007 Sep 21 [cited 2018 Sep 28];1165(1-2):200-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002196730701326X?via%3Dihub>
 40. Medina D Fareleira F Costa J Vaz Carneiro A CEMBE JM, Costa J FF, Carneiro VA. Norma de orientação clínica para o tratamento farmacológico da dependência opiácea [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: www.cembe.org
 41. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 1]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070107.Pdf>
 42. Scientific working group for forensic toxicology (SWGTOX) standard practices for method validation in forensic toxicology. J Anal Toxicol. 2013;
 43. Timmerman P, White S, Globig S, Lüdtke S, Brunet L, Smeraglia J. EBF recommendation on the validation of bioanalytical methods for dried blood spots. Bioanalysis [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Jul 2];3(14):1567-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749218>
 44. Sofia C, Vaz C. Relatório de Estágio Profissional. [cited 2018 Oct 4]; Available from: <http://bdigital.ipg.pt/dspace/bitstream/10314/3915/1/F EP1 - Cristiana Vaz.pdf>
 45. World Anti-doping Agency (WADA): IDENTIFICATION CRITERIA FOR QUALITATIVE ASSAYS INCORPORATING COLUMN CHROMATOGRAPHY AND MASS SPECTROMETRY. 2010 [cited

- 2018 Sep 28]; Available from: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_TD2010IDCrV1.0_Identification Criteria for Qualitative Assays_May 08 2010_EN.doc.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_TD2010IDCrV1.0_Identification_Criteria_for_Qualitative_Assays_May_08_2010_EN.doc.pdf)
46. BRITO NM, DE AMARANTE JUNIOR OP, POLESE L, RIBEIRO ML. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS: ESTRATÉGIA E DISCUSSÃO. *Pestic Rev Ecotoxicologia e Meio Ambient* [Internet]. 2003 Dec 31 [cited 2018 Sep 29];13(0). Available from: <http://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/3173>
 47. Concheiro M, Gray TR, Shakleya DM, Huestis MA. High-throughput simultaneous analysis of buprenorphine, methadone, cocaine, opiates, nicotine, and metabolites in oral fluid by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* [Internet]. 2010 Sep [cited 2018 Sep 29];398(2):915-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20652688>
 48. Hsu Y-C, Chen B-G, Yang S-C, Wang Y-S, Huang S-P, Huang M-H, et al. Methadone concentrations in blood, plasma, and oral fluid determined by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* [Internet]. 2013 May 23 [cited 2018 Oct 1];405(12):3921-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00216-012-6460-2>
 49. dos Santos Lucas AC, Bermejo A, Fernández P, Tabernero MJ. Solid-phase microextraction in the determination of methadone in human saliva by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2000 Mar [cited 2018 Jul 2];24(2):93-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732946>
 50. Dams R, Murphy CM, Choo RE, Lambert WE, De Leenheer AP, Huestis MA. LC-Atmospheric Pressure Chemical Ionization-MS/ MS Analysis of Multiple Illicit Drugs, Methadone, and Their Metabolites in Oral Fluid Following Protein Precipitation. 2003 [cited 2018 Sep 30]; Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
 51. Patil KM, Bodhankar SL. Simultaneous determination of lamotrigine, phenobarbitone, carbamazepine and phenytoin in human serum by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2018 Jul 10];39(1-2):181-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708505002219>
 52. Carvalho J, Rosado T, Barroso M, Gallardo E. Determination of Antiepileptic Drugs Using Dried Saliva Spots. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2018 Sep 6 [cited 2018 Sep 24]; Available from: <https://academic.oup.com/jat/advance-article/doi/10.1093/jat/bky064/5091387>

ANEXOS

Anexo 1. Modelo representativo do Anexo X, para requisição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA IIIA, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 1593, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ Anexo X

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Esterneiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

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

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

Anexo 3. Protocolos preparados no setor da farmacotecnia do CHUCB.

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Hematologia	Doença de Hodgkin	ABVD	28 dias	Ondansetrom 8 mg Paracetamol 1000 mg Dexametasona 5 mg	Vinblastina 6 mg/m ² Dacarbazina 375 mg/m ² Doxorrubicina 25 mg/m ² Bleomicina 10 mg/m ²
	Mieloma Multiplo	CYBORD	28 dias	Dexametasona 40 mg	Ciclofosfamida 300 mg/m ² Bortezomib 1,3 mg/m ²
		Veldex Srmanal	35 dias	Dexametasona 25 mg	Bortezomib 1,3 mg/m ²
	Linfoma Nodular, Ganglios linfáticos de locais múltiplos	Rituximab	28 dias	Paracetamol 1000 mg Clemastina 2 mg	Rituximab 375 mg/m ²
	Doença de Hodgkin	(R) COPP	28 dias	Metilprednisolona 125 mg Ondansetrom 8 mg	Ciclofosfamida 650mg/m ² Vincristina 1.4 mg/m ² Procarbazina 100 mg/m ² Prednisolona 40 mg/m ²
	Leucemia Linfoide Cronica, sem menção de remissão	FCR	28 dias	Paracetamol 1000 mg Clemastina 2 mg Ondansetrom 8 mg	Rituximab 375 mg/m ² Fludarabina 25 mg/m ² Ciclofosfamida 150m/m ²

	Linfoma Não Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Metilprednisolona 125 mg Paracetamol 1000 mg Ondansetrom 8 mg Ranitidina 300 mg	Rituximab 375 mg/m ² Ciclofosfamida 150m/m ² Doxorrubicina 50 mg/m ² Vincristina 1.4 mg/m ² Prednisolona 60 mg/m ²
	Neoplasia Colo- Rectal	Recto- QRT	7 dias	Dexametasona 5 mg Ondansetrom 8mg	Fluorouracilo 1575 mg/m ²
Quimioterapia	Neoplasia	Gemcitabina	28 dias	Dexametasona 5 mg Ondansetrom 8 mg	Gemcitabina 1000 mg/m ²
		Paclitaxel (Mama)	semanal	Lorazepam 1 mg Clemastina 2 mg Dexametasona 8 mg Ranitidina 50 mg	Paclitaxel 80 mg/m ²
		FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg	Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato dissodico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus) Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)
		Cisplatina + 5FU (Gástrico)	28 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 12 mg Ondansetrom 8 mg Fosaprepitant 150 mg Manitol 200 mg/mL Cloreto de Potássio 10 ml Sulfato de Magnésio 10 ml	Cisplatina 100 mg/m ² Flourouracilo 4000 mg/m ²

XELOX	21 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg	Oxaliplatina 130 mg/m ² Capecitabina 1000 mg/m ²
Pertuzumab + Trastuzumab IV + Paclitaxel (Mama9)	21 dias	Lorazepam 1 mg Paracetamol 1000 mg Clemastina 2 mg Dexametasona 8 mg	Pertuzumab 420 mg Trastuzumab 480 mg Paclitaxel 80 mg/m ²
Bevacizumab + Folfiri	14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg Atropina 0,3 mg	Bevacizumab 235 mg Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissodico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus) Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)
GRAMONT	14 dias	Lorazepam 1 mg Metoclopramida 10 mg	Levofolinato dissodico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus) Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)
AC	21 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg	Doxorrubicina 60 mg/m ² Ciclofosfamida 600 mg/m ²
Cetuximab + FOLFOX	14 dias		

	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg Atropina 0,3 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg	Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissodico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus) Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)
	FOLFIRINOX	14 dias	Fosaprepitant 150 mg Gluconato de cálcio 97 mg/ml Dexametasona 8 mg Sulfato de magnésio 10 ml Atropina 0,25 mg Furosemida 20 mg	Oxaliplatina 85 mg/m ² Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissodico 200 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
Carcinoma do colon metastizada	Bevacizumab + FOLFOX	14 dias	Lorazepam 1mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg	Bevacizumab 360 mg Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato dissodico 200 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
Carcinoma do colon metastizado	Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg Atropina 0,25 mg	Bevacizumab 270 mg Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissodico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus) Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)
Doença do pâncreas NCOP	Gemcitabina + NAB-Paclitaxel (Pâncreas)	28 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg	Fosaprepitant 150 mg Paclitaxel 125 mg/m ² Gemcitabina 1000 mg/m ²
Neoplasia maligna da bexiga	Gemcitabina/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg	Carboplatina 5 AUC Gemcitabina 1250 mg/m ²

	Neoplasia maligna do corpo do estomago (gastric)	Cisplatina + 5-FU (infusor de 7 dias)	21 dias	Dexametasona 12 mg Ondansetrom 8 mg Furosemida 20 mg Fosaprepitant 150 mg	Cisplatina 60 mg/m ² Fluorouracilo 1400 mg/m ²
	Carcinoma pulmonar de pequenas células	Carboplatina / Etoposido	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg Ranitidina 50 mg Hidroxizina 25 mg	Carboplatina 5 AUC Etoposido 100 m/m ²
		Topotecano	28 dias		Topotecano 4 mg/m ²
Pneumologia	CPNPC	Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Protocolo Nivolumab	14 dias	-	Nivolumab 222,6 mg
		Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg	Pemetrexedo 500 mg/m ²
	Carcinoma epidermoide do pulmão	Gemcitabina/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg	Gemcitabina 1250 mg/m ² Carboplatina 5 AUC

		Vinorelbina	21 dias	-	Vinorelbina 60 mg/m ²
	Adenocarcinoma do pulmão (estadio IV)	Pemetrexedo/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg	Pemetrexedo 500 mg/m ² Carboplatina 5 AUC
		Nivolumab	14 dias	-	Nivolumab 176.7 mg
Urologia	Neoplasia de comportamento incerto da bexiga	Mitomicina - C	28 dias	-	Mitomicina 40 mg
	Neoplasia maligna da bexiga	Imuno BCG	-	-	Bacilo Calmette-Guerin 1 U.
Reumatologia	Artrite Reumatoide	Metotrexato	semanal	-	Metotrexato 25 mg
Neurologia	Doença de Pompe	Alglucosidase alfa	14 dias	-	Alglucosidase alfa 20 mg/m ²

Anexo 4. Bolsas de NP disponíveis para prescrição médica no CHUCB

Nome Comercial	Designação	Volume	Veia de Administração	Aporte Calórico
Nutriflex ®Lipid Peri	AA. 4,6 g/L N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica ou Central	955 Kcal
Nutriflex ®Omega S	AA. 8 g/L N + Glucose 144 g/L + Lip 40 g/L + Electrólitos Emul inj Sac Frac 1250 mL	1250 mL	Central	1475 Kcal
Smofkabiven® Central	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 Kcal
Smofkabiven®Central	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1970 mL	1970 ml	Central	2220 Kcal

Legenda: AA: aminoácidos; Lip: Lípidos.

Anexo 5. Registo das bolsas de NP que tive oportunidade de preparar no decorrer do estágio no CHUCB (de 19 de fevereiro a 2 de março).

Bolsa	Quantidade	Aditivção	Veia de administração	Validade
		Oligoelementos 10 mL		
Nutriflex Lipid Peri 1E 1250 mL (795kcal/5,7g Azoto)	2	Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis 5 mL Alanina-Glutamina 100 mL	Periférica	7 dias a 2-8°C + 48h à temperatura ambiente

Anexo 6. “Projeto Via Verde do Medicamento”: Lista de medicamentos abrangidos, válida desde 16 de abril de 2018.

Farmacêuticos, Lda.	Forxiga 10mg, 28 comp.	548
	Brilique 90mg, 14 comp.	544
	Brilique 90mg, 56comp.	534
	Bydureon, 4 unid.- 0.65 ml	562
Inger Ingelheim, Lda. (Unifarma)	Atrovent Unidose	236
	Catapresan 0.15 mg, Comprimido, Blister, 60 unidades	920
	Trajenta 5 mg, Comprimido revestido por película, Blister, 30 unidade(s)	540
	Pradaxa 75 mg, Cápsula, Blister, 60 unidade(s)	510
	Pradaxa 150 mg, Cápsula, Blister, 60 unidade(s)	539
	Spiriva 18µg/dose	398
Bik Pharma Portugal, Soc. Unipessoal	Pradaxa 110mg, 60comp.	510
	Budenofalk 2mg/dose, espuma retal	528
	Budenofalk OD 9mg, granulado GR	535
	Salofalk 1g/dose, espuma retal	427
	Salofalk 500 mg, Comprimido gastrorresistente, Blister, 60 unidade(s)	963
Janssen-Cilag	Salofalk Grânulos 1000 mg x 60, Granulado gastrorresistente libertação prolongada	510
	Salofalk enemas 4g/60ml, susp. retal	435
	Risperdal Consta 25mg/2mL	475
	Risperdal Consta 37,5mg/2mL	475
Distribuidora/Serb	Risperdal Consta 50mg/2mL	475
	Mysoline	563
Laboratórios Vitória, S.A.	Asacol 400mg, 60 comp. GR	867
	Asacol 800mg, 60 comp. GR	517
Farmacêuticos, Lda.	Innohep 10.000 U.I. Anti-Xa/0,5mL	281
	Innohep 14.000 U.I. Anti-Xa/0,7mL	281
	Innohep 18.000 U.I. Anti-Xa/0,9mL	281
Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A	Sandimmun Neoral 25mg, 50 cáps.	874
	Sandimmun Neoral 50mg, 30 cáps.	874
	Sandimmun Neoral 100mg, 50 cáps.	874
Danofarm - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Lovenox 20mg/0,2mL x 6	230
	Lovenox 40mg/0,4mL x 6	230
	Lovenox 60mg/0,6mL x 6	284
	Lovenox 80mg/0,8mL x 6	284
	Lantus 100 U/ml, Solução injetável, Caneta pré-cheia 3 ml	506
	Insuman Basal 100 U.I./ml, Suspensão Injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	535
Stol-Myers Squibb	Insuman Rapid 100 U.I./ml, Solução Injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	535
	Apidra 100 U/ml, Solução injetável, Caneta pré-cheia, 3 ml	506
	Eliquis 2,5mg, 60 comp.	538
Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Eliquis 5mg, 60 comp.	548
	Humalog Mix25 KwikPen	518
	Humalog Mix50 KwikPen	518
	Humalog KwikPen 100	510
	Humalog 100U/mL, 5 cartuchos	249

Anexo 7. Panfleto da lista de primeiros cuidados para a mãe e bebé.

Mamã	Bebé	Casa	Benefícios da amamentação	Formulário	Lista de Nascimento
<p>Vestúário e Higiene:</p> <p>O 4 cartazes de noite (preferencialmente abertos à frente) _____</p> <p>O Robô e o zangão (quarto e banho) _____</p> <p>O Surtido de amamentação _____</p> <p>O Pneu/Cinta pós parto _____</p> <p>O Cusco (preferencialmente desmontável) _____</p> <p>O Pneuço ligatório _____</p> <p>O Produto de higiene pessoal _____</p> <p>O Gel/leite do bicho refratante _____</p> <p>Amamentação:</p> <p>O Creme para mamilos _____</p> <p>O Disco absorvente e hidratante _____</p> <p>O Cuchetas para o peito _____</p> <p>O Protetores de mamilo em silicone _____</p> <p>Saúde e Bem-estar:</p> <p>O Pasta com exames/diagnósticos/bolistas de saúde _____</p> <p>O Kit ergonomia/dor das costas _____</p> <p>O Kit ergonomia/dor das costas _____</p> <p>O Roupa e calçado confortável para a mãe _____</p>	<p>Vestúário:</p> <p>O 3 a 4 conjuntos interiores (body e calças) _____</p> <p>O 3 a 4 conjuntos exteriores _____</p> <p>O 2 meias _____</p> <p>O 2 diademas _____</p> <p>O 4 pares de meias _____</p> <p>O 8 pacotes de bicho (com ou sem) _____</p> <p>O 6 pacotes de pano _____</p> <p>O lenço _____</p> <p>É aconselhável retirar as etiquetas da roupa e lavar roupa com água e sabão neutro. Diarria e vesículas do bebê por picadas ocasionais cada um as peças necessárias para uma troca completa.</p> <p>Higiene:</p> <p>O Creme hidratante corpo/peito _____</p> <p>O Leite de bicho opor/leite _____</p> <p>O Água de limpar _____</p> <p>O Produto de higiene pessoal _____</p> <p>O Produto de higiene pessoal _____</p> <p>O Creme para mudar da fralda _____</p> <p>O Produto de higiene pessoal _____</p> <p>O Comprimido TBT _____</p> <p>Não esquecer a cadêntica auto para a saúde da maternidade.</p>	<p>Alimentação:</p> <p>O Bimba tira leite manual/eletro _____</p> <p>O Flaco de congelado _____</p> <p>O Biberão e tetina _____</p> <p>O Chupeta _____</p> <p>O Esterilizador _____</p> <p>O Biberão _____</p> <p>O Aquedutor de biberões ouso/ouro _____</p> <p>O Donador de leite/papa _____</p> <p>Higiene:</p> <p>O Soro fisiológico(unidose) _____</p> <p>O Álcool _____</p> <p>O Termômetro (temperatura corporal) _____</p> <p>O Aspirador nasal e roscanga _____</p> <p>O Espinha natural marinha _____</p> <p>O Óleo de bicho/masagem _____</p> <p>Outros:</p> <p>O Almofada de amamentação _____</p> <p>O Repregador _____</p> <p>O Pneuço _____</p> <p>O Mordedor _____</p> <p>O Termômetro _____</p> <p>O Luz de presença _____</p> <p>O Manteiga _____</p> <p>O Biscoitos _____</p> <p>O Conjurto para amamentação _____</p>	<p>Benefícios da amamentação</p> <p>Existe a nível mundial um consenso sobre a amamentação. Segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde, a amamentação deve ser exclusiva durante os primeiros 6 meses de vida do bebé, e posteriormente completada com alguns alimentos sólidos até aos dois anos.</p> <p>Para além dos seus benefícios nutricionais, a amamentação protege o bebé contra infeções, regula e reforça os sistemas fisiológicos da mãe e do bebé e promove a ligação entre os dois.</p> <p>Algumas dicas sobre o leite materno</p> <p>O leite materno tem um prazo de validade estável se conservado no frigorífico durante 48 horas e até 3 meses, se conservado no congelador.</p> <p>Não restam dúvidas? Fale connosco ...</p>	<p>Nome da Mãe: _____</p> <p>Data prevista para o parto: _____</p> <p>Nome do Bebê: _____</p> <p>Contacto: _____</p>	<p>Nome da Mãe: _____</p> <p>Data prevista para o parto: _____</p> <p>Nome do Bebê: _____</p> <p>Contacto: _____</p> <p>farmáciamoderna</p> <p>Rua Comendador Baptista 11 • 3650-201 C. Dairã Tel. Fax: 233 282 212 • Email: farmaciainformacao@fm.com.pt</p> <p>Lista de Nascimento</p>

Anexo 8. Publicações e comunicações

O presente trabalho foi apresentado como comunicação em formato poster no 56TH Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) 2018, que decorreu nos dias 26 a 30 de agosto de 2018 na Bélgica:

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

RIBEIRO A, PRATA M, ROSADO T, RESTOLHO J, BARROSO M, ARAÚJO A.R.T.S, GALLARDO E.

Este trabalho encontra-se publicado na revista “TIAFT 2018 26-30/08 Ghent Belgium Program & Abstract Book” e foi também submetido para publicação para a revista *Journal of Analytical Toxicology*.

P033

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

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

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

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

O presente trabalho foi também apresentado como comunicação em formato poster no 16º Congresso Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses que decorreu nos dias 16 a 18 de novembro de 2017 em Coimbra:

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

C.VAZ, A. RIBEIRO, M.PRATA, T.ROSADO, M.BARROSO, A.ARAÚJO, E.GALLARDO



Outros trabalhos realizados no decorrer deste relatório:

No decorrer do presente relatório foi apresentado como comunicação em formato poster no 56TH Annual Meeting of the Internactional Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) 2018, que decorreu nos dias 26 a 30 de agosto de 2018 na Bélgica o seguinte trabalho:

- DETERMINATION OF OPIATES IN WHOLE BLOOD USING MICROEXTRACTION BY PACKED SORBENT.

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

Este trabalho encontra-se publicado na revista “TIAFT 2018 26-30/08 Ghent Belgium Program & Abstract Book” e foi também submetido para publicação para a revista *Forensic Sciences International*.

P012

Determination of opiates in whole blood using microextraction by packed sorbent

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

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

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