

**Otimização de um método com recurso à
microextração em seringa empacotada para a
deteção de canabinóides em cabelo**
**Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia
Comunitária**

Inês Sofia Balesteiro Rodrigues

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

Orientador: Doutor Tiago Alexandre Pires Rosado
Co-orientador: Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba

Junho de 2022

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao orientador Doutor Tiago Alexandre Pires Rosado à co-orientadora Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba, por terem aceite orientar este trabalho, pela disponibilidade, dedicação, tempo, ajuda e principalmente por toda a paciência. A todos os membros do laboratório, por terem estado sempre presentes e disponíveis sempre que necessitei.

Agradeço ao Dr. Carlos Tavares e à equipa da Farmácia São Cosme pela disponibilidade, amizade e confiança depositada em mim. À Dra. Olímpia Fonseca e à restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, pelos conhecimentos partilhados e pelo contributo para o meu desenvolvimento enquanto profissional.

Aos meus Pais, por me terem dado a oportunidade de realizar um dos meus sonhos, por todo o carinho, compreensão e apoio incondicional. E ao meu irmão por estar sempre do meu lado e me apoiar durante este percurso.

Agradecer aos meus amigos que estiveram sempre comigo, pelos momentos que partilhamos juntos e pelas memórias que levo comigo no coração. E em especial ao Henrique que me apoiou nos altos e baixos e nunca me fez desistir.

De um modo geral, a todos os que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão desta etapa. Muito obrigada!

Resumo

O presente relatório visa a última etapa para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sendo que este se encontra dividido em três capítulos. O primeiro capítulo diz respeito ao trabalho de investigação realizado no Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI), no qual se otimizou uma técnica para a pré-concentração de canabinóides a partir de amostras de cabelo com recurso à microextração em seringa empacotada (MEPS) sob orientação do Doutor Tiago Alexandre Pires Rosado e coorientação da Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba. A canábis é a droga de abuso mais consumida no mundo. Deste modo é relevante desenvolver métodos analíticos rápidos e sensíveis para a sua determinação. A amostra de cabelo é vantajosa porque apresenta uma ampla janela de deteção, uma colheita menos invasiva e é de difícil adulteração. Os compostos alvo de estudo foram o canabidiol (CBD), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), canabinol (CBN), 11-hidroxi-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-OH) e 11-Nor-9-carboxi-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH). A MEPS é vantajosa pela reutilização do sorbente e os pequenos volumes usados. Para a otimização do procedimento, foi realizado um desenho experimental onde se verificou que o fator com maior influência na resposta foi o número de aspirações da amostra. Seguidamente efetuou-se um estudo univariado deste fator e outro na lavagem para perceber se o metanol afetava a recuperação dos compostos. As condições otimizadas foram: acondicionamento do sorbente com metanol e 2% de ácido fórmico (2 vezes 250µL); aspiração da amostra (15 vezes 150µL); lavagem com 3,36% de ácido fórmico (50µL) e 5% de metanol (50µL) e a eluição com 2,36% de hidróxido de amónia em metanol (6 vezes 100µL). O segundo capítulo assenta na experiência do estágio em Farmácia Hospitalar, realizado no Hospital Universitário Cova da Beira, na Covilhã, sob supervisão da Professora Doutora Olímpia Fonseca. Finalmente, o terceiro capítulo descreve a experiência obtida durante o estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia São Cosme, na cidade da Covilhã, sob supervisão do Dr. Carlos Tavares.

Palavras-chave

Canabinóides; Cabelo; MEPS; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar

Abstract

This report is the last step towards obtaining the Master's degree in Pharmaceutical Sciences, and is divided into three chapters. The first chapter concerns the research work carried out at the Health Sciences Research Center (CICS-UBI), in which we optimized a technique to pre-concentrate cannabinoids from hair samples using microextraction by packed sorbent (MEPS) under the guidance of Doctor Tiago Alexandre Pires Rosado and co-supervision of Professor Doctor Maria Eugenia Gallardo Alba. Cannabis is the most widely consumed drug of abuse in the world. Thus, it is relevant to develop rapid and sensitive analytical methods for its determination. The hair sample is advantageous because it presents a wide detection window, a less invasive collection and is difficult to tamper with. The target compounds of the study were cannabidiol (CBD), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabinol (CBN), 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-OH) and 11-Nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH). MEPS is advantageous because of the reuse of the sorbent and the small volumes required. To optimize the procedure, an experimental design was carried out where it was found that the factor with the greatest influence on the response was the number of sample draw/eject cycles. A univariate study was then performed on this factor and another on the washing to understand if methanol affected the recovery of the compounds. The optimized conditions were: sorbent conditioning with methanol and 2% formic acid (2 times 250 μ L); sample draw/eject (15 times 150 μ L); washing with 3.36% formic acid (50 μ L) and 5% methanol (50 μ L); and elution with 2.36% ammonium hydroxide in methanol (6 times 100 μ L). The second chapter is based on the experience of the internship in Hospital Pharmacy, carried out at Cova da Beira University Hospital, in Covilhã, under the supervision of Professor Doctor Olímpia Fonseca. Finally, the third chapter describes the experience obtained during the internship in Community Pharmacy, carried out at Pharmacy São Cosme, in the city of Covilhã, under the supervision of Doctor Carlos Tavares.

Keywords

Cannabinoids; Hair; MEPS; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy

Índice

Capítulo I – Otimização de um método com recurso à microextração em seringa empacotada para a deteção de canabinóides em cabelo

Introdução	1
1. Contextualização	1
2. Canabinóides	4
2.1. Farmacocinética do THC	7
2.1.1. Absorção	7
2.1.2. Distribuição	8
2.1.3. Metabolismo	8
2.1.4. Eliminação	9
2.2. Farmacocinética do CBD e CBN	9
2.3. Farmacodinâmica	9
2.4. Tolerância e dependência	10
3. Amostras de Cabelo	11
3.1. Incorporação de Substâncias no cabelo	13
3.2. Cabelo e canabinóides	14
3.3. Análise de amostras de cabelo	14
4. Microextração em seringa empacotada MEPS	16
4.1. Descrição da técnica MEPS e fatores a considerar	18
5. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS)	20
6. Desenho experimental: DOE	22
7. Análise de canabinóides em matrizes biológicas	23
8. Justificação do tema e objetivos	25
Parte Experimental	26
9. Materiais e métodos	26
9.1. Reagentes	26
9.2. Instrumentação	27
9.3. Preparação de soluções	27
9.4. Sistema cromatográfico e condições cromatográficas	28
9.5. Matriz biológica	28
9.6. Preparação da amostra	29
9.7. Procedimento de extração	29
Resultados e discussão	30
10. Desenvolvimento do método analítico	30
10.1. Identificação dos compostos em análise	30

10.2. Realização de product ion	30
10.3. Definição do método em MRM	31
11. Otimização do processo de extração	33
11.1. Desenho experimental	34
11.2. Avaliação univariada do número de aspirações da amostra	39
11.3. Avaliação univariada do solvente de lavagem	41
12. Limitações do estudo	42
13. Conclusão	43
Referências Bibliográficas	44
Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	
1. Introdução	49
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	49
2.1. Aprovisionamento	50
2.2. Sistemas e critérios de aquisição	51
2.3. Receção e conferência de Produtos Adquiridos	52
2.4. Armazenamento	52
3. Distribuição	53
3.1. Distribuição Clássica	54
3.2. Reposição por stocks nivelados	54
3.2.1. Distribuição por carregamentos e Troca de Carros	54
3.2.2. Distribuição Semiautomática através do Sistema Pyxis	55
3.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	55
3.4. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório	57
3.4.1. Preparação de medicamentos para o hospital de dia	59
3.4.2. Dispensa de proximidade	59
3.5. Seguimento Farmacoterapêutico	60
3.6. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais	61
3.6.1. Distribuição de medicamentos hemoderivados	61
3.6.2. Distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	62
4. Farmacotecnia	63
4.1. Preparações estéreis	63
4.1.1. Preparação de nutrição parentérica	64
4.1.2. Reconstituição de fármacos citotóxicos	65
4.2. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	66
4.3. Reembalagem	67
5. Informação e atividades de Farmácia Clínica	68
6. Farmacovigilância	69

7. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos	70
8. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica	72
9. Comissões técnicas	72
10. Considerações Finais	74
Referências Bibliográficas	75
Capítulo III – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária	
1. Introdução	77
2. Organização da farmácia	77
2.1. Localização e horário de funcionamento	77
2.2. Instalações	77
2.2.1. Espaço exterior	77
2.2.2. Espaço interior	78
2.3. Recursos humanos	79
2.3.1. Diretor Técnico	79
2.4. Recursos informáticos	80
3. Informação e documentação científica	80
4. Aprovisionamento e armazenamento	81
4.1. Seleção de fornecedores e critérios de aquisição dos medicamentos e produtos de saúde	81
4.2. Elaboração e conferência de encomendas	81
4.3. Receção de encomendas, estabelecimento de preços e respetiva margem de comercialização	82
4.4. Armazenamento	83
4.5. Prazos de validade	84
4.6. Devoluções	84
5. Interação Farmacêutico–Utente-Medicamento	85
5.1. Aspetos éticos e deontológicos e informação ao utente	85
5.2. Farmacovigilância	85
5.3. VALORMED	86
6. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde	87
6.1. Receitas médicas e respetiva validação	88
6.2. Regimes de comparticipação	90
6.3. Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos	92
6.4. Automedicação e aconselhamento	93
7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	94
7.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal	94
7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	94

7.3. Fitoterapia e suplementos alimentares	95
7.4. Medicamentos e produtos de uso veterinário	96
7.5. Dispositivos médicos	96
8. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	97
8.1. Controle da pressão arterial	97
8.2. Glicemia capilar	98
8.3. Vacinação	98
8.4. Testes rápidos de antígeno (TRAg) SARS-CoV-2	99
9. Preparação de medicamentos	100
9.1. Preparação de medicamentos manipulados	100
9.2. Preparações extemporâneas	101
10. Contabilidade e Gestão – Conferência do receituário e faturação	101
11. Considerações Finais	103
Referências Bibliográficas	104
Anexos	107

Lista de Figuras

Figura 1 - Estatística de consumo de canábis em Portugal, adaptado de relatório do SICAD 2020. [10]	3
Figura 2 - Biossíntese dos canabinóides	5
Figura 3 - Síntese e degradação dos endocanabinóides, adaptado de SC Labs	7
Figura 4- Janela de deteção em várias matrizes do uso de canabinóides, adaptado de Elsohly e et al. [16]	12
Figura 5 -Diagrama esquemático do folículo capilar e fases do ciclo de crescimento do cabelo, adaptado de Scott e et al. [24]	13
Figura 6- Esquema da microextração em seringa empacotada, adaptado de Concheiro-Guisan e et al. [35]	18
Figura 7- Etapas de extração da MEPS, adaptado de Rosado e et al. [34]	19
Figura 8- Diagrama esquemático da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa, adaptado de Hussain e et al. [39]	22
Figura 9 - Procedimento de extração com recurso ao MEPS, adaptado de Rosado e et al. [34]	30
Figura 10 - Cromatograma em modo MRM	32
Figura 11 - Diagrama de Pareto dos compostos CBD, THC, CBN, THC-OH, THC-COOH	36
Figura 12 - Gráficos dos efeitos principais dos compostos CBD, THC, CBN, THC-OH, THC-COOH	37
Figura 13- Gráficos das interações dos vários parâmetros para os compostos CBD, THC, CBN, THC-OH, THC-COOH	38
Figura 14- Gráfico de otimização da resposta com procedimento final sugerido	39
Figura 15 - Média e desvio-padrão da área relativa (composto/padrão interno) para os diferentes números de aspirações	40
Figura 16- Média e desvio-padrão da área de (composto/padrão interno) para as técnicas de extração	41
Figura 18 - Cromatograma em modo SCAN do CBD	107
Figura 19 - Espectro de massa do CBD	108
Figura 20 - Cromatograma em modo SCAN do THC	109
Figura 21 - Espectro de massa do THC	110
Figura 22 - Cromatograma em modo SCAN do CBN	111
Figura 23 - Espectro de massa do CBN	112
Figura 24 - Cromatograma em modo SCAN do THC-OH	113
Figura 25 - Espectro de massa do THC-OH	114

Figura 26 - Cromatograma em modo SCAN do THC-COOH

115

Figura 27 - Espectro de massa do THC-COOH

116

Lista de Tabelas

Tabela 1- Descrição das técnicas de microextração utilizadas para a determinação de canabinóides em amostras de cabelo	24
Tabela 2- Condições espectrométricas do método desenvolvido	33
Tabela 3- Matriz experimental	35
Tabela 4 - Análise univariada do número de aspirações	40
Tabela 5 – Análise univariada do solvente de lavagem	41

Lista de Acrónimos

Capítulo I – Otimização de um método com recurso à microextração em seringa empacotada para a deteção de canabinóides em cabelo

2-AG	2-araquidonilglicerol
AEA	Anandamida
BIN	<i>Barrel Insert and Needle Assembly</i>
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabidiólico
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido canabigerólico
CBN	Canabinol
CICS-UBI	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
DOE	Desenho experimental
EWDTs	<i>European Workplace Drug Testing Society</i>
GC	Cromatografia gasosa
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa
GC-MS/MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa em tandem
LLE	Extração líquido-líquido
LOQ	Limite de quantificação
MEPS	Microextração em seringa empacotada
MRM	Monitorização de reações múltiplas
MS	Espectrometria de massa
PI	<i>Product Ion</i>
SoHT	<i>Society of Hair Testing</i>
SPE	Extração em fase sólida
THC	delta-9-tetrahydrocannabinol
THC-d ₃	delta-9-tetrahydrocannabinol-deuterado
THCA	delta-9-ácido tetrahydrocannabinólico
THC-COOH	11-Nor-9-carboxi-delta-9-tetrahydrocannabinol
THC-COOH-d ₃	11-Nor-9-carboxi-delta-9-tetrahydrocannabinol-deuterado
THC-OH	11-hidroxi-delta-9-tetrahydrocannabinol

Capítulo II – Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
FDS	Máquina Automática de Reembalagem
FH	Farmácia Hospitalar
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
HDI	Hospital de Dia
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
NP	Nutrição Parentérica
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infecções de Resistência aos Antimicrobianos
PRM	Problemas Relacionados com Medicação
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SA	Substância Ativa
SC	Serviço Clínico
SF	Serviços Farmacêuticos
SLH	Serviços de Logística Hospitalar
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E.
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

Capítulo III – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

ADSE	Instituto de Proteção e Assistência na Doença, I.P.
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
CCF	Centro de Conferências de Faturas da Maia
CNP	Código Nacional de Produto

DCI	Denominação Comum Internacional
DM	Diabetes Mellitus
FSC	Farmácia São Cosme
HTA	Hipertensão Arterial
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TRAg	Testes Rápidos de Antígeno

Capítulo I – Otimização de um método com recurso à microextração em seringa empacotada para a deteção de canabinóides em cabelo

Introdução

1. Contextualização

A canábis tem sido utilizada como planta medicinal há milhares de anos, sendo aceite como nativa da Ásia Central. Canábis é o nome botânico de um género dentro da família de plantas *Cannabaceae*. O género inclui três espécies: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*. No entanto, podem ser todas tratadas como subespécies de uma única espécie a *Cannabis sativa* L., também conhecida como canábis ou cânhamo. [1],[2]

Como resultado de séculos de cultivo e seleção, existem atualmente mais de 700 variedades de canábis que contêm centenas de compostos. A planta é rica em óleos e outros fito-nutrientes, sendo frequentemente utilizados como alimento humano ou animal, bem como para a medicina tradicional e fins espirituais/alucinogénios. [3][1] A maioria dos seus compostos bioativos são produzidos pelas flores fêmea, incluindo canabinóides e terpenos. [3]

Os canabinóides mais conhecidos são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN). De acordo com a lei em vigor, e para efeitos de melhor compreensão é denominado canábis como a planta que contém >0,2% de THC e cânhamo a planta com <0,2% de THC. [4] Este teor vai determinar o efeito psicoativo da mesma, sendo que a canábis é a escolhida para o consumo recreativo e objeto de maior preocupação para a saúde pública.

A canábis para uso recreativo apresenta-se sob várias formas, tais como a erva canábis (seca, com cabeça esmagada e folhas), haxixe (resina), e óleo de haxixe (extrato concentrado de resina). [5]

Os efeitos psicotrópicos do THC variam de acordo com a via de administração e quantidade de exposição. A canábis pode ser consumida por inalação (fumo ou vaporização) e ingestão oral, bem como por via transdérmica, retal ou vaginal. [5] Os efeitos da canábis podem ser agudos como: ansiedade, ataques de pânico, euforia, relaxamento, distorção do tempo, alteração da atenção, percepção e memória. Os efeitos crônicos do seu consumo estão relacionados com o sistema respiratório, sintomas estes, que se apresentam como tosse, pieira e formação de expetoração no sistema respiratório. Contudo, ainda não foram relatados casos relacionados com mortes humanas devido à toxicidade aguda da canábis. [6]

A prevalência global do consumo de canábis bem como o número de utilizadores continua a aumentar. A canábis continua a ser a droga de abuso mais consumida em todo o mundo. A Organização das Nações Unidas estima que quase 4% da população mundial com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos consumiu canábis pelo menos uma vez em 2019, o equivalente a cerca de 200 milhões de pessoas. [7]

Relativamente à prevalência do consumo de canábis na Europa Ocidental e Central oscilou entre 6% e quase 8% durante a última década (2010-2019). Em 2019, 7,8% da população com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos (25 milhões de pessoas) tinha consumido canábis no ano passado. O consumo no último ano dos jovens entre os 15-34 anos é particularmente elevado, com uma estimativa de 15% (18 milhões de pessoas). O consumo mensal de canábis em 2019 foi estimado em cerca de 3,0% da população adulta. Além disso, calcula-se que cerca de 1 % de adultos na União Europeia são utilizadores diários ou quase diários de canábis. [7]

Em estudos epidemiológicos nacionais realizados ao longo dos anos em diferentes populações e contextos, a canábis tem surgido sempre como a droga de abuso com maior prevalência de consumo em Portugal. [8]

Existe um agravamento ao nível das prevalências de consumo recente e das frequências mais intensivas: mais pessoas a consumir e mais com padrões de consumo diário/quase diário, com mais de três quintos dos consumidores a ter consumos diários/quase diários nos últimos 12 meses. É de notar, a particularidade dos agravamentos no grupo feminino dos 25 aos 34 anos, e dos 35 aos 44 anos, (figura 1). [9]

Os estudos evidenciam que a canábis continua a ser a droga ilícita perçecionada como de maior acessibilidade, refletindo as prevalências de consumo na população portuguesa. [9]

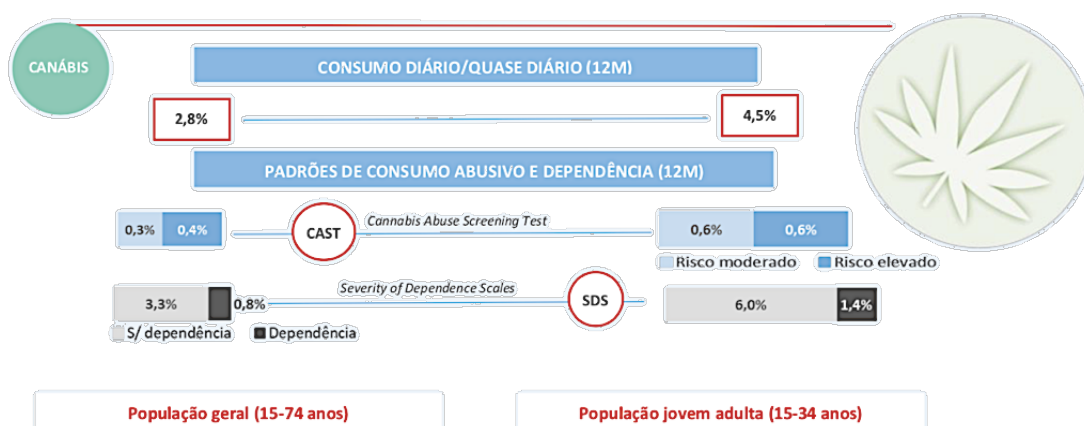


Figura 1 - Estatística de consumo de canábis em Portugal, adaptado de relatório do SICAD 2020. [10]

Para além do uso recreativo, em Portugal a canábis pode ser usada para fins terapêuticos. Segundo o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, a prescrição de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais apenas é admitida nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais, com medicamentos autorizados, não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes. [11]

De acordo com a Deliberação n.º 11/CD/2019, as indicações terapêuticas para a sua prescrição são: Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas e vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C); Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com HIV; Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster); Síndrome de Gilles de la Tourette; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut; glaucoma resistente à terapêutica. [12]

Em Portugal, existem dois medicamentos disponíveis, o Sativex® com a forma farmacêutica de solução para pulverização bucal [13] e a Tilray Flor Seca THC 18® na forma farmacêutica de substância de origem vegetal para inalação por vaporização (flor inteira seca). [14]

2. Canabinóides

Os pelos glandulares da canábis, que se concentram em torno das flores fêmea, denominam-se por tricomas. Estes libertam uma resina pegajosa que se acumula em gotículas na ponta de cada pelo, onde se encontram os compostos ativos, particularmente canabinóides e terpenos. [3] Em 2016, Aizpurua-Olaizola et al. [15] identificaram 554 compostos na canábis, incluindo 113 canabinóides e 120 terpenos.

Os canabinóides são sintetizados sob a forma de ácidos carboxílicos: delta-9-ácido tetraidrocanabinólico (THCA), ácido canabidiólico (CBDA) e ácido canabigerólico (CBGA). Com a influência da luz, calor ou armazenamento prolongado, o grupo carboxílico perde-se sob a forma de CO₂, transformando assim os ácidos em THC, CBD e canabigerol (CBG). O THC através do armazenamento prolongado ou idade da planta pode ainda sofrer oxidação transformando-se em CBN. [15] A figura 2 representa a biossíntese dos principais canabinóides.

Os terpenos encontrados na canábis, são responsáveis pelo aroma da planta e podem também influenciar o efeito terapêutico global, ou seja, podem ajudar os canabinóides a penetrar mais facilmente na barreira hemato-encefálica ou alterar o seu metabolismo hepático, resultando numa "dose" subterapêutica ou tóxica. Além disso, alguns terpenos podem competir diretamente com os canabinóides ao nível dos recetores. Os constituintes da canábis podem funcionar de uma forma sinérgica comumente conhecida como o efeito *entourage*, que pode ser descrito como a forma de os vários compostos da canábis interagem entre si para produzir um efeito específico que é maior do que se os compostos individuais fossem consumidos isoladamente. [3]

A canábis contém outros compostos para além dos canabinóides e terpenos, como hidrocarbonetos, compostos azotados, hidratos de carbono, flavonoides, ácidos gordos, fenóis não canabinóides, álcoois, ésteres, entre outros. Ainda não é clara a forma como estes compostos influenciam os efeitos da canábis. [3]

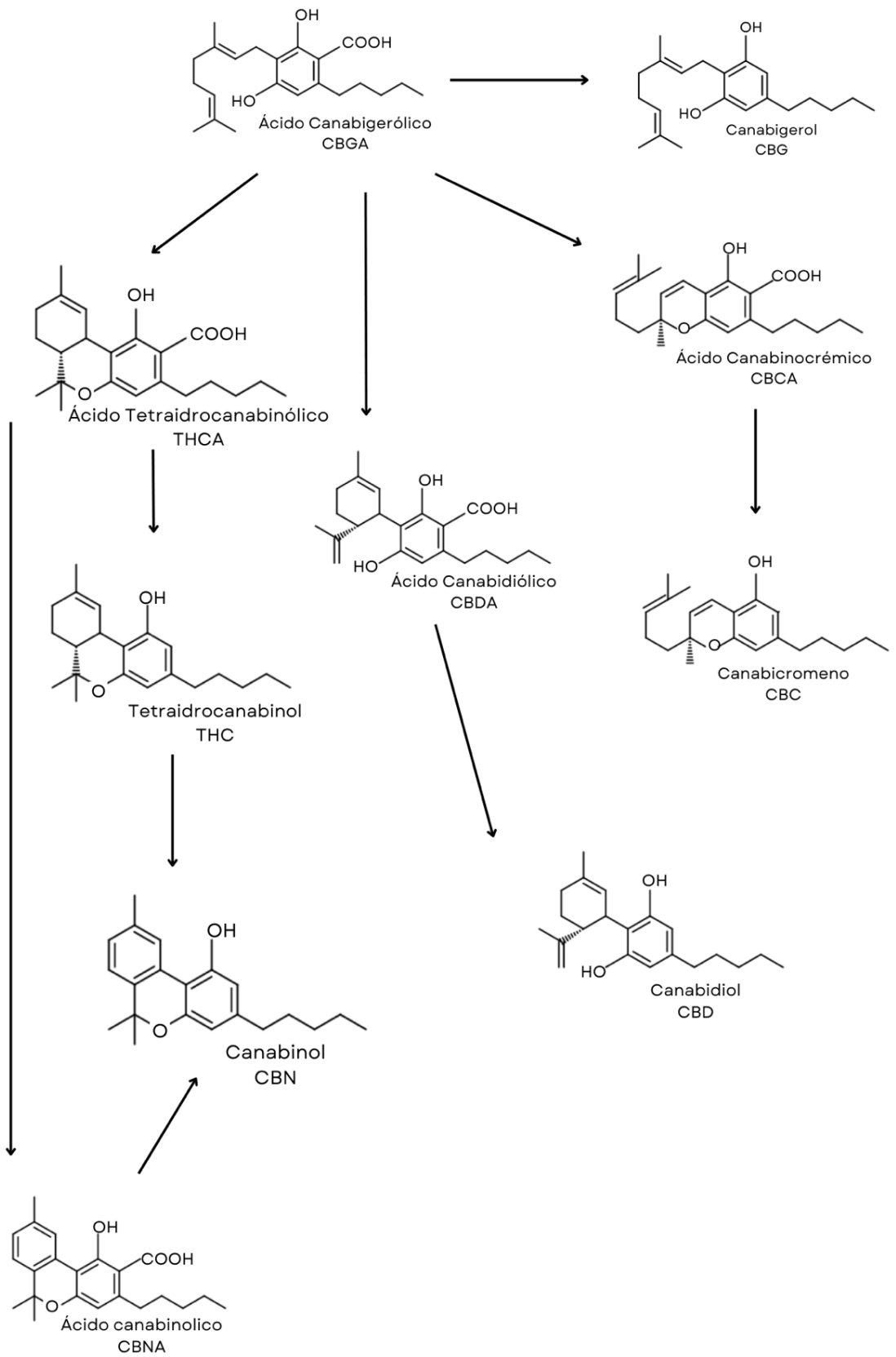


Figura 2 - Biosíntese dos canabinóides

Para uma melhor compreensão da forma como os canabinóides atuam no corpo humano é necessário compreender o sistema endocanabinóide. Este sistema é constituído por recetores canabinóides, canabinóides endógenos (endocanabinóides) e enzimas responsáveis pela sua síntese e degradação. [1]

Existem 2 recetores conhecidos: CB1 e CB2. A afinidade apresentada pelos canabinóides é diferente para cada tipo de recetor. [1] O CB1 é um recetor acoplado à proteína G que fornece modulação inibitória de neurotransmissores, incluindo norepinefrina, dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico e acetilcolina. Apresentam uma grande expressão no Sistema Nervoso Central (cerebelo, gânglios basais, córtex cerebral e hipocampo). Pensa-se que a ação dos canabinóides nestes locais pode contribuir para uma alteração cognitiva e motora. [5] Os recetores CB1 encontram-se também no Sistema Nervoso Periférico, e em alguns órgãos e tecidos (por exemplo, baço, glândulas endócrinas, coração e áreas dos sistemas reprodutivo, urinário e gastrointestinal). [1] Estes recetores regulam diversas funções do organismo, tais como o sono, o apetite, a perceção do tempo, memória a curto prazo e coordenação. [3] Os recetores CB2 situam-se principalmente ao nível do sistema imunitário (amígdalas, baço e leucócitos) e células hematopoiéticas, tendo um grande interesse para fins terapêuticos. [1]

Os endocanabinóides são compostos endógenos que se ligam aos recetores canabinóides. Uma variedade de compostos com atividade endocanabinóide tem sido isolada e sintetizada ao longo dos anos. Os mais conhecidos são a anandamida (AEA) e a 2-araquidonilglicerol (2-AG). Os endocanabinóides são descritos como transmissores retrógrados, uma vez que circulam contra o fluxo habitual do transmissor sináptico, ou seja, são libertados da célula pós-sináptica e atuam sobre a célula pré-sináptica, onde os recetores alvo são densamente concentrados. [3] A sua síntese e degradação encontra-se esquematizada na figura 3.

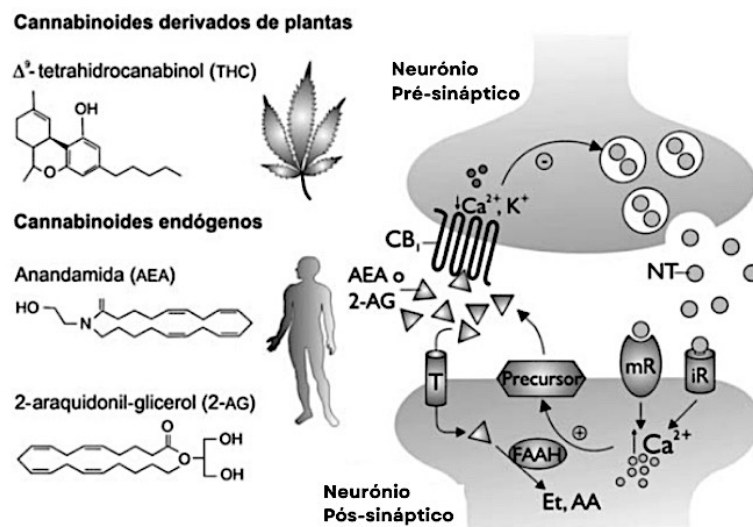


Figura 3 - Síntese e degradação dos endocannabinóides, adaptado de SC Labs¹

2.1. Farmacocinética do THC

A farmacocinética é o estudo da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um fármaco no corpo. [16]

2.1.1. Absorção

A via de administração e formulação de fármacos determina a taxa de absorção dos mesmos. A forma fumada, a principal via de administração de canábis, proporciona um método rápido e eficiente de administração de drogas desde os pulmões até ao cérebro, contribuindo para o seu potencial de abuso. [17]

A estimativa da dose administrada pela via inalatória é uma variável importante na avaliação da absorção de canabinóides (principalmente THC) nos seres humanos. A origem da planta e o modo como é fumada (por exemplo, a quantidade misturada com tabaco), juntamente com a técnica de inalação inerente ao sujeito, são fatores adicionais não controlados. Os consumidores crónicos de canábis podem aumentar a quantidade absorvida devido a técnicas de inalação mais eficientes. A absorção de THC por inalação é extremamente rápida, e é a principal razão pela qual esta é a via preferida por muitos utilizadores. [18] Na via inalatória, a biodisponibilidade é de 2 a 56%, atingindo-se os picos de concentração plasmática entre 15 a 30 minutos. [17]

¹ <https://www.sclabs.com/the-endocannabinoid-system-and-stress-related-psychiatric-illness/>

Quando consumida por via oral, a dose, veículo e fatores fisiológicos tais como absorção, taxas de metabolismo e excreção podem influenciar a concentração sistêmica do THC. A biodisponibilidade oral do THC é de 10 a 20% e as suas concentrações plasmáticas atingem o seu pico aproximadamente 2 a 4 h após a ingestão. [17] Vários fatores podem ser responsáveis pela baixa biodisponibilidade oral incluindo absorção variável, degradação dos compostos no estômago e metabolismo de primeira passagem para o 11-hidroxi-delta-9-tetrahidrocanabinol (THC-OH) e metabolitos inativos no fígado. [17]

2.1.2. Distribuição

A distribuição de THC começa imediata e rapidamente após a absorção. O THC e os seus metabolitos têm uma ligação às proteínas plasmáticas de 97%. [17] Devido à sua solubilidade lipídica, o THC tem um elevado volume aparente de distribuição, aproximadamente 10 L/kg. [18] Após a inalação o THC é rapidamente distribuído por tecidos altamente vascularizados, tais como pulmão, coração, cérebro e fígado. Subsequentemente vai se redistribuindo nos tecidos menos vascularizados como o tecido adiposo. [17]

2.1.3. Metabolismo

A metabolização do THC é predominantemente hepática e os seus principais metabolitos são o THC-OH e 11-Nor-9-carboxi-delta-9-tetrahidrocanabinol (THC-COOH). [18]

O THC sofre uma hidroxilação no Citocromo P450 que leva à formação do metabolito THC-OH, sendo que, este metabolito também apresenta uma atividade semelhante à do THC. Após inalação, o metabolito aparece rapidamente e atinge o seu pico pouco depois do THC, aproximadamente 15 minutos depois. [17], [18]

O THC-OH sofre uma oxidação a THC-COOH (sem atividade psicoativa) sendo este o metabolito ácido do THC. Os seus valores plasmáticos máximos ocorrem 1,5 h a 2,5 h depois de inalado. O THC-COOH posteriormente sofre metabolização de fase II em que é conjugado com o ácido glucurónico, formando conjugados glucuronídeos. [18]

Na administração oral de canábis, o THC e o seu metabolito ativo, THC-OH, atingem concentrações plasmáticas semelhantes. As concentrações do THC e do metabolito atingem o seu pico aproximadamente 2 h a 4 h após consumo. A clearance tem uma

média aproximada de 0,2 L/kg.h, no entanto é de notar que estes resultados são altamente variáveis devido à complexidade da distribuição dos canabinóides. [18]

2.1.4. Eliminação

O THC é amplamente metabolizado pelo organismo, como resultado, apenas quantidades negligenciáveis são excretadas na sua forma inalterada. De uma dose oral, cerca de 15-30% dos metabolitos são excretados na urina e menos de 0,05% é excretado sob a forma de THC inalterado. São excretados nas fezes cerca de 30-65% dos seus metabolitos e menos de 5% inalterado. O THC-COOH é o principal metabolito identificado tanto na urina como nas fezes. A sua lenta eliminação pode ser explicada pela redistribuição nos tecidos periféricos. [3]

2.2. Farmacocinética do CBD e CBN

A biodisponibilidade do CBD por via inalatória é de aproximadamente 31% em comparação com a via intravenosa. O CBD tem um metabolismo similar ao THC sofrendo sucessivas oxidações. Cerca de 16% dos seus metabolitos são excretados na urina em 72h, e uma grande quantidade de composto inalterado é excretado nas fezes. [1],[17]

O CBN também tem um metabolismo semelhante ao THC, sofrendo hidroxilação. Devido ao seu anel aromático, a metabolização é menos extensa e mais lenta que a do THC. A biodisponibilidade média de uma dose de CBN inalado, em comparação com a administração intravenosa é de 41 %. [17]

2.3. Farmacodinâmica

A canábis produz sedação e pode contribuir para interações farmacodinâmicas significativas se for administrada com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (tais como sedativos ou hipnóticos), potenciando os seus efeitos centrais. [19]

O uso de canábis está associado tanto a toxicidade física como comportamental. As contraindicações dos canabinóides incluem doenças psiquiátricas, cardiovasculares, renais ou hepáticas significativas. O THC produz uma perda de desempenho dependente da dose. Após uma única dose inalada de THC, verificou-se que a perda de desempenho é superior durante a primeira hora e diminuiu nas 2-4 horas seguintes. Uma deficiência cognitiva e psicomotora substancial está associada a concentrações de THC no sangue superiores a 5 ng/mL. Em voluntários saudáveis, a administração de

THC produziu sintomas psicóticos, alteração da percepção, ansiedade e déficits cognitivos. [19]

O CBD é um canabinóide não-psicoativo com elevada atividade farmacológica, as suas propriedades são neuroprotetoras, analgésicas, sedativas, antieméticas, antiespasmódicas e anti-inflamatórias. O CBN é um canabinóide não-psicoativo, sendo que não se conhece muito sobre os seus efeitos. [17]

2.4. Tolerância e dependência

Os utilizadores regulares de canábis podem desenvolver tolerância aos efeitos agudos da planta (descritos em cima). Os efeitos agudos da administração de canábis, são menos proeminentes nos utilizadores regulares do que nos utilizadores esporádicos. A função cognitiva é o domínio que apresenta o maior grau de tolerância, com alguma evidência de ausência completa de efeito agudo (tolerância total). Os efeitos psicoativos agudos intoxicantes, e cardíacos são também atenuados com a exposição regular, mas em menor grau (tolerância parcial). [20]

O mecanismo exato que conduz à tolerância é ainda desconhecido. Em geral, a tolerância às drogas pode ocorrer de duas formas principais: alterações na farmacocinética (isto é, absorção, distribuição, metabolismo e excreção); ou alterações na farmacodinâmica. Enquanto a primeira desempenha um pequeno papel no desenvolvimento da tolerância aos medicamentos, os eventos farmacodinâmicos, tais como a regulação, alteração conformacional dos recetores, podem levar a uma diminuição na interação entre ligando e recetor. [21]

Tendo em conta que a maioria das drogas utilizadas para fins recreativos produzem alguma forma de dependência fisiológica e que o desenvolvimento da tolerância ocorre frequentemente em conjunto com a dependência, parece provável que a dependência física se desenvolva após a exposição crónica à canábis. [21]

A dependência e os sintomas de abstinência caracterizam-se por um forte desejo de voltar a consumir a substância e um descontrolo no seu uso. Os sintomas de abstinência ocorrem quando há uma interrupção no uso da droga e os efeitos adversos aparecem devido a esta abrupta redução do uso. [1]

Durante muitos anos, afirmava-se que a canábis não apresentava dependência, uma vez que não existiam provas de tolerância ou síndrome de abstinência, particularmente quando comparada com outras drogas. Contudo, alguns estudos revelam que a síndrome de abstinência da canábis tem algumas semelhanças com os estados de abstinência do álcool e dos opiáceos. Alguns dos efeitos relacionados com esta dependência incluem ansiedade, irritabilidade, insônia, tremor muscular, anorexia, e aumento dos reflexos. [1]

Apesar da controvérsia sobre a dependência, relativamente a outras drogas de abuso, a canábis está normalmente associada a sintomas mínimos de abstinência, mas com o desenvolvimento de tolerância. [1]

3. Amostras de Cabelo

Tendo em conta que o objetivo deste relatório é otimizar uma metodologia para a identificação de canábis em amostras de cabelo, os seguintes pontos apresentam as características bem como as vantagens que esta amostra tem em toxicologia.

O cabelo é utilizado há anos na determinação de drogas de abuso e as suas vantagens são diversas:

- A colheita de amostras é efetuada de forma menos invasiva;
- O risco de adulteração ou substituição da amostra é fortemente reduzido, uma vez que não existe qualquer razão válida para que o indivíduo manipule a amostra após a colheita, e a colheita pode ser supervisionada sem constrangimento para o indivíduo;
- Uma vez que, as drogas de abuso estão ligadas aos constituintes capilares, não são facilmente removidas por procedimentos normais de higiene e permanecem no fio de cabelo enquanto este cresce;
- É possível fazer um estudo retrospectivo, uma vez que, a sua janela de deteção de drogas de abuso pode ser aumentada de dias para meses ou mesmo anos, dependendo do comprimento do cabelo, permitindo assim uma avaliação de histórias de abuso a longo prazo, (figura 4). [22]

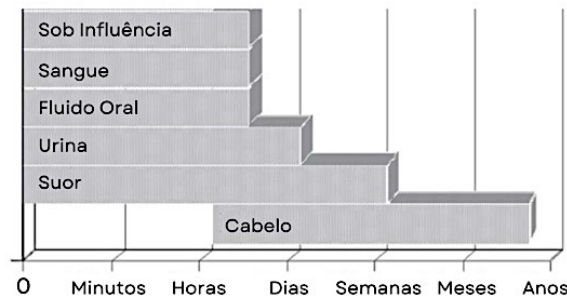


Figura 4- Janela de detecção em várias matrizes do uso de canabinóides, adaptado de Elsohly e et al. [16]

No entanto, também apresenta as suas limitações: disponibilidade variável/comprimento do cabelo, as preocupações do examinando sobre a visibilidade cosmética aquando da recolha de amostras, e o custo relativamente elevado. Além disso, ainda há controvérsia sobre como interpretar os resultados, particularmente no que diz respeito à ocorrência de contaminação externa, à influência dos tratamentos cosméticos, ao viés étnico, e aos mecanismos de incorporação de drogas. Existe ainda uma incerteza quanto à correlação entre urina/plasma e concentrações capilares, o que complica as conclusões relativas à avaliação dos riscos. [23]

Assim, o cabelo representa uma valiosa fonte de informação complementar para o analista forense, e as suas inúmeras vantagens sobre as amostras de sangue e urina, tradicionalmente utilizadas, são uma mais-valia. [22]

O cabelo apresenta um crescimento epidérmico, sintetizado no folículo piloso. Este é constituído por proteínas (principalmente queratina, 65-95%), água (15-35%), lípidos (1-9%), pigmentos (0,1 a 5%) e minerais (<1%). A haste capilar consiste numa cutícula exterior que envolve um córtex que, por sua vez, envolve uma medula interior. O folículo é envolvido por um sistema capilar rico, que fornece ao cabelo todo o material metabólico necessário para o seu crescimento, (figura 5). [22],[24]

A taxa de crescimento varia de 0,6 a 1,4 cm/mês, dependendo do tipo de cabelo e do local anatómico. O seu ciclo de crescimento é dividido pelas fases: anagénesse (crescimento ativo), catagénesse (transição) e telogénese (repouso). A fase de anagénesse dura em média entre 4 a 8 anos, depois o folículo entra num curto período de transição que pode durar algumas semanas, intitulado de fase de catagénesse onde a divisão celular termina e o folículo começa a degenerar. Por fim, ocorre a fase de telogénese, caracterizada por um período de repouso que pode durar até 6 meses, (figura 5). [22]

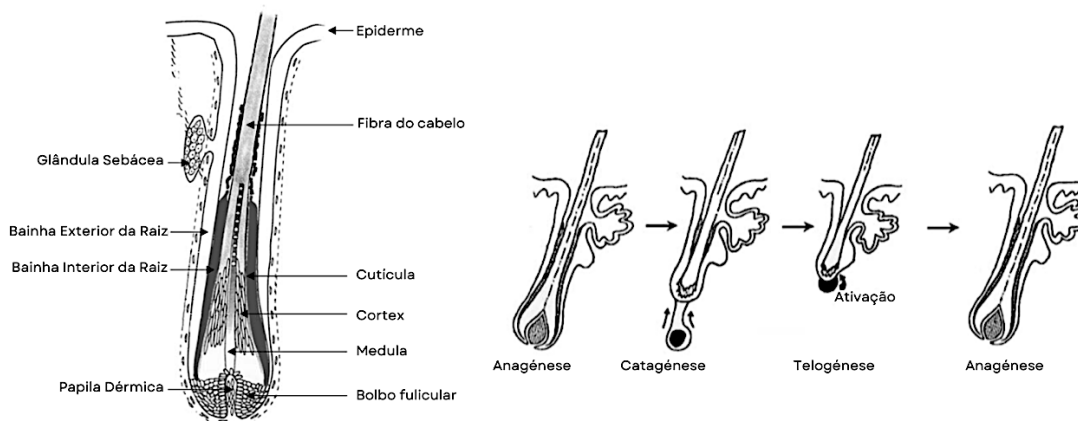


Figura 5 -Diagrama esquemático do folículo capilar e fases do ciclo de crescimento do cabelo, adaptado de Scott e et al. [24]

3.1. Incorporação de Substâncias no cabelo

As substâncias podem incorporar o cabelo por três vias principais: através da corrente sanguínea, secreções sebáceas e écrinas, e por contaminação externa. [16]

Os modelos de incorporação assumem tipicamente que substâncias ou produtos químicos entram no cabelo a partir dos capilares sanguíneos em células em crescimento, num comprimento de 1,2 a 1,5 mm entre o nível de células matriciais e o fim da zona de queratinização do folículo capilar. É importante notar, que a natureza da substância incorporada (estrutura, propriedades químicas), bem como as características físicas/fisiológicas do indivíduo influenciam fortemente a sua incorporação. Do ponto de vista estrutural, existem três fatores importantes que influenciam a incorporação da substância: a quantidade de melanina no cabelo, a lipofilicidade e a basicidade da própria substância. No que toca à melanina, a concentração de substâncias básicas no cabelo pigmentado é cerca de 10 vezes superior às encontradas no cabelo não pigmentado. [25]

Geralmente, a incorporação no cabelo a partir do sangue é controlada pelos princípios farmacológicos da distribuição. As moléculas orgânicas lipofílicas (não carregadas) podem penetrar facilmente nas membranas e difundir-se de acordo com o gradiente de concentração nas células matriciais. Contudo, para moléculas hidrofílicas ou iões orgânicos de massa molecular média, as membranas formam uma barreira impermeável. Substâncias básicas ou ácidos ionizados a um elevado grau de pH fisiológico podem atingir células matriciais após a desprotonação ou protonação,

respetivamente, a um estado neutro. Como tal, o pKa do composto e o pH das células matriciais são ambos um fator a ter em conta. [25]

O pH intracelular dos queratinócitos é considerado mais ácido que o plasma e o pH dos melanócitos está entre 3 e 5. Ambos os efeitos, pH mais baixo e ligação à melanina, levam à acumulação de fármacos lipofílicos e básicos em células matriciais com clara preferência pelo cabelo pigmentado. Para drogas ácidas ou metabolitos como o THC-COOH, o equilíbrio de distribuição é claramente deslocado em desvantagem. Como tal, estes compostos são encontrados apenas em concentrações muito baixas no cabelo. [25]

3.2. Cabelo e canabinóides

A identificação de THC, CBD e CBN em cabelos descontaminados indica exposição à canábis. Uma grande desvantagem na deteção de canabinóides no cabelo é, portanto, a contaminação passiva em indivíduos expostos ao fumo de canábis. Apenas a deteção de metabolitos, ou seja, compostos não detetados em amostras ou fumo de canábis, pode trazer provas suficientes do seu consumo. [26] A análise capilar para canabinóides está centrada na identificação de diferentes analitos: THC, CBD, CBN e os principais metabolitos do THC, THC-OH e THC-COOH. A deteção do THC-COOH é a prova inequívoca e mais elegante do consumo de canábis. No entanto, a concentração de THC-COOH no cabelo é extremamente baixa devido à fraca taxa de incorporação de substâncias ácidas na matriz capilar. [27]

3.3. Análise de amostras de cabelo

A *Society of Hair Testing* (SoHT) e a *European Workplace Drug Testing Society* (EWDTS) fornecem diretrizes para a testagem de drogas de abuso em cabelo. [28],[29]

Para a recolha da amostra, esta deve ser cortada a partir da região do vértice posterior da cabeça, o mais próximo possível do couro cabeludo, uma vez que esta é a região de menor variação na taxa de crescimento. Em geral, estima-se que o cabelo da cabeça cresce aproximadamente 1,0 cm por mês. O cabelo seco deve ser armazenado à temperatura ambiente, na ausência de luz. [28]

A lavagem da amostra de cabelo antes do processo analítico deve ser efetuada para reduzir possíveis interferências analíticas e melhorar a recuperação da extração através da remoção de resíduos externos na superfície do cabelo, tais como produtos de tratamento capilar, suor, sebo e pó. Também permite remover a possível

"contaminação externa" de drogas presentes no ambiente depositadas passivamente na superfície da haste capilar (incluindo a possibilidade de contaminação de amostras no interior do laboratório). [30]

Os solventes de lavagem polares apróticos, como o diclorometano ou acetonitrilo, não causam o inchaço do cabelo e, conseqüentemente, acredita-se que removem a contaminação externa sem perda dos compostos incorporados na matriz capilar. Em contraste, os solventes de lavagem polares próticos, como a água ou metanol, fazem com que a matriz capilar dilate podendo levar à remoção de uma parte dos compostos incorporados. Os procedimentos de lavagem podem incluir uma combinação de ciclos com solventes orgânicos e soluções aquosas com ou sem detergentes. Após a lavagem, o cabelo é cortado em fragmentos de 1-3 mm. [30]

De seguida os analitos devem ser extraídos da matriz. Existe uma variedade de métodos de extração cuja eficiência e seletividade devem ajustar-se tanto às características dos compostos alvo como às técnicas analíticas:

- Extração com metanol: O metanol dissolve compostos neutros, hidrofílicos e moderadamente lipofílicos. Devido ao seu carácter hidrofílico, penetra no cabelo, produzindo inchaço da matriz libertando os compostos;
- Extração por ácidos aquosos ou soluções-tampão: A incubação com HCl a 0,01-0,50 M ou em tampão fosfato 1 M a pH 6,4-7,6 é geralmente realizada a 56°C ou 60°C durante um período *overnight*. Este tipo de hidrólise é a mais indicada para drogas básicas, nomeadamente, opiáceos, cocaína e metabolitos, anfetaminas e metadona;
- Digestão com bases diluídas: Adiciona-se NaOH a 1M e leva-se a incubar durante uma hora a 80°C, ou *overnight* a 60°C. Este método é adequado para compostos estáveis em condições alcalinas e na deteção de compostos com concentrações muito baixas como canabinóides. [25], [30]

Para canabinóides, o método analítico deverá permitir chegar a um limite de quantificação (LOQ) recomendado de: THC \leq 0.05 ng/mg e THC-COOH \leq 0.2 pg/mg. A confirmação da presença do THC-COOH é necessária para provar inequivocamente o consumo de canabinóides. [28]

4. Microextração em seringa empacotada MEPS

Nesta e seguintes secções serão descritas a metodologia preparativa e analítica que foram utilizadas neste trabalho.

Em qualquer protocolo analítico, a preparação de amostras é considerada como o passo mais importante para obter resultados precisos e fiáveis. Geralmente, a preparação da amostra é realizada em quatro ou cinco etapas: homogeneização da matriz, extração de analitos, limpeza para remover interferentes indesejados, derivatização, em caso de analitos polares, e pré-concentração do extrato num pequeno volume. [6]

Os métodos mais comuns de preparação de amostras biológicas nos laboratórios são: a precipitação de proteínas, a extração líquido-líquido (LLE) e a extração em fase sólida (SPE). A LLE é um método amplamente utilizado para a extração de analitos de matrizes complexas. As desvantagens bem conhecidas da LLE são: a utilização de grandes volumes de solventes orgânicos tóxicos, o elevado consumo de tempo e custo. A SPE é um método atrativo na recuperação de analitos uma vez que tem capacidade de reter de forma eficaz compostos altamente complexos de amostras aquosas e posteriormente libertá-los, com a ajuda de solventes orgânicos, na eluição. Este método, devido à sua eficiência e seletividade tornou-se o favorito, comparado com os restantes. [6],[31]

Desta forma, surgiu a Microextração em Seringa Empacotada (MEPS - *microextraction by packed sorbent*) uma técnica recente de preparação de amostras desenvolvida por Abdel-Rehim nos laboratórios da AstraZeneca® em 2004. Uma vez que é uma miniatura de SPE utiliza os mesmos sorbentes e os mesmos princípios de extração. Mas apresenta algumas diferenças e vantagens comparada com a SPE:

- O sorbente está integrado diretamente na seringa e não numa coluna separada;
- Pode ser reutilizado, sendo possíveis mais de 50-100 extrações de plasma ou 400 extrações de amostras de água com o mesmo sorbente, enquanto uma coluna SPE convencional é utilizada apenas uma vez;
- Utiliza pequenos volumes de amostra (10 µL) e pode ser acoplado *on-line* a sistemas cromatográficos;
- É uma abordagem flexível à preparação de amostras em extrações de fases reversas, fases normais, modo misto ou de troca iónica;

- Pode ser totalmente automatizado, incluindo as fases de processamento de amostras, extração e injeção, como um dispositivo de amostragem *on-line* utilizando a mesma seringa. [32],[33]

A técnica pode, no entanto, apresentar algumas limitações que podem ser otimizadas ao longo do processo de extração: o sorbente/cartucho pode facilmente entupir e não pode ser utilizado em amostras viscosas ou altamente concentradas. Além disso, a gama de material sorbente comercialmente disponível ainda é limitada.

A MEPS é comumente constituída por duas partes, uma seringa de vidro com um volume de 100-250 μL e um dispositivo cilíndrico (BIN - *Barrel Insert and Needle Assembly*) onde está empacotado aproximadamente 2 mg de material sólido (fase estacionária), (figura 6). A extração funciona como um sistema de dupla passagem e o objetivo é aspirar várias vezes a amostra pela fase estacionária de forma a reter os analitos. [33]

Os BINs comercialmente disponíveis e as características dos sorbentes podem variar:

- Sílica (C_2 , C_4 , C_8 , C_{18}): Estes sorbentes são à base de sílica e o seu mecanismo de retenção baseia-se na separação de fase normal e reversa. É adequado para analitos hidrofóbicos ou hidrofílicos de extração aquosa;
- SCX, SAX e M1 (80% C_8 e 20% SCX com sílica ligada a ácido sulfônico): O mecanismo de retenção é baseado em catiões fracos e troca de aniões. É aplicável a analitos polares facilmente ionizados;
- Copolímero de poliestireno (divinilbenzeno, DVB; ENV +): Adequado para compostos não polares. [34]

A MEPS tem sido utilizada em vários campos de investigação, para a análise de substâncias, pesticidas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e outros poluentes orgânicos em amostras de água ambiental. Além disso, também tem sido aplicado com sucesso na determinação de uma grande variedade de fármacos e metabolitos em amostras biológicas, tais como plasma, soro, sangue, urina, saliva e em menor extensão cabelo. A MEPS tem, portanto, despertado interesse numa grande variedade de áreas: clínica, farmacêutica, forense, alimentar, ambiental, entre outras. [32]

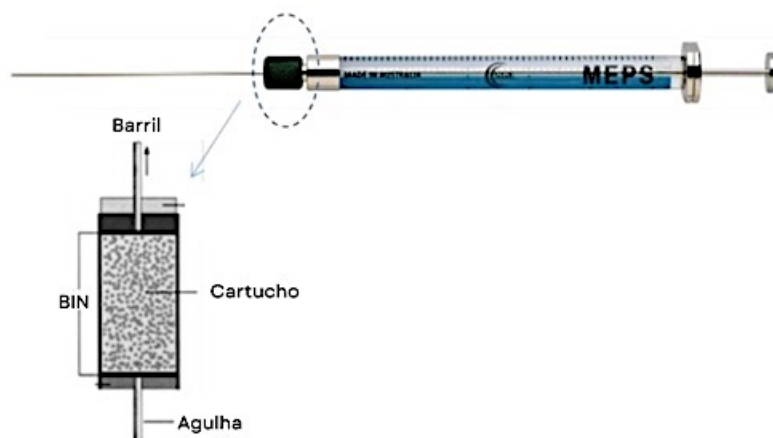


Figura 6- Esquema da microextração em seringa empacotada, adaptado de Concheiro-Guisan e et al. [35]

4.1. Descrição da técnica MEPS e fatores a considerar

A MEPS baseia-se em múltiplas extrações em que a amostra flui bidireccionalmente através de um sorbente sólido. Para permitir isto, o tamanho da partícula deve ser o menor possível, a fim de acelerar a transferência de massa de analitos da amostra líquida para o sorbente. O contacto muito próximo entre a amostra aquosa e a superfície é também muito importante, sendo necessário um equilíbrio entre a quantidade de material sorbente, o volume de aspiração da amostra e o volume de eluição. [33]

O protocolo de extração utilizado na MEPS consiste em quatro etapas: o acondicionamento da fase estacionária, aspiração da amostra, lavagem ou remoção de interferentes e eluição dos analitos, (figura 7). [34]

Para que a técnica seja bem-sucedida é necessário um pré-tratamento da amostra. Para reduzir a viscosidade e prevenir bloqueios no cartucho é necessário diluir e/ou centrifugar a amostra. Também é necessário ajustar o pH para reduzir a ionização de ácidos fracos e bases para extração em fase reversa. [31]

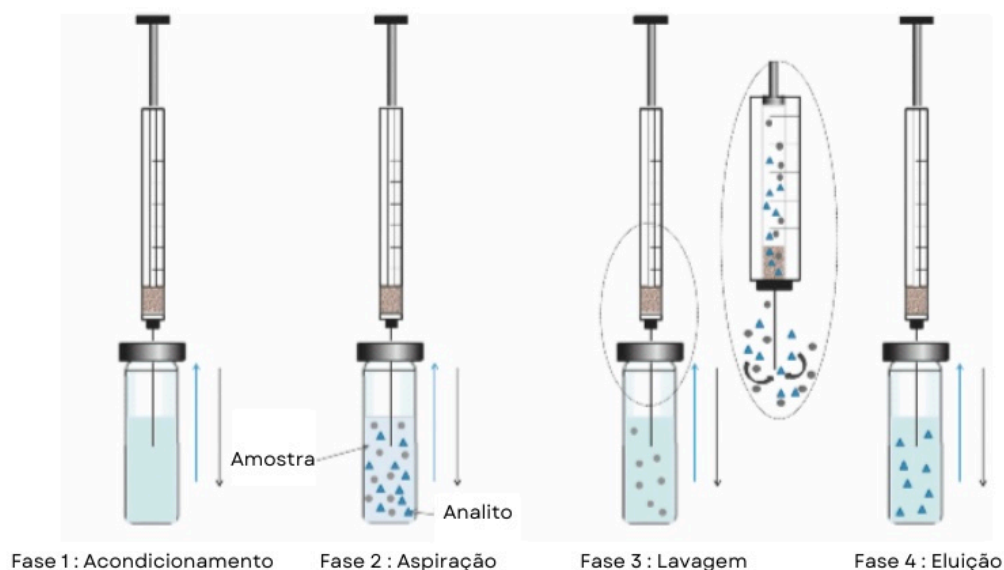


Figura 7- Etapas de extração da MEPS, adaptado de Rosado e et al. [34]

Na primeira fase de extração, o sorbente é ativado (acondicionamento) com um solvente orgânico, como o metanol, seguido de um solvente aquoso, facilitando assim a retenção do analito. Em seguida, é aspirada a amostra e os analitos são retidos. Este processo pode ser repetido várias vezes, concentrando as substâncias a analisar no material sorbente. O controle da velocidade do movimento do êmbolo num intervalo de 10-20 $\mu\text{L/s}$ pode ajudar no aumento da recuperação da extração. [31], [33]

De seguida, efetua-se um passo de lavagem do sorbente em que, geralmente, é utilizado um pequeno volume de solução aquosa para eluir componentes indesejados da matriz e para manter os analitos imobilizados no sorbente. [31]

Posteriormente, os analitos são eluídos com um solvente orgânico (por exemplo, metanol ou fase móvel) e injetados diretamente no sistema cromatográfico. [33] Um solvente puro como o metanol pode ser utilizado (para GC online) ou solvente misturado de metanol/acetonitrilo com água a pH pré-otimizado (para LC de fase reversa). [36]

Uma vez que o material sorbente é reutilizado, será necessário proceder a um passo de lavagem antes de uma nova extração. Deve eliminar-se a possibilidade de arrastamento (*carry-over*) de analitos para a extração seguinte. É, portanto, necessário efetuar a reconstituição do sorbente com duas soluções de lavagem. A primeira (lavagem forte) deve conter um solvente orgânico como o metanol ou acetonitrilo e deve incluir isopropanol (10-20%) com algum ácido ou base, dependendo da natureza dos analitos.

A segunda (lavagem fraca) pode conter água desionizada ou metanol a 5% em água. [31], [36]

Os múltiplos ciclos de extração podem ser feitos a partir da mesma alíquota (extrair/ejetar no mesmo frasco) ou por extração da alíquota e descartados em resíduos (extrair/descartar). [33]

5. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS)

A cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) é uma combinação de duas ferramentas analíticas: a cromatografia gasosa para uma separação altamente eficiente de fases gasosas de componentes em misturas complexas, e a espectrometria de massa para a confirmação e identificação de compostos. [37]

A cromatografia gasosa (GC) foi descrita pela primeira vez em 1952 por James e Martin, como um método de separação física em que os componentes de uma mistura são distribuídos seletivamente entre a fase móvel, um gás de transporte inerte (gás de arraste), e uma fase estacionária, que está presente como revestimento na coluna ou na parede interna da coluna. Os dois pré-requisitos para GC são a volatilidade e a estabilidade térmica. [38]

A espectrometria de massa (MS) foi descoberta por Thomson em 1912 e o seu princípio é a produção de iões em fase gasosa que são subsequentemente separados de acordo com a sua relação massa/carga (m/z) para a sua deteção. O espectro de massa resultante é um gráfico de abundância (relativa) dos iões gerados em função da razão m/z . Assim é possível obter uma boa seletividade, que é de maior importância na análise quantitativa dos vestígios. [37]

Em 1958, foram introduzidos os primeiros instrumentos de GC-MS em linha. Através do separador de jatos, introduzido em 1964 por Ryhage, os seus aspetos práticos do acoplamento de GC e MS foram amplamente simplificados. [37]

Um GC-MS tem uma série de segmentos, (figura 8), sendo que estes incluem:

Injetor: local onde a amostra é introduzida, esta é normalmente injetada como solução na extremidade da própria coluna ou numa região aquecida no topo da coluna. A amostra precisa de ser introduzida rapidamente, pelo que apenas 1-5 μL de solução é injetada. Para injeção na coluna, a temperatura será inferior ou próxima do ponto de ebulição do solvente, a fim de descarregar os analitos para a fase estacionária. O injetor é aquecido ao ponto em que a amostra vaporiza imediatamente; [38]

Coluna: a amostra passa pela coluna, inserida num forno, com a ajuda do gás inerte. Compostos com baixa afinidade à fase estacionária são os primeiros a eluir, a afinidade depende das características físico-químicas das moléculas e da temperatura. Estas características influenciam, por exemplo, a energia dipolo-dipolo, ligações de hidrogénio, polarização, e forças de dispersão. As colunas podem ser utilizadas a temperaturas até 325°C (350°C por curtos períodos na análise). A natureza da fase estacionária, a polaridade dos componentes em relação à fase estacionária, o carregamento da fase, e a temperatura da coluna influenciam os tempos de retenção e separação dos componentes na mistura. O gás de arraste pode afetar a separação cromatográfica e a velocidade da análise. O gás deve ser inerte, seco, e de elevada pureza. O hélio é preferível ao azoto para GC-MS, embora o hidrogénio possa oferecer algumas melhorias adicionais em termos de velocidade e resolução. O fluxo de gás portador e a temperatura são previamente programados; [38]

Linha de transferência: a transferência pode ser direta ou através de uma câmara de combustão. A separação deve-se às diferenças nos coeficientes de distribuição dos componentes individuais da mistura. A saída do GC está à pressão atmosférica e é conduzida para o alto vácuo do MS; [38]

Fonte de ionização: local onde são produzidos os iões carregados, formando-se iões com carga negativa e positiva. A extensão da fragmentação é determinada pela quantidade de energia conferida às moléculas; [38]

Analizador de massa: local onde os iões são separados em função da sua relação massa/carga (m/z). O tempo de passagem de uma molécula através do cromatógrafo de gás (tempo de retenção) é considerado como parte do critério de identidade do analito;

Detetor: Regista a abundância dos iões; [38]

Computador: desempenha um papel importante no tratamento de dados e controla em grande parte o funcionamento de um espectrômetro de massa. O espectro representa o número de fragmentos que atingem o detetor e os tamanhos dos fragmentos são registrados como uma razão massa/carga (m/z). O espectro pode ser comparado com espectros de compostos conhecidos registrados numa biblioteca. [38]

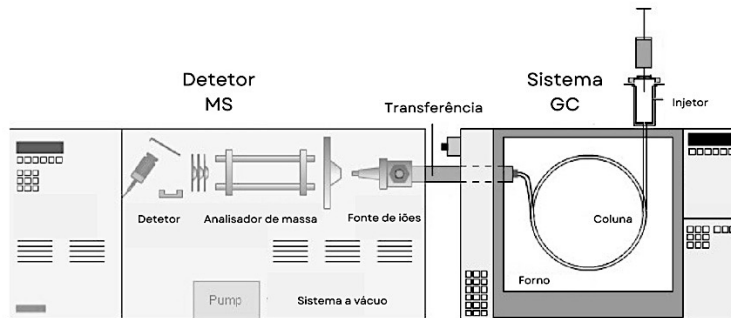


Figura 8- Diagrama esquemático da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa, adaptado de Hussain e et al. [39]

A técnica cromatográfica utilizada no presente trabalho é GC-MS/MS (Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa em tandem), onde a sensibilidade e especificidade foram aumentadas uma vez que o íon molecular ou um íon fragmentado após a primeira separação em MS1 é exposto a uma segunda fragmentação com um gás de colisão. Estes fragmentos secundários podem então ser detetados em MS2. [25]

6. Desenho experimental: DOE

O conceito de desenho experimental (DOE - *Design of Experiments*) tem origem na década de 1920, sendo considerado um método estruturado e organizado para determinar as relações entre os fatores que afetam um processo e os resultados do mesmo. [40]

O DOE utiliza uma série de fluxos de trabalho e metodologias para a otimização e modelação de vários processos, tendo como principal objetivo a obtenção de uma quantidade máxima de "informação", limitando ao mesmo tempo o número de observações necessárias, reduzindo assim, o número total de experiências necessárias. [41]

A execução de um desenho experimental requer sete fases distintas:

- 1. Definição de objetivos sólidos:** durante esta etapa, o alvo deve ser claramente definido, utilizando a literatura científica e experiência técnica;
 - 2. Seleção das variáveis (fatores) e respostas do processo:** esta escolha justifica-se com base no objetivo do DOE e deve assegurar que todo o desenho é executável e apropriado para satisfazer o seu âmbito. Os tipos de fatores, quer numéricos quer categóricos, e os seus níveis, ou seja, os seus valores dentro da conceção, são selecionados em conformidade;
 - 3. Seleção de um desenho experimental:** com base nos objetivos do DOE, triagem, caracterização ou otimização do processo e formulação, podem ser escolhidos vários tipos de desenhos, por exemplo, fatoriais ou de mistura;
 - 4. Execução do desenho:** a matriz de desenho gerada deve ser executada com precisão, assegurando que os parâmetros não incluídos no desenho são identificados e mantidos constantes;
 - 5. Verificar se os dados são consistentes com as suposições experimentais:** Uma vez que o DOE é excecionalmente eficaz na identificação de erros, decorrentes de potenciais ensaios mal-executados;
 - 6. Análise dos resultados:** A ANOVA e as ferramentas gráficas são muito úteis na identificação dos principais efeitos dos fatores significativos e das suas interações;
 - 7. Utilização e interpretação dos resultados:** nesta etapa, a avaliação dos resultados do DOE pode apoiar a tomada de decisões cientificamente sólidas sobre as ações seguintes, tais como a execução de testes de confirmação, o aumento de desenhos ou o prosseguimento de atividades de aumento de escala e de transferência de tecnologia.
- [40]

7. Análise de canabinóides em matrizes biológicas

Em geral, as técnicas de microextração aplicadas para a determinação de canabinóides em várias matrizes podem ser classificadas em duas categorias: Técnicas de microextração que envolvem uma fase estacionária sólida/sorbente, por exemplo a microextração em fase sólida, extração dinâmica em fase sólida, microextração monolítica de polímeros, e MEPS; e técnicas de microextração que envolvem líquido/solvente, por exemplo microextração em fase líquida e microextração líquido-líquido dispersiva. [6] A tabela 1 resume algumas das aplicações de métodos de microextração para pré-concentração de canabinóides a partir do cabelo.

Tabela 1- Descrição das técnicas de microextração utilizadas para a determinação de canabinóides em amostras de cabelo

Compostos	Quantidade da amostra de cabelo	Técnica de extração	Condições de incubação	Técnica analítica	Limite de detecção e quantificação	Recuperação e	Ref
THC CBD CBN	50 mg	DI-SPME	200 µl de 1M NaOH, 90°C, 10 min	GC-MS	LOD- THC, CBN: 0,1 ng/mg CBD: 0,2 ng/mg	Sem informação	[42]
THC CBD CBN	10 mg	HS-SPME	1mL 1M NaOH, 90°C, 15 min	GC-MS	LOD- 0,007-0,031 ng/mg LOQ- 0,012-0,062 ng/mg	1,1-8,7%	[43]
THC CBD CBN	10 mg	HF-LPME	1mL 1M NaOH, 85°C, 15 min	GC-MS	LOD- 0,5-15 pg/mg LOQ- 1-20 pg/mg	CBD: 4,4-4,8% THC: 7,6-8,9% CBN: 7,7-8,2 %	[44]
THC CBD CBN	30 mg	HS-SPME	0,5mL 1M NaOH, 80°C, 20 min	GC-MS	LOD- 0,01-0,02 ng/mg	Sem informação	[45]
THC CBD CBN	10 mg	HS-SPDE	1 mL de NaOH (1 M), 0,5 g de carbonato de sódio, 90°C, 5 minutos, 2000rpm	GC-MS	LOD- THC: 0,14 /0,2 ng/mg CBD: 0,09 /0,2 ng/mg CBN: 0,12 /0,2 ng/mg	0,6-8,4%	[46]
THC CBD CBN	15 – 30 mg	HS-SPME	1mL 1M NaOH, 80°C, 20 min	GC-MS		Sem informação	[47]

8. Justificação do tema e objetivos

Tendo em conta que a canábis continua a ser das drogas mais consumidas em Portugal e no resto do mundo, torna-se importante identificar estas substâncias em amostras biológicas. [7],[10]

Uma das amostras alternativas mais importantes na atualidade é a amostra de cabelo, existindo já diretrizes para a identificação dos canabinóides nesta matriz quer em âmbito laboral (*workplace drug testing*) quer em âmbito forense. Esta amostra revela-se bastante vantajosa devido à ampla janela de deteção e a sua colheita ser realizada de modo não invasivo e sob vigilância, que reduz a possibilidade de adulteração.

Nos últimos anos, verificou-se uma tendência para a miniaturização de técnicas de preparação de amostra, com vista a reduzir o consumo de solventes orgânicos tóxicos para o operador e para o ambiente. Para além disso, estas técnicas têm se revelado vantajosas por serem mais rápidas, poderem ser acopladas online aos equipamentos de cromatografia e reduzirem os custos por análise. A microextração em seringa empacotada (MEPS) foi a escolhida uma vez que não existe nenhum estudo divulgado que a use na extração em cabelo para a determinação de canabinóides.

Neste sentido, este trabalho tem por objetivo otimizar um novo procedimento de extração com recurso a uma técnica miniaturizada, a MEPS - que irá permitir a pré-concentração de canabinóides a partir de amostras de cabelo.

Parte Experimental

9. Materiais e métodos

9.1. Reagentes

- Diclorometano - (Fisher Scientific, Loughborough, UK);
- Hidróxido de Sódio (NaOH) – (Lab-Chem, Santo Antão do Tojal, Portugal);
- Ácido Clorídrico (HCl) - (Honeywell, Seelze, Germany);
- Metanol - (Merck Co, Darmstadt, Alemanha);
- Ácido Fórmico – (Chem-Lab, Zedelgem, Belgium);
- Hidróxido de Amónia - (J.T. Baker, Deventer, Holanda);
- Acetonitrilo - (Fisher Scientific, Loughborough, UK);
- Isopropanol – (Fisher Scientific, Loughborough, UK);
- Água desionizada Milli-Q - (Millipore, Billerica, MA, EUA);
- N-Metil-N- (trimethylsilyl) trifluoroacetamide (MSTFA) - (Macherey-Nagel, Düren, Alemanha).
- Trimetil clorosilano (TMS)- (Macherey-Nagel, Düren, Alemanha).

Os padrões analíticos foram adquiridos a uma concentração de 100 µg/mL e os padrões internos (THC-d₃ e THC-COOHd₃) a 10 µg/mL pela LGC Promochem, (Barcelona, Espanha). As soluções de trabalho foram preparadas por diluição em metanol. Todas as soluções foram armazenadas na ausência de luz a 4°C.

- Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) a 10 µg/mL em metanol;
- 11-hidroxi-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-OH) a 10 µg/mL em metanol;
- Canabidiol (CBD) a 10 µg/mL em metanol;
- 11-Nor-9-carboxi-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH) a 10 µg/mL em metanol;
- Canabinol (CBN) a 10 µg/mL em metanol;
- Delta-9-tetrahydrocannabinol-deuterado (THC-d₃) a 20 ng/mL em metanol;
- 11-Nor-9-carboxi-delta-9-tetrahydrocannabinol-deuterado (THC-COOH-d₃) a 20 ng/mL em metanol.

9.2. Instrumentação

- Tubos de vidro com tampa estanque (VWR Internacional, Carnaxide, Portugal);
- Balões volumétricos de diversos volumes (VWR Internacional, Carnaxide, Portugal);
- *Vials* de GC com *insert* (200 µL) (VWR Internacional, Carnaxide, Portugal);
- Vórtex mixer 230V, Labnet Internacional (VWR Internacional, Carnaxide, Portugal);
- Centrifuga Heraeus Multifuge IS-R, Thermo Scientific (Osterode, Alemanha);
- Micropipetas automáticas Gilson, volumes máximos 20, 200 e 1000 microlitros (VWR Internacional, Carnaxide, Portugal);
- Câmara de refrigeração (a 4 °C), Dagard Ibérica (Odivelas, Portugal);
- Balança analítica da Sartorius S.A. - modelo CP225 (Lisboa, Portugal);
- Bloco de aquecimento (J.P.Selecta, s.a, Abrera, Barcelona);
- Coluna MEPS M1 (suporte troca catiónica 80% C8 e 20 % SCX) da SGE - Analytical Science (ILC, Porto, Portugal);
- Seringa de MEPS, 250 µL da SGE - Analytical Science (ILC, Porto, Portugal).

9.3. Preparação de soluções

- **Ácido fórmico 2% em água:** Mediram-se 10 mL de ácido fórmico e perfizeram-se para um volume final de 500mL com água desionizada.
- **Ácido fórmico 3,36% em água:** Mediram-se 16,8 mL de ácido fórmico e perfizeram-se para um volume final de 500mL com água desionizada.
- **Metanol 5% em água:** Mediram-se 25 mL de metanol e perfizeram-se para um volume final de 500mL com água desionizada.
- **Hidróxido de amónia 2,36% em metanol:** Mediram-se 11,8 mL de hidróxido de amónia e perfizeram-se para um volume final de 500mL com água desionizada.
- **Hidróxido de amónia 1% em metanol:** Mediram-se 5 mL de hidróxido de amónia e perfizeram-se para um volume final de 500mL com metanol.
- **Hidróxido de amónia 1% em metanol:acetonitrilo (50:50):** Mediram-se 5 mL de hidróxido de amónia e perfizeram-se para um volume final de 500 mL com uma solução de metanol em acetonitrilo (50:50).
- **Ácido fórmico 1% em isopropanol:** Mediram-se 5 mL de ácido fórmico e perfizeram-se para um volume final de 500mL com isopropanol.

- **Ácido fórmico 1% em isopropanol: água (10:90):** Mediram-se 5 mL de ácido fórmico e perfizeram-se para um volume final de 500 mL com uma solução de isopropanol: água.
- **Hidróxido de sódio a 1M:** Pesaram-se 3,99 g de NaOH e dissolveram-se para um volume final de 100 mL com água desionizada.
- **Ácido Clorídrico a 10M:** Mediram-se 8,28 mL de HCl e perfizeram-se para um volume final de 10 mL com água desionizada.

9.4. Sistema cromatográfico e condições cromatográficas

O trabalho foi realizado num sistema de cromatografia gasosa HP 7890A, equipado com um detetor seletivo de espectrometria de massa triplo quadruplo modelo 7000B, ambos da Agilent Technologies (Soquímica, Lisboa, Portugal), acoplado um injetor automático modelo MPS2 autosampler da Gerstel (Mülheim an der Ruhr, Alemanha).

Condições cromatográficas e espetrométricas: Foi utilizada uma coluna capilar de sílica fundida (30m x 0,25mm, 0,25µm i.d.) com 5% de fenilmetilsiloxano (HP-5 MS), fornecida pela J & W Scientific (Soquímica, Lisboa, Portugal). A temperatura do forno começou a 150°C e foi mantida durante 2 min, seguido de um aumento de 20°C/min até aos 270°C onde se manteve 5 min para aumentar, posteriormente 15°C/min até atingir os 300°C. A temperatura do injetor foi de 220°C e a temperatura da fonte de ionização 280°C. O espectrómetro de massa foi ajustado com uma corrente de filamento de 35 µA e energia de eletrões 70 eV em modo de impacto eletrónico positivo (EI+). Os dados foram adquiridos no modo de monitorização de reações múltiplas (MRM) utilizando o *software* MassHunter WorkStation Acquisition rev. B.02.01 da Agilent Technologies (Soquímica, Lisboa, Portugal), 2 µL do extrato derivatizado foram injetados no modo *splitless* usando hélio como gás de arraste a um caudal constante de 1 mL/min.

9.5. Matriz biológica

Na presente investigação, como referido anteriormente, foi utilizada a amostra biológica de cabelo. Amostras de cabelo branco para os compostos alvos foram recolhidas de voluntários do *staff* do Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI). Todas as amostras foram conservadas em envelopes de papel em ambiente seco, escuro e à temperatura ambiente.

9.6. Preparação da amostra

Após a recolha da amostra, o cabelo foi inicialmente lavado através dos seguintes passos: (i) adicionaram-se 3 mL de diclorometano a um tubo com cabelo e agitou-se num agitador de rolos durante 5 min; (ii) Decantou-se o solvente de lavagem e adicionaram-se 3 mL de água desionizada com agitação durante 5 min; (iii) Decantou-se o solvente de lavagem anterior e adicionaram-se 3 mL de metanol com agitação durante 5 min; (iv) Decantou-se o solvente anterior e, por fim, secou-se o cabelo com corrente suave de azoto para posterior corte em pedaços pequenos. Todos os solventes de lavagem foram guardados na câmara fria para análise.

Para a digestão das amostras, pesaram-se 50 mg de cabelo em tubos de vidro, aos quais foram adicionados 500 µL de NaOH 1M e misturou-se no vórtex. Posteriormente colocaram-se os tubos numa manta de aquecimento, a uma temperatura de 80 °C durante 20 min. De seguida, deixaram-se arrefecer os tubos e adicionaram-se 50 µL de HCL 10 M. Após centrifugar a 3500 rpm durante 15 min, o sobrenadante foi decantado para novos tubos. Para todas as experiências, o hidrolisado foi fortificado com 5 µL dos padrões puros (CBD, THC, CBN, THC-OH, THC-COOH) a 10 µg/mL.

9.7. Procedimento de extração

Após otimização dos parâmetros envolvidos no procedimento de extração, chegou-se a uma técnica otimizada para a pré-concentração de canabinóides a partir de amostras de cabelo. O procedimento final encontra-se esquematizado na figura 9, com os seguintes passos:

1. Acondicionamento: metanol (2 vezes 250µL) e 2% de ácido fórmico em água (2 vezes 250µL)
2. Aspiração da amostra: amostra (15 vezes 150µL).
3. Lavagem: 3,36% de ácido fórmico em água (50µL) e 5% de metanol em água (50µL)
4. Eluição: 2,36% de hidróxido de amónia em metanol (6 vezes 100 µL).
5. Reconstituição: 1% de hidróxido de amónia em metanol: acetonitrilo (50:50) (2 vezes 250µL) e 1% de ácido fórmico em isopropanol: água (10:90) (2 vezes 250 µL).

Por fim, adicionou-se ao extrato 25 µL de uma mistura de padrões internos. O extrato foi evaporado sob corrente de azoto e re-suspendido em 50µL de derivatizante (MSTFA+ 5%TMS) que posteriormente foi aquecido no micro-ondas a 800W por 2 minutos.

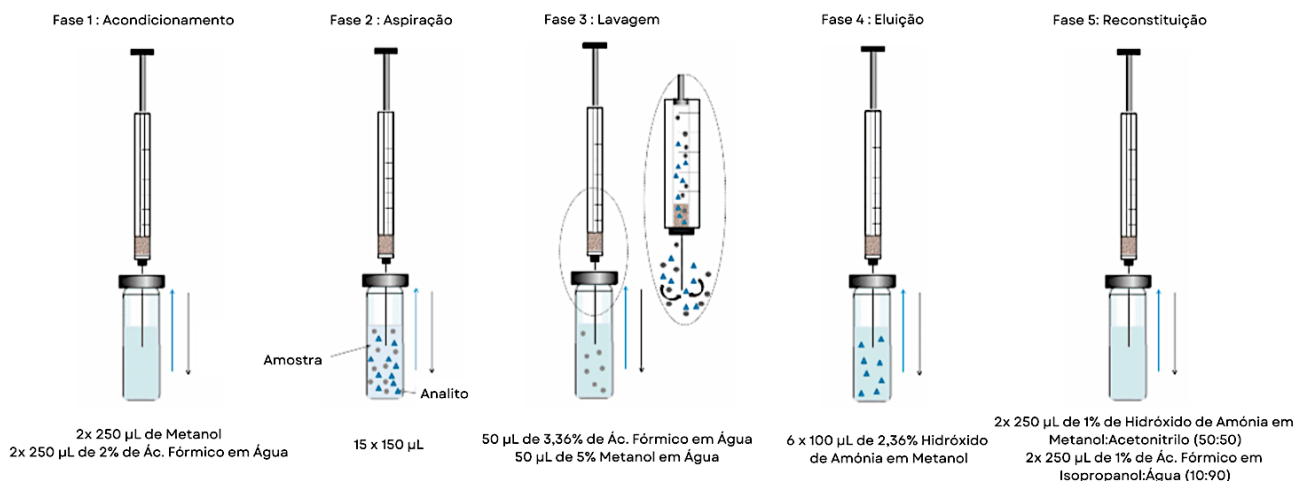


Figura 9 - Procedimento de extração com recurso ao MEPS, adaptado de Rosado e et al. [34]

Resultados e discussão

10. Desenvolvimento do método analítico

10.1. Identificação dos compostos em análise

Para o desenvolvimento do método analítico foi necessária a identificação qualitativa dos compostos em estudo.

Após a otimização dos parâmetros cromatográficos como as temperaturas e fluxo de gás, injetaram-se os padrões analíticos derivatizados no cromatógrafo em modo de varrimento contínuo (*scan*) com o intuito de detetar o tempo de retenção e os iões característicos de cada analito alvo. Cada composto foi injetado a uma concentração de 10 µg/mL. Para a análise qualitativa, o detetor de massa foi utilizado em modo *scan* num intervalo de 50 a 500 *m/z*. De seguida, compararam-se os espetros de massa, obtidos com bibliotecas de espetros (Livrarias NIST e Wiley). Deste modo foi possível identificar os analitos e respetivos tempos de retenção. As figuras 18, 20, 22, 24 e 26 (Anexo I) representam os cromatogramas individuais de cada analito. Através destes ficheiros foi possível confirmar os respetivos tempos de retenção e espetros de massa, representados nas figuras 17,19, 21, 23 e 25 (Anexo I).

10.2. Realização de *product ion*

Tendo em conta o espetro de massa obtido e considerando a abundância e peso de cada massa correspondente a um fragmento iónico, selecionaram-se iões precursores para

cada analito. Estes íões precursores encontram-se assinalados nas figuras 18, 20, 22, 24 e 26 (Anexo I)

Seguidamente, realizou-se uma fragmentação destes íões precursores, em modo *product ion* (PI), com diferentes energias de colisão (5, 10, 15 e 20 eV). A fragmentação dos íões precursores com várias energias de colisão originou espectros de massas com diferentes íões filho. Para cada analito escolheram-se as melhores transições (ião precursor – íão filho) segundo os seguintes critérios: intensidade do sinal cromatográfico; mínimos interferentes no cromatograma; e ausência de contribuições cruzadas com outros analitos em estudo.

10.3. Definição do método em MRM

Após encontradas as melhores transições (ião precursor – íão filho) para cada analito alvo, definiu-se o nosso método em modo MRM. Em modo MRM foram seleccionadas 3 transições para cada analito, uma quantificadora e duas qualificadoras. Para o padrão interno apenas foi seleccionada uma transição.

O método em MRM permite assim obter uma maior seletividade e sensibilidade, e uma identificação inequívoca dos compostos em estudo. Na tabela 2 encontra-se descrita a otimização do método em MRM, e na figura 10 encontra-se representado um cromatograma obtido após uma análise de uma solução-mistura dos nossos analitos.

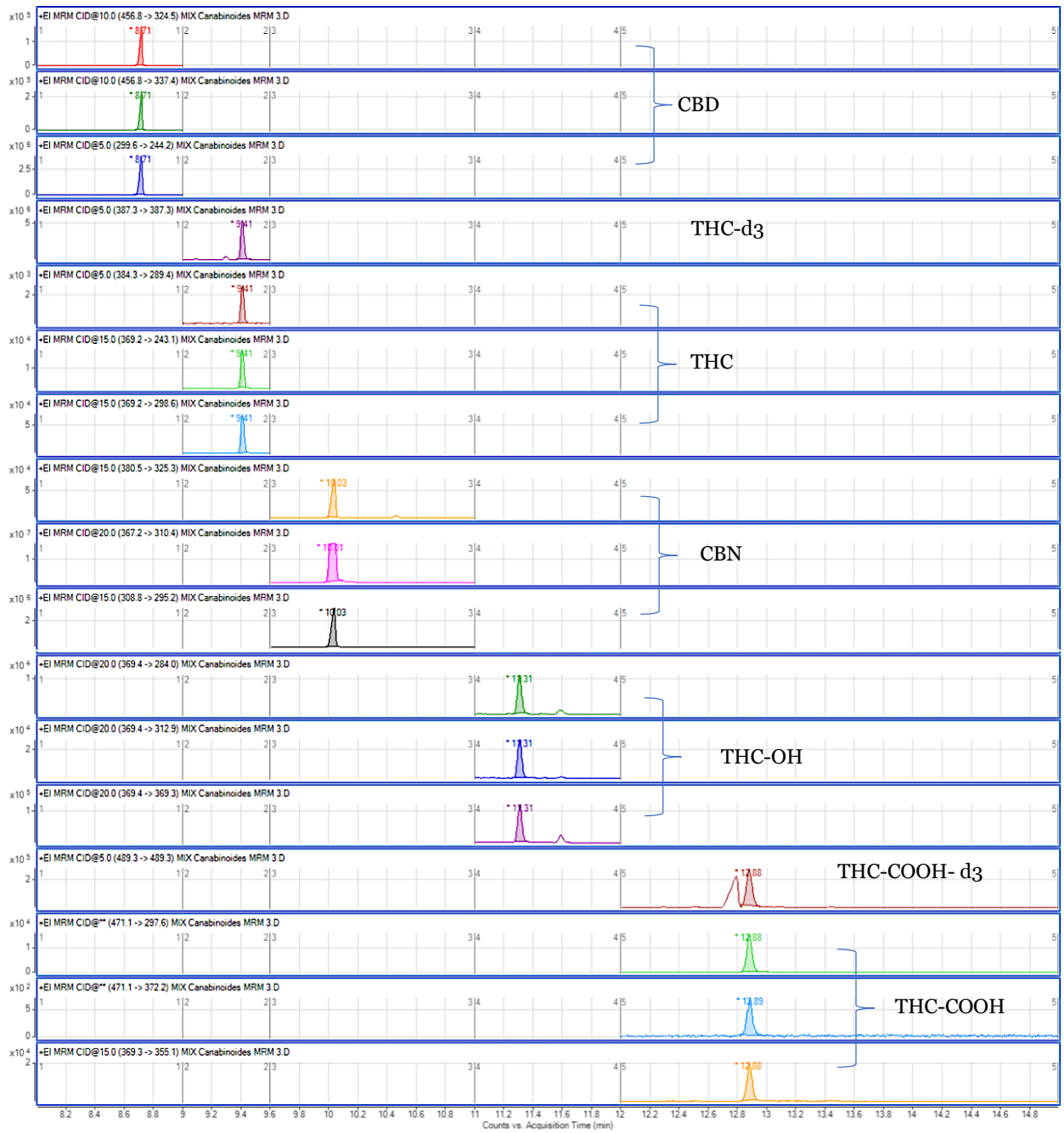


Figura 10 - Cromatograma em modo MRM

Tabela 2- Condições espectrométricas do método desenvolvido

Analito	Transições (m/z) Ião precursor– Ião produto	Energia de colisão (eV)	Tempo de retenção (min)
CBD	299,6 – 244,2*	5	8,72
	456,8 – 337,4	10	
	456,8 – 324,5	10	
THC-d ₃	387,3 – 387,3	5	9,41
THC	369,2 – 298,6*	15	9,41
	369,2 – 243,1	15	
	384,3 – 289,4	5	
CBN	367,2 – 310,4*	20	10,04
	308,8 – 295,2	15	
	380,5 – 325,3	15	
THC-OH	369,4 – 369,3*	20	11,31
	369,4 – 312,9	20	
	369,4 – 284	20	
THCOOH	369,3 – 355,1*	15	12,88
	471,1 – 297,6	15	
	471,1 – 372,2	5	
THCOOH-d ₃	489,3 – 489,3	5	12,88

*Identificação da transição quantificadora

11. Otimização do processo de extração

De forma a obter um método simples, rápido e de custo reduzido, sendo que simultaneamente se pretende minimizar o número de interferentes e maximizar a eficiência de extração foi proposta a utilização da MEPS.

Durante todo o processo de otimização utilizou-se uma coluna de modo misto M1 (80% C₈ e 20% SCX). Utilizaram-se 50 mg de cabelo para cada extração que, após descontaminado e digerido, como descrito na seção 9.6, foi fortificado com os compostos em estudo com 5 µL de solução padrão a 10 µg/mL. Deste modo, todos os analitos alvo estavam presentes na amostra de cabelo a uma concentração de 1 ng/mg.

Os passos de **acondicionamento** (2 x 250µL de metanol e 2x 250µL de 2% de ácido fórmico em água) e **reconstituição** do sorbente (2 x 250µL de 1% de hidróxido de amónia em metanol: acetonitrilo (50:50) e 2 x 250µL de 1% de ácido fórmico em isopropanol: água (10:90)) foram mantidos constantes para todas as extrações. No final do procedimento, ao eluato foram adicionados 25 µL de uma solução de padrões internos a uma concentração de 20 ng/mL.

A otimização do procedimento iniciou-se com um DOE, que permitiu verificar quais as condições com maior impacto na eficiência de extração. Posteriormente, e uma vez que se verificaram fatores com influência significativa na resposta, realizou-se uma análise univariada para aprofundar o estudo desses fatores. Avaliaram-se de forma univariada, a interferência de um solvente de lavagem (metanol) e o número de aspirações da amostra.

Cada procedimento foi efetuado em triplicado tendo-se expresso os resultados em termos de média e desvio padrão da razão área do composto/área do padrão interno.

11.1. Desenho experimental

Vários fatores podem influenciar a extração dos analitos utilizando a MEPS, sendo que na maioria dos casos, a otimização do procedimento de extração é feita através da monitorização da influência de um fator de cada vez numa resposta experimental. Para além do facto de esta abordagem envolver um número excessivo de experiências (e, conseqüentemente, o consumo de reagentes, tempo e recursos de equipamento de laboratório), conduz a resultados enviesados, uma vez que não é considerada a influência de vários fatores combinados. [48]

Por conseguinte, o desenvolvimento de abordagens utilizando o DOE para otimizar as condições MEPS parece ser promissor, uma vez que permite a avaliação simultânea de vários fatores a vários níveis num número pré-definido de experiências. [48]

Para a realização do DOE neste trabalho foi utilizado o programa estatístico MINITAB®, versão 17.

Os fatores estudados durante esta fase de otimização foram o número de aspirações da amostra, o volume de solventes usados na lavagem do sorbente e o número de eluições. Uma vez que se tratavam de três fatores em estudo, foi feito um planeamento fatorial a dois níveis (2^3 design) com um ponto intermédio (realizado em triplicado).

O procedimento de extração foi inicialmente adaptado de Rosado et al. [49], a partir do qual se fizeram variar o número de aspirações da amostra (5 e 15 x 150 μ L), o volume de solventes de lavagem (50 e 150 μ L) e o número de eluições (2 e 6 x 100 μ L). A tabela 3 representa a matriz experimental utilizada neste estudo bem como a resposta obtida para cada composto.

Tabela 3- Matriz experimental

Ordem da experiência	Aspirações	Lavagem	Eluição	Resposta				
				CBD	THC	CBN	THC-OH	THC-COOH
1	10	100	4	0,1630	0,0189	3,2076	0,0352	0,0908
2	5	150	2	0,0960	0,0103	1,9018	0,0404	0,0884
3	10	100	4	0,1400	0,0142	2,5568	0,0496	0,0927
4	15	150	6	0,1309	0,0290	5,6181	0,0293	0,1042
5	15	50	2	0,1436	0,0253	3,1783	0,0398	0,1157
6	15	150	2	0,1536	0,0221	1,9416	0,0597	0,1170
7	15	50	6	0,1424	0,0198	2,8900	0,0495	0,1598
8	10	100	4	0,1927	0,0136	3,4139	0,0505	0,1170
9	5	150	6	0,1344	0,0124	2,3968	0,0499	0,0763
10	5	50	2	0,1183	0,0197	1,9707	0,0379	0,1053
11	5	50	6	0,1114	0,0145	1,9789	0,0363	0,0711

A resposta apresenta-se através da razão entre a área da transição quantificadora de cada composto e a área da transição quantificadora do padrão interno correspondente. O THC-d₃ foi utilizado como padrão interno para o CBD e THC, CBN e THC-OH, e o THC-COOH-d₃ foi o padrão interno usado para o THC-COOH.

Através do tratamento dos resultados no *software* MINITAB®, versão 17, obtiveram-se os diagramas de Pareto para cada um dos analitos alvo. Os diagramas de Pareto permitiram observar quais os fatores com maior influência na extração dos analitos e se essa influência era significativa, com um grau de confiança de 95%. A figura 11 representa os diagramas de Pareto obtidos para cada composto, sendo que apenas os fatores que ultrapassam a linha vermelha são considerados estatisticamente significativos.

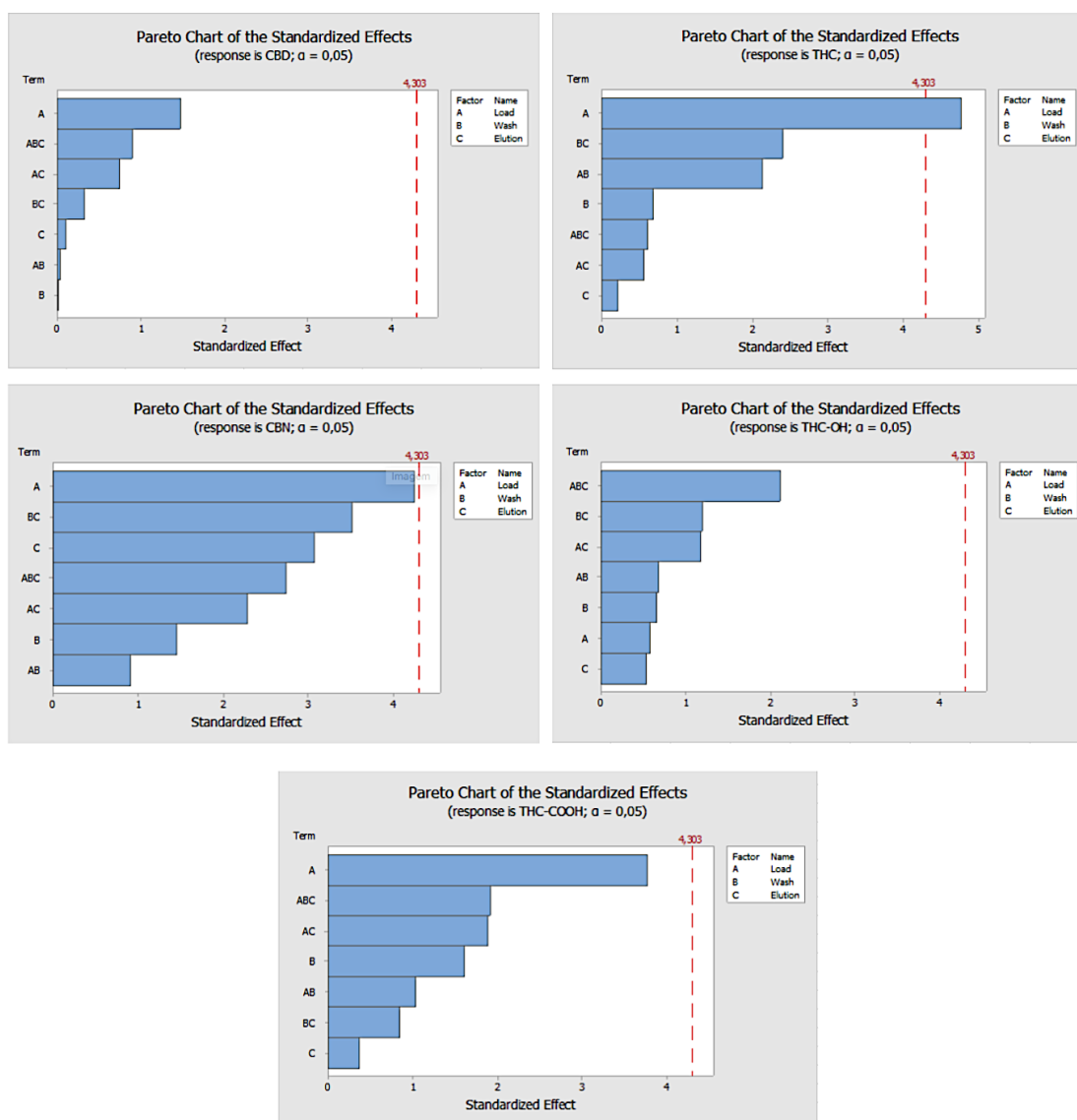


Figura 11 - Diagrama de Pareto dos compostos CBD, THC, CBN, THC-OH, THC-COOH

Através da análise dos diagramas podemos concluir que o número de aspirações da amostra se revelou o fator com maior influência no procedimento de extração. De facto, este fator foi o mais importante em 4 dos 5 analitos alvo, nomeadamente o CBD, THC, CBN e THC-COOH. No entanto, e apesar de ser o fator mais importante na maioria dos compostos, apenas se revelou um fator com influência significativa na extração do THC. Relativamente ao THC-OH, a associação dos três fatores em estudo foi mais importante que os fatores isolados, no entanto longe de exercer qualquer resposta significativa.

Após análise dos fatores, variáveis em estudo, mais importantes para a resposta, foi necessário proceder à avaliação dos efeitos individuais que cada fator exercia no

procedimento de extração. Na figura 12 encontram-se os gráficos dos efeitos individuais para cada composto.

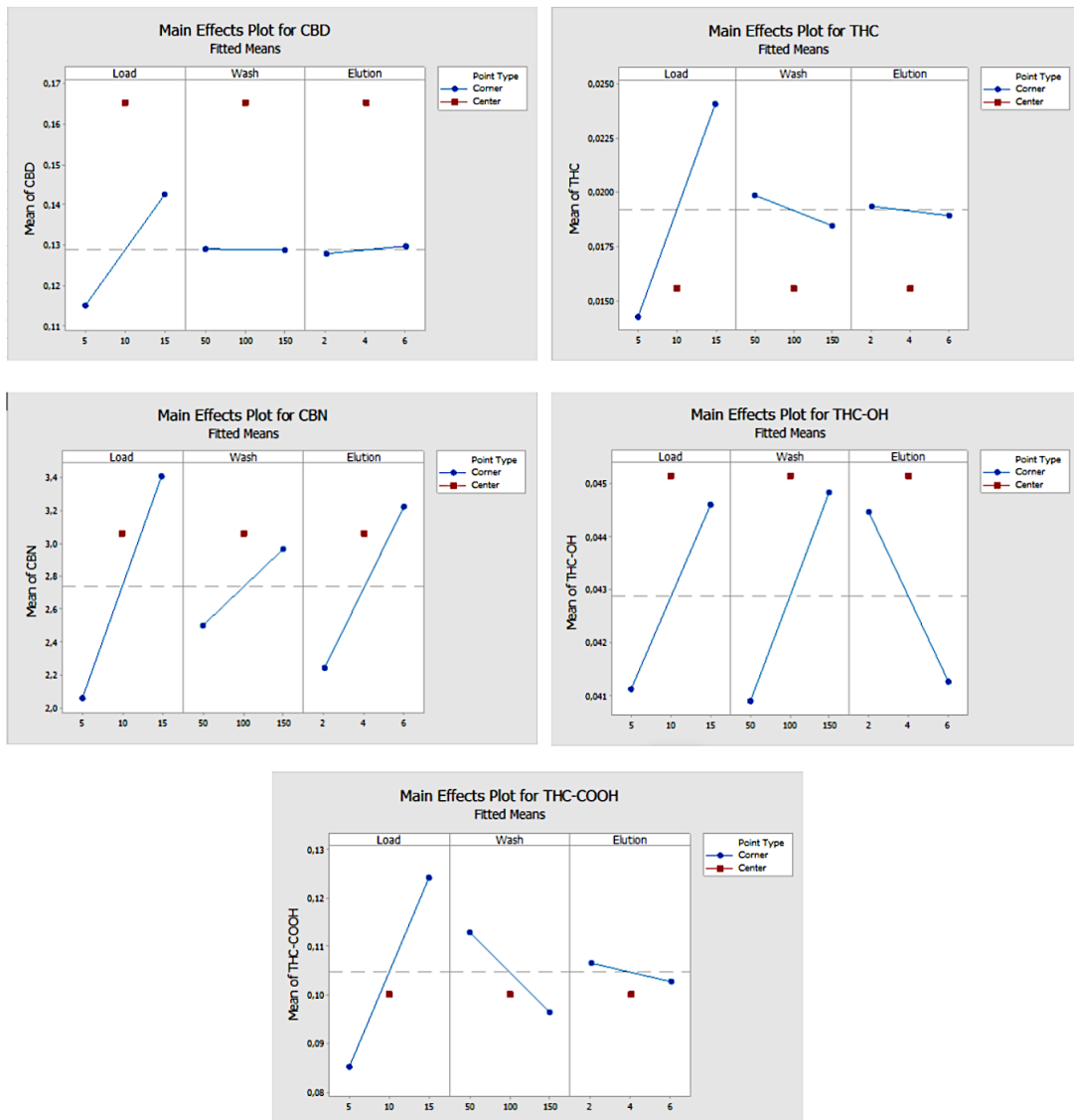


Figura 12 - Gráficos dos efeitos principais dos compostos CBD, THC, CBN, THC-OH, THC-COOH

Verificou-se que para todos os compostos há uma melhor resposta para 15 aspirações, quando comparada com 5 aspirações. Estas 15 aspirações exerceram uma resposta significativamente superior no caso do THC, quando comparada com a resposta obtida aquando de 5 aspirações. Na lavagem os compostos CBN e THC-OH apresentam uma melhor resposta com 150 μL de lavagem e os compostos THC e THC-COOH apresentam uma melhor resposta para uma lavagem de volume de 50 μL . No entanto, interessa ressaltar que o volume de solventes usado na lavagem do sorbente nunca se revelou significativo. Já no número de eluições, verificou-se que ambos CBD e CBN

apresentaram melhor resposta quando se utilizavam 6 eluições de 100 μL , enquanto que os restantes (THC, THC-OH e THC-COOH) apresentaram melhor resposta para 2 eluições de 100 μL . Mais uma vez, interessa ressaltar que para nenhum dos analitos alvo foi observada uma influência significativa por parte deste fator.

A influência na resposta das interações entre os vários fatores também foi estudada. Esses resultados encontram-se apresentados na figura 13.

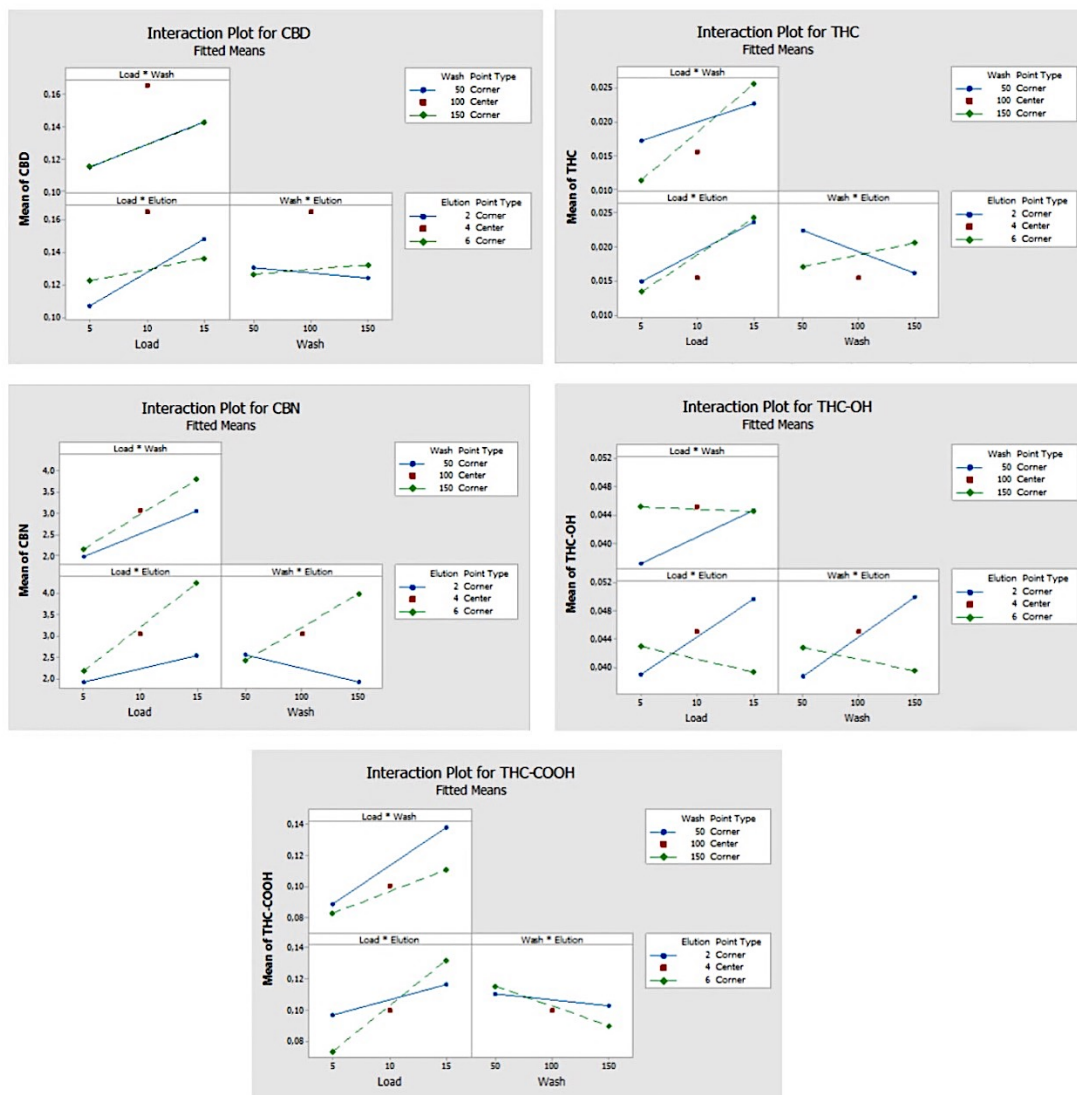


Figura 13- Gráficos das interações dos vários parâmetros para os compostos CBD, THC, CBN, THC-OH, THC-COOH

Apesar de se verificarem algumas interações (figura 13), as mais observadas no número de lavagens e eluições, nenhuma delas se revelou significativa no gráfico de Pareto figura 11.

Por fim, e integrando toda a informação obtida, foi possível obter as melhores condições de extração para os analitos alvo. Este passo foi realizado através da seleção do campo de otimização de resposta no *software*. A otimização de resposta sugerida pelo MINITAB® considerou de um modo integrado as condições que originaram melhores áreas relativas para os analitos alvo, sendo as seguintes: 15 x 150 µL amostra, 50 µL de solventes de lavagem e 6 x 100 µL eluições, (figura 14).

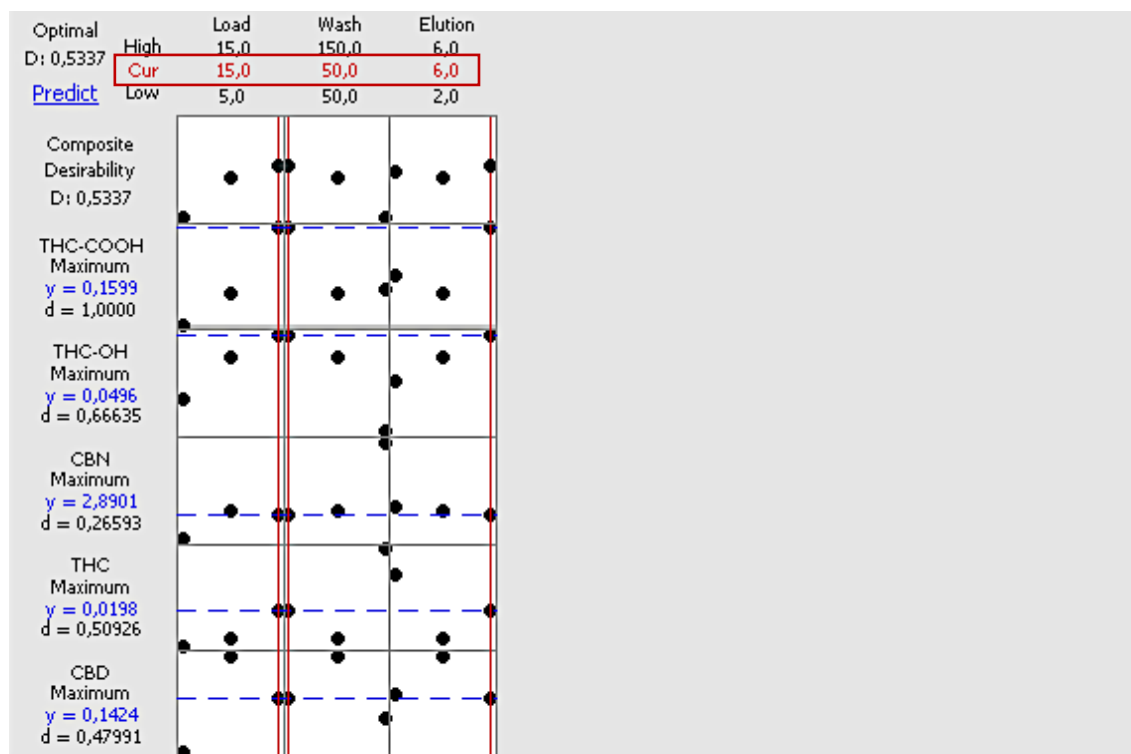


Figura 14- Gráfico de otimização da resposta com procedimento final sugerido

11.2. Avaliação univariada do número de aspirações da amostra

O fator com maior influência na resposta foi o número de aspirações da amostra para todos os analitos, sendo que se verificou significativo para o THC. Deste modo, decidiu-se estudar adicionalmente este fator, aumentando o número de aspirações para valores superiores a 15 x 150 µL. Este estudo foi realizado de forma univariada, ou seja, mantendo todas as condições da MEPS constantes, à exceção do número de aspirações que variou para 18 e 21 e comparou-se com as 15 aspirações. Cada condição foi avaliada em triplicado. As condições de extração encontram-se descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Análise univariada do número de aspirações

Número de aspirações	15, 18 e 21 x 150 µL
Lavagem	3,36% de ácido fórmico em água (50µL) 5% de metanol em água (50µL)
Eluição	2,36% de hidróxido de amónia em metanol (6 x 100 µL).

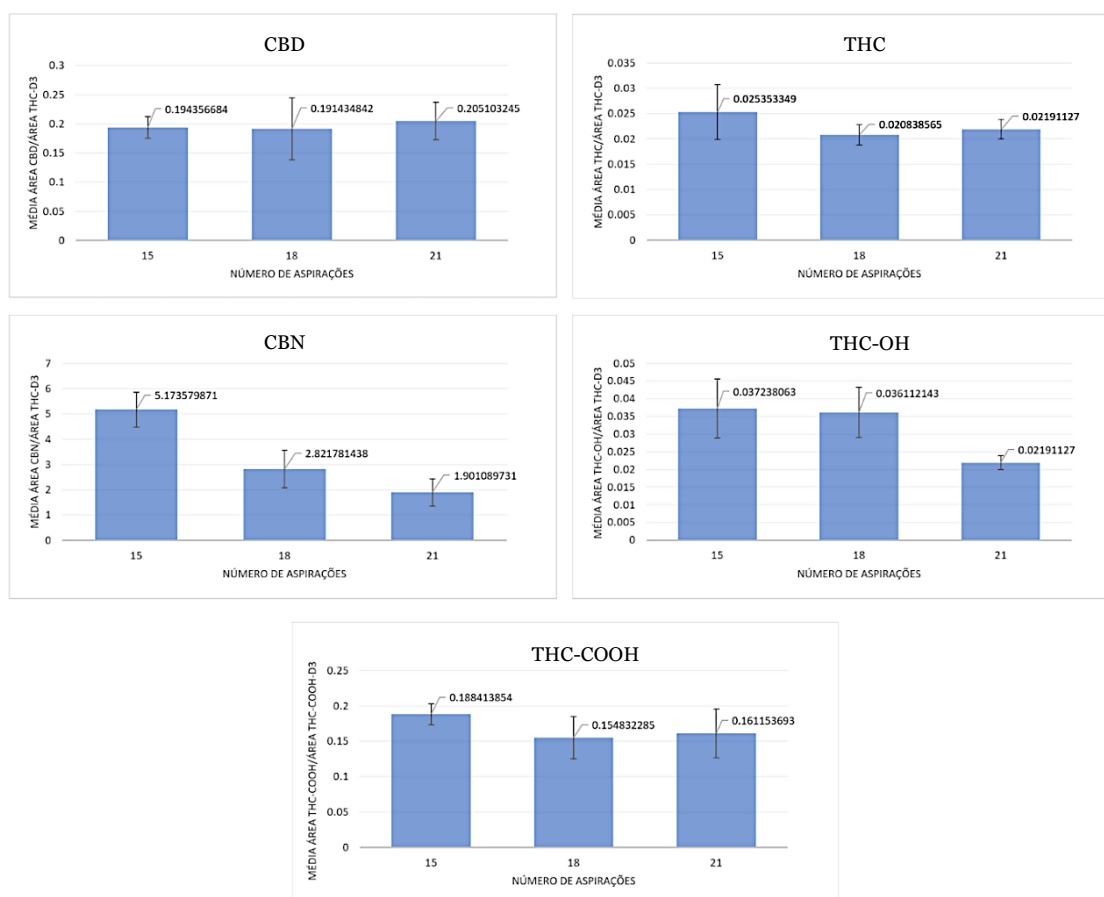


Figura 15 - Média e desvio-padrão da área relativa (composto/padrão interno) para os diferentes números de aspirações

Através dos resultados obtidos, (figura 15), podemos afirmar que 15 aspirações da amostra resultam em maiores áreas relativas para a maioria dos compostos, nomeadamente para o THC, CBN, THC-OH e THC-COOH. Apenas para o CBD se verificou uma maior área relativa para 21 aspirações, no entanto não se verificaram diferenças significativas quando comparado com 15 e 18 aspirações ($p=0,717$). A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS Statistics v28, e ao teste de Amostras Relacionadas de Análise de Variância de Dois Fatores de Friedman por Postos. Relativamente ao CBN, verificou-se que as 15 aspirações originaram áreas relativas significativamente superiores às obtidas com 21 aspirações ($p=0,043$). O

mesmo teste estatístico foi utilizado, com os valores de significância ajustados com correção de Bonferroni.

Deste modo, podemos afirmar que 15 aspirações da amostra são as ideais para prosseguir com o nosso método de extração.

11.3. Avaliação univariada do solvente de lavagem

De forma a perceber se o metanol, usado na lavagem, afeta negativamente a recuperação dos compostos, ou seja, provoca perdas nesta etapa, decidiu-se fazer um estudo univariado em que se retirou o solvente 5% de metanol em água do passo de lavagem da MEPS, (tabela 5). Todos os restantes passos do procedimento foram mantidos constantes.

Tabela 5 – Análise univariada do solvente de lavagem

Proposta	Descrição da lavagem
Com 5% metanol	50 µL de 3,36% de ácido fórmico em água 50 µL de 5% de metanol em água
Sem 5% metanol	50 µL de 3,36% de ácido fórmico em água

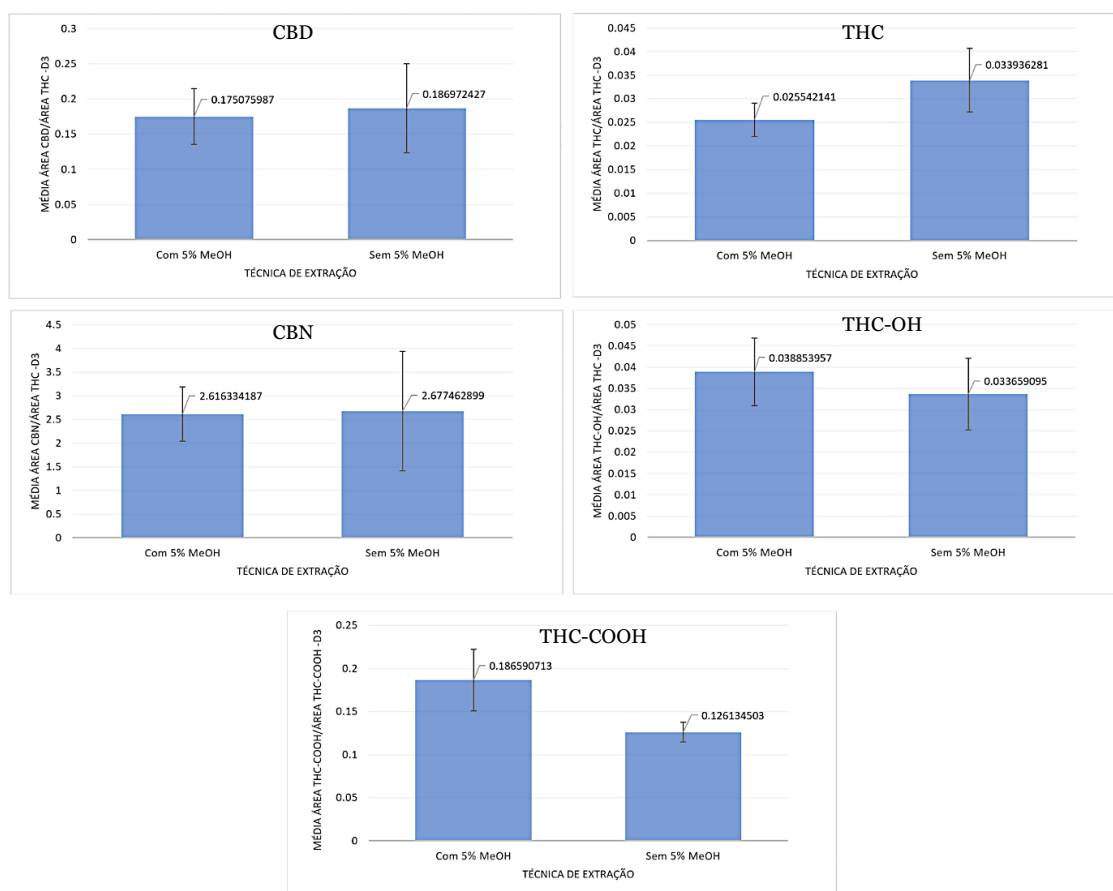


Figura 16- Média e desvio-padrão da área de (composto/padrão interno) para as técnicas de extração

Para os compostos CBD, THC e CBN verificou-se uma maior resposta sem a utilização do solvente 5% de metanol em água, no entanto não se verificaram diferenças significativas, CBD e CBN ($p=0,564$) e THC ($p=0,083$). Já os metabolitos THC-OH e THC-COOH tiveram melhor resposta com o solvente 5% de metanol em água, THC-OH ($p=0,564$) e THC-COOH ($p=0,083$). Uma vez que nas amostras de cabelo é necessário chegar a um limite baixo de quantificação para o THC-COOH, isto devido aos *cut-offs* recomendados (≤ 0.2 pg/mg), e a resposta foi quase significativamente superior quando se utilizou 5% de metanol em água, optou-se por manter este solvente na lavagem. De ressaltar que a confirmação da presença do THC-COOH é necessária para provar inequivocamente o consumo de canabinóides.

12. Limitações do estudo

Apesar de se ter cumprido o objetivo do presente trabalho, consideramos que existiram algumas limitações.

Tendo o método de extração otimizado, o seguinte passo seria a validação do método analítico. Esta parte do trabalho será continuada uma vez que vai permitir comprovar a aplicabilidade do método desenvolvido.

Devido a limitações de tempo e problemas associados à manutenção do equipamento, não foi possível realizar esta etapa de validação.

13. Conclusão

Foi completamente otimizado um procedimento com recurso a MEPS para a pré-concentração de canabinóides a partir de amostras de cabelo.

Foi otimizado um método analítico com recurso à cromatografia de gases acoplada à espectrometria de massa para a identificação e quantificação de CBD, THC, CBN, THC-OH, THC-COOH.

O DOE revelou ser uma ferramenta vantajosa uma vez que permitiu reduzir o número de ensaios e avaliar vários fatores em simultâneo. Não só foi possível diminuir o número de ensaios como também evitou o possível viés de avaliar cada fator em separado.

A otimização da pré-concentração da amostra permitiu assim avaliar os três fatores que poderiam influenciar a recuperação dos compostos em estudo (número de aspirações, volume de solvente na lavagem e número de eluições). Neste estudo foi possível verificar que a variável número de aspirações foi a mais importante no procedimento de extração dos canabinóides.

A metodologia desenvolvida foi uma técnica miniaturizada que permitiu a utilização de baixo volume de solventes orgânicos e reutilização do sorbente, conseguindo assim um procedimento de pré-concentração rápido, eficaz e menos prejudicial para o meio ambiente.

Referências Bibliográficas

- [1] J. Gonçalves *et al.*, “Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination,” *Medicines*, pp. 1–47, 2019, doi: 10.3390/medicines6010031.
- [2] S. Schilling, R. Melzer, and P. F. McCabe, “Quick guide Cannabis sativa,” *Curr. Biol.*, pp. R8–R9, 2020, doi: 10.1016/j.cub.2019.10.039.
- [3] L. E. Klumpers and D. L. Thacker, “A brief background on Cannabis: From plant to medical indications,” *J. AOAC Int.*, pp. 412–420, 2019, doi: 10.5740/jaoacint.18-0208.
- [4] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril,” *Diário da República n.º 73/2021, Série I 2021-04-15*, pp. 1–9, 2021, [Online]. Available: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/portaria/2021-163002068>.
- [5] K. U. Wong and C. R. Baum, “Acute Cannabis Toxicity,” *Pediatr. Emerg. Care*, pp. 799–806, 2019, doi: 10.1097/PEC.0000000000001970.
- [6] R. Jain and R. Singh, “Microextraction techniques for analysis of cannabinoids,” *Trends Anal. Chem.*, pp. 156–166, 2016, doi: 10.1016/j.trac.2016.03.012.
- [7] World Drug Report 2021, “Drug Market Trends : Cannabis, Opioids,” Austria, 2021. [Online]. Available: https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf.
- [8] Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências: Direção de Serviços de Monitorização e Informação / Divisão de Estatística e Investigação, “Relatório Anual • 2020 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências,” pp. 1–219, 2020.
- [9] Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências: Direção de Serviços de Monitorização e Informação / Divisão de Estatística e Investigação, “Sumário Executivo - Relatório Anual • 2020 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências,” pp. 1–18, 2020.
- [10] Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências: Direção de Serviços de Monitorização e Informação / Divisão de Estatística e Investigação, “Infografias - Relatório Anual • 2020 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências,” pp. 1–31, 2020.
- [11] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro,” *Diário da República, 1.ª série - N.º 10*, pp. 184–191, 2019.
- [12] INFARMED, “Deliberação N.º 11/CD/2019,” pp. 1–3, 2019, [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terapêuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta>

+da+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027.

- [13] INFARMED, “Folheto informativo: Sativex solução para pulverização bucal,” pp. 1–9, 2018, [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [14] INFARMED, “Instruções de Utilização: Tilray Flor Seca THC 18,” pp. 1–10, 2021, [Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [15] O. Aizpurua-Olaizola *et al.*, “Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes,” *J. Nat. Prod.*, pp. 324–331, 2016, doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00949.
- [16] M. A. ElSohly, Ed., “Marijuana and the Cannabinoids,” pp. 1–333, 2007.
- [17] M. A. Huestis, “Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol,” *Handb. Exp. Pharmacol.*, pp. 657–690, 2005, doi: 10.1007/3-540-26573-2_23.
- [18] I. J. McGilveray, “Pharmacokinetics of cannabinoids,” *Pain Res. Manag.*, pp. 15A-22A, 2005, doi: 10.1155/2005/242516.
- [19] C. J. Lucas, P. Galettis, and J. Schneider, “The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, pp. 2477–2482, 2018, doi: 10.1111/bcp.13710.
- [20] M. Colizzi and S. Bhattacharyya, “Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, pp. 1–25, 2018, doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.014.
- [21] A. AMERI, “The effects of cannabinoids on the brain,” *Prog. Neurobiol.*, pp. 315–348, 1999, doi: 10.1016/S0301-0082(98)00087-2.
- [22] M. Barroso, E. Gallardo, D. N. Vieira, M. López-Rivadulla, and J. A. Queiroz, “Hair: A complementary source of bioanalytical information in forensic toxicology,” *Bioanalysis*, pp. 67–79, 2011, doi: 10.4155/bio.10.171.
- [23] T. Rosado, M. Barroso, D. N. Vieira, and E. Gallardo, “Trends in microextraction approaches for handling human hair extracts - A review,” *Anal. Chim. Acta*, pp. 1–24, 2021, doi: 10.1016/j.aca.2021.338792.
- [24] K. Scott and R. Kronstrand, “Drug Incorporation into Hair,” *Anal. Pract. Asp. Drug Test. Hair*, pp. 1–23, 2007, doi: 10.1201/9781420006193.ch1.
- [25] F. Pragst and M. A. Balikova, “State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse,” *Clin. Chim. Acta*, pp. 17–49, 2006, doi: 10.1016/j.cca.2006.02.019.
- [26] M. J. Baptista *et al.*, “Hair analysis for delta9-THC, delta9-THC-COOH, CBN and CBD, by GC/MS-EI Comparison with GC/MS-NCI for D9-THC-COOH

- Maria,” *Forensic Sci. Int.*, pp. 66–78, 2002, doi: 10.1016/s0379-0738(02)00154-8.
- [27] V. Boumba, K. Ziavrou, and T. Vougiouklakis, “Hair as a biological indicator of drug use, drug abuse or chronic exposure to environmental toxicants,” *Int. J. Toxicol.*, pp. 143–163, 2006, doi: 10.1080/10915810600683028.
- [28] Society of Hair Testing, “Recommendations for Hair Testing in Forensic Cases Society,” *Forensic Sci. Int.*, pp. 1–3, 2004, [Online]. Available: https://www.soht.org/images/pdf/Consensus_on_Hair_Analysis.pdf.
- [29] E. W. D. T. Society, “European Guidelines for Workplace Drug and Alcohol Testing in Hair,” pp. 1–23, 2015, [Online]. Available: <http://www.ewdts.org/data/uploads/documents/ewdts-guideline-hair-v2.o.pdf>.
- [30] UNODC, “Guidelines for Testing Drugs under International Control in Hair, Sweat and Oral Fluid,” pp. 1–96, 2014, [Online]. Available: https://www.unodc.org/documents/scientific/ST_NAR_30_Rev.3_Hair_Sweat_and_Oral_Fluid.pdf.
- [31] M. Abdel-Rehim, “Microextraction by packed sorbent (MEPS): A tutorial,” *Anal. Chim. Acta*, pp. 119–128, 2011, doi: 10.1016/j.aca.2011.05.037.
- [32] M. M. Moein, A. Abdel-Rehim, and M. Abdel-Rehim, “Microextraction by packed sorbent (MEPS),” *Trends Anal. Chem.*, pp. 34–44, 2015, doi: 10.1016/j.trac.2014.12.003.
- [33] M. Barroso, I. Moreno, B. Da Fonseca, J. A. Queiroz, and E. Gallardo, “Role of microextraction sampling procedures in forensic toxicology,” *Bioanalysis*, pp. 1805–1826, 2012, doi: 10.4155/bio.12.139.
- [34] M. B. Tiago Rosado, Eugenia Gallardo, Duarte Nuno Vieira, “Microextraction by packed sorbent (Chapter 9),” in *Microextraction techniques in analytical toxicology*, R. J. & D. R. Singh, Ed. CRC Press 2021.
- [35] Y. He and M. Concheiro-Guisan, “Microextraction sample preparation techniques in forensic analytical toxicology,” *Biomed. Chromatogr.*, pp. 1–26, 2019, doi: 10.1002/bmc.4444.
- [36] M. M. Moein, R. Said, and M. Abdel-Rehim, “Microextraction by packed sorbent,” *Bioanalysis*, pp. 2155–2161, 2015, doi: 10.4155/bio.15.154.
- [37] W. M. A. Niessen, Ed., *Current Practice of Gas Chromatography - Mass Spectrometry*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001.
- [38] J. W. Honour, “Gas Chromatography-Mass Spectrometry,” *Methods Mol. Biol. Horm. Assays Biol. Fluids*, pp. 53–74, 2006.
- [39] S. Z. Hussain and K. Maqbool, “GC-MS: Principle, Technique and its application in Food Science,” *Int J Curr Sci*, pp. 116–126, 2014.

- [40] G. C. & D. M. R. Stavros N. Politis, Paolo Colombo, “Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development, Drug Development and Industrial Pharmacy,” pp. 1–37, 2017, [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>.
- [41] B. C. Y. Lee, M. S. Mahtab, T. H. Neo, I. H. Farooqi, and A. Khursheed, “A comprehensive review of Design of experiment (DOE) for water and wastewater treatment application - Key concepts, methodology and contextualized application,” *J. Water Process Eng.*, pp. 1–31, 2022, doi: 10.1016/j.jwpe.2022.102673.
- [42] S. Strano-Rossi and M. Chiarotti, “Solid-phase microextraction for cannabinoids analysis in hair and its possible application to other drugs,” *J. Anal. Toxicol.*, pp. 7–10, 1999, doi: 10.1093/jat/23.1.7.
- [43] E. S. Emídio, V. de Menezes Prata, and H. S. Dórea, “Validation of an analytical method for analysis of cannabinoids in hair by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry,” *Anal. Chim. Acta*, pp. 63–71, 2010, doi: 10.1016/j.aca.2010.04.023.
- [44] E. S. Emídio, V. de Menezes Prata, F. J. M. de Santana, and H. S. Dórea, “Hollow fiber-based liquid phase microextraction with factorial design optimization and gas chromatography-tandem mass spectrometry for determination of cannabinoids in human hair,” *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, pp. 2175–2183, 2010, doi: 10.1016/j.jchromb.2010.06.005.
- [45] T. Nadulski and F. Pragst, “Simple and sensitive determination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in hair by combined silylation, headspace solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry,” *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, pp. 78–85, 2007, doi: 10.1016/j.jchromb.2006.08.015.
- [46] F. Musshoff, D. W. Lachenmeier, L. Kroener, and B. Madea, “Automated headspace solid-phase dynamic extraction for the determination of cannabinoids in hair samples,” *Forensic Sci. Int.*, pp. 32–38, 2003, doi: 10.1016/S0379-0738(03)00047-1.
- [47] B. Moosmann, N. Roth, M. Hastedt, A. Jacobsen-Bauer, F. Pragst, and V. Auwärter, “Cannabinoid findings in children hair - what do they really tell us? An assessment in the light of three different analytical methods with focus on interpretation of Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid A concentrations,” *Drug Test. Anal.*, pp. 349–357, 2015, doi: 10.1002/dta.1692.
- [48] Z. B. Khesina, S. D. Iartsev, A. I. Revelsky, and A. K. Buryak, “Microextraction by packed sorbent optimized by statistical design of experiment as an approach to

increase the sensitivity and selectivity of HPLC-UV determination of parabens in cosmetics,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, pp. 1–8, 2021, doi: 10.1016/j.jpba.2020.113843.

- [49] T. Rosado, L. Fernandes, M. Barroso, and E. Gallardo, “Sensitive determination of THC and main metabolites in human plasma by means of microextraction in packed sorbent and gas chromatography–tandem mass spectrometry,” *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, pp. 63–73, 2017, doi: 10.1016/j.jchromb.2016.09.007.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

De acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204/1962, de 2 de fevereiro, a Farmácia Hospitalar (FH) designa-se como “o conjunto de actividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a acção de investigação científica e de ensino que lhes couber”.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são departamentos com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício e têm o objetivo de assegurar a terapêutica medicamentosa dos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integrar as equipas de cuidados de saúde e promover ações de investigação científica e de ensino. [1]

A componente estágio em FH foi desenvolvida nos SF do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), no período de 13 de dezembro de 2021 a 28 de janeiro de 2022, sob a orientação da Dra. Olímpia Fonseca.

O presente relatório pretende demonstrar a experiência e atividades desenvolvidas durante o meu estágio curricular nos SF do CHUCB.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

A gestão de medicamentos é um conjunto de procedimentos realizados pelos SF, que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital. A gestão de stocks dos produtos farmacêuticos deve ser efetuada informaticamente, com a atualização automática de stocks. Esta, apresenta várias fases, começando na seleção, aquisição e armazenamento, passando pela distribuição e terminando na administração ao doente. [1]

O setor de aquisição e logística no CHUCB é o setor responsável pela gestão de medicamentos e outros produtos de saúde.

2.1. Aprovisionamento

O farmacêutico hospitalar é responsável por garantir os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos de melhor qualidade a um menor custo. [1]

A seleção de medicamentos e outros produtos de saúde para aquisição no CHUCB está sob a responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), com base no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), formulário este que de acordo com o Despacho n.º 1729/2017 prevê os critérios de utilização de medicamentos, no contexto da aquisição e utilização de medicamentos em estabelecimentos, serviços hospitalares e de ambulatório do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Sendo este um apoio à aquisição e utilização de medicamentos.

Com base no FNM e nas decisões da CFT, esta elaborou o Guia Farmacoterapêutico do CHUCB. Em que é anualmente atualizado, com as novas aquisições ou exclusões do medicamento, como também as suas supostas autorizações ou limitações para cada Serviço Clínico (SC). Este Guia Farmacoterapêutico contém todos os medicamentos utilizados pelo CHUCB como também informações relevantes. O farmacêutico hospitalar afeto ao setor de aquisições e logística integra a CFT e a sua presença apresenta uma grande importância para a seleção de medicamentos relacionando a relação custo-eficácia.

No CHUCB, os medicamentos e outros produtos de saúde têm um ponto de encomenda que se baseia no consumo médio de 28 dias O ponto de encomenda é determinado e atualizado pelo farmacêutico afeto ao setor. Quando o artigo atinge o ponto de encomenda ou se encontra abaixo deste, o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento alerta o farmacêutico. Através de uma análise dos stocks atuais e do consumo de meses anteriores realiza o pedido de compra.

Para a gestão de stocks, o setor de aquisições e logística, usa o método de análise ABC. Desta forma, contabiliza-se o consumo de medicamentos em termo monetário e a sua rotatividade. O método apresenta 3 classes, em que a classe A representa os produtos de saúde de elevado custo, classe B com produtos de custo intermédio e a classe C os produtos que apresentam um custo bastante reduzido. Este método visa controlar as aquisições de forma a simplificar a gestão económica dos SF.

De forma a evitar roturas de stock, o CHUCB tem um documento editável acessível a todos os profissionais de saúde dos SF, em que o farmacêutico afeto ao setor de aquisições e logística é alertado para medicamentos propensos a sofrer rotura de stock. Após uma análise detalhada, o farmacêutico efetua o pedido por via eletrónica aos Serviços de Logística Hospitalar (SLH). Estes processam o pedido que se for normal chega num prazo de 7 dias úteis, caso seja um pedido urgente apresenta 48 horas úteis para chegar.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar a análise dos pedidos de compra.

2.2. Sistemas e critérios de aquisição

A aquisição de todos os medicamentos e outros produtos de saúde é da responsabilidade do farmacêutico afeto ao setor da aquisição e logística, em articulação com os SLH.

As aquisições são realizadas ao abrigo de contratos públicos celebrados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E. (SPMS). Estes serviços apresentam um catálogo eletrónico de fornecedores de forma a que os SF possam selecionar produtos de qualidade e os economicamente mais vantajosos.

Os medicamentos necessários que não se encontram ao abrigo de contratos públicos dos SPMS podem ser adquiridos através de concursos limitados da responsabilidade do CHUCB ou em negociação direta com a empresa detentora da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), em caso de pedidos urgentes pode ser adquirido diretamente com fornecedores, farmácias locais ou outras unidades hospitalares.

Pode ainda ser possível a aquisição de medicamentos através de um pedido de Autorização de Utilização Excecional (AUE) à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED). Pode ser pedida uma AUE para medicamentos com benefício clínico bem conhecido, um AUE de lote ou uma autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal. [2] Este pedido é feito pelo diretor clínico, sob justificação clínica do diretor do serviço requisitante e parecer da CFT.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar uma AUE para medicamentos com benefício clínico bem reconhecido, para a aquisição de alérgenos.

2.3. Receção e conferência de Produtos Adquiridos

Os medicamentos e outros produtos de saúde, depois de devidamente requisitados pelos SF, serão entregues nesses serviços. [1] No CHUCB a receção é efetuada numa área específica com acesso direto ao exterior e separada do armazém, de acordo com o Manual da Farmácia Hospitalar. A sua receção é da responsabilidade de um Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT).

Na receção de medicamentos e outros produtos de saúde é efetuada a conferência da guia de remessa com a nota de encomenda, conferindo também de forma quantitativa e qualitativa os produtos. Verifica-se o estado de armazenamento dos produtos, lotes e prazos de validade, tendo em atenção se os produtos correspondem aos encomendados e se as quantidades estão corretas de acordo com a nota de encomenda.

Os medicamentos hemoderivados são acompanhados pelos boletins de análise e certificado de aprovação, emitido pelo INFARMED. Os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas devem ser acompanhadas pelo duplicado do Anexo VII e assinado pelo fornecedor. As matérias primas devem estar acompanhadas pelo boletim de análise e fichas de dados de segurança.

Após a receção o TSDT assina a guia de remessa se estiver conforme. Esta guia, que está em duplicado, é entregue aos SLH e arquivada nos SF.

Pude observar a receção e conferência de várias encomendas durante o meu estágio.

2.4. Armazenamento

Os SF do CHUCB possuem diversos armazéns: armazém central, armazém da dose unitária, armazém do setor da farmacotecnia, armazém do setor do ambulatório, armazém de quarentena, armazém do Hospital do Fundão e Pyxis®.

O armazém central (armazém 10) está dividido por setores e prateleiras consoante os medicamentos e produtos de saúde, estes estão dispostos por ordem alfabética de acordo com a sua Denominação Comum Internacional (DCI) e de acordo com o princípio FEFO “*First expire – first out*”. Alguns medicamentos e produtos de saúde necessitam de condições de armazenamento especiais dos quais:

- Estupefacientes e psicotrópicos, armazenados num armário com fechadura de segurança;

- Citotóxicos, armazenados num local seguro, de forma separada dos restantes medicamentos, numa estante devidamente sinalizada com fita de cor vermelha e branca, acompanhada de um Kit de derrame de citotóxicos;
- Injetáveis de grande volume e desinfetantes, encontram-se num espaço próprio devido às suas dimensões;
- Inflamáveis, encontram-se num espaço com detetor de fumos, sistema de ventilação e chuveiro de deflagração automática. [3]

Devem ser criadas as condições necessárias para garantir um bom acondicionamento dos medicamentos e produtos de saúde. Estes devem estar armazenados num espaço cuja temperatura não ultrapasse os 25°C com exceção dos medicamentos termolábeis que devem ser armazenados no frio com temperaturas entre os 2 – 8°C, humidade inferior a 60% e proteção da luz solar direta. [3]

Os medicamentos que se destinam ao sistema de distribuição individual (dose unitária), devem vir devidamente identificados. Aqueles que não estão devidamente adaptados para a dose unitária, os SF imprimem um rótulo em que consta a DCI, dose, forma farmacêutica, lote e prazo de validade. Cada medicamento é assim devidamente identificado e pode ser armazenado no armazém da dose unitária. Para os medicamentos fotossensíveis que são retirados da sua embalagem original, são revestidos com papel de alumínio para preservar as suas propriedades.

Durante o meu estágio, colaborei no armazenamento de medicamentos e produtos de saúde após a sua receção e conferência.

3. Distribuição

A distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde no hospital é da responsabilidade dos SF. A distribuição visa garantir a disponibilidade do medicamento, produto de saúde e dispositivo médico, como também garantir o cumprimento dos procedimentos legais que envolvem o medicamento e produtos de saúde. [4]

O armazém central dos SF do CHUCB distribui os medicamentos e outros produtos de saúde pelos armazéns periféricos consoante as características e necessidades de cada produto. A distribuição para os SC do hospital pode ser feita por requisição eletrónica a partir de um perfil de stock pré-definido (sistema clássico), carregamento e troca de carros (reposição de stocks nivelados), distribuição semiautomática através de sistema

Pyxis®, verificação do stock de medicamento nos SC, distribuição individual diária em dose unitária e distribuição a doentes em ambulatório.

3.1. Distribuição Clássica

A composição qualitativa e quantitativa do stock de medicamentos e outros produtos de saúde em cada SC é definida com o Diretor de Serviço, farmacêutico responsável pelo setor de aquisição e logística, e Enfermeiro Chefe, atendendo às características do serviço. [4] Os perfis definidos são gravados na aplicação informática, servindo assim futuramente para gerar uma requisição eletrónica.

Os pedidos são realizados pelo enfermeiro chefe, a requisição é rececionada e preparada por um TSDT ou Assistente Operacional (AO) sob supervisão. Após a preparação o TSDT faz a conferência e imputa os produtos. O AO entrega ao SC requisitante sendo este conferido pelo enfermeiro, assinando assim a folha que acompanha a entrega. Os pedidos são atendidos no próprio dia, com exceção de pedidos realizados após as 14 horas ou fins de semana, que terão de ser realizados no dia útil seguinte.

3.2. Reposição por stocks nivelados

De acordo com as necessidades do SC é também efetuado um estudo do stock quantitativo e qualitativo de medicamentos. Esta reposição pode ser efetuada de forma de carregamento e troca de carros ou por distribuição semiautomática através de sistema semiautomático Pyxis®. A reposição é realizada de forma periódica acordada entre os SF e o SC consoante as suas necessidades.

3.2.1. Distribuição por carregamentos e Troca de Carros

O meio de transporte é mediado por carros que permitem a reposição de medicamentos. No CHUCB os SC que dispõem de carros são: Unidade de Cuidados Intensivos, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais, Neonatologia, Unidade de Cirurgia em Ambulatório, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação.

Os carros são carregados pelo TSDT atendendo à sua composição fixa, sendo posteriormente transportados ao SC correspondente pelo AO. Os artigos do carro são imputados ao serviço de forma informática através da leitura ótica do código de barras interno. Apenas dois SC possuem dois carros, a unidade de cuidados intensivos e unidade de acidentes vasculares cerebrais. Nestes serviços é feita a troca de carros em

que um fica nos SF. Nos outros SC o carro é entregue e carregado no próprio dia. No final de cada mês efetua-se a verificação de todas as validades.

3.2.2. Distribuição Semiautomática através do Sistema Pyxis

O Pyxis® é uma marca registada de solução para distribuição semiautomática de medicamentos, comercializada pela Glintt (*Global Intelligent Technologies*). O sistema semiautomático Pyxis® encontra-se apenas em alguns SC. O registo de consumo ao serviço é efetuado quando o enfermeiro retira a medicação do Pyxis®.

Os SC que têm à sua disponibilidade o Pyxis® são: o bloco operatório, urgência geral, unidade de cuidados agudos diferenciados e urgência pediátrica. O stock de medicamentos é acordado pelo farmacêutico afeto ao setor de aquisição e logística, diretor dos SF e Enfermeiro do SC. Quando o medicamento atinge o limite mínimo acordado, aparece nas listagens de mínimos. A reposição do stock é da responsabilidade do TSDT.

3.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) tem como objetivo aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir riscos e interações, racionalizar a terapêutica e reduzir desperdícios. Para que a DIDDU seja aplicada, é necessária uma distribuição diária de medicamentos, por um período de 24 horas. O processo de preparação de medicamentos a distribuir pode ser manual ou com apoio de equipamentos semiautomáticos como o Kardex® e FDS. [1]

A DIDDU destina-se a doentes internados exclusivamente nos serviços do CHUCB. Inicia-se com uma prescrição médica eletrónica que deve conter os seguintes dados: identificação do doente, do médico, do serviço onde o doente está internado e da cama em que se encontra, designação do fármaco por DCI, forma farmacêutica, dose, via de administração, frequência, horário, dieta e data.

O farmacêutico tem que efetuar a validação da prescrição médica, com o objetivo de minimizar os Problemas Relacionados com Medicação (PRM) associados à prescrição como: possíveis duplicações terapêuticas, interações farmacológicas, reações alérgicas e dieta (se a medicação pode ser administrada por uma sonda nasogástrica). A prescrição de fármacos como antibióticos e anti-infecciosos incluindo antivíricos, antifúngicos, e outras classes de fármacos de uso restrito vem acompanhada com justificação clínica.

Em caso de dúvida ou erros na prescrição o farmacêutico deve sempre contactar o médico prescriptor. Durante a validação, o farmacêutico tem que ter em conta a forma de distribuição se é por DDDU ou outro tipo, como por exemplo injetáveis de grande volume que são distribuídos por reposição de níveis; também as apresentações em multidoses como o caso de inaladores como o salbutamol, que não tem a necessidade de ser distribuído diariamente.

Após a validação pelo farmacêutico, o TSDT imprime o mapa de distribuição (perfil farmacoterapêutico de cada doente) para cada SC e procede à preparação da medicação.

O CHUCB dispõe de módulos compostos por gavetas. Cada gaveta está identificada com o nome do doente, número do processo clínico, data de nascimento, número da cama, serviço de internamento e data de administração da medicação. As gavetas apresentam quatro compartimentos que estão organizados pela hora da administração (manhã, tarde, noite e SOS). Os medicamentos termolábeis são identificados com a etiqueta “Guardar no frio” para correto armazenamento após chegada ao SC. Os módulos são entregues no respetivo SC pelo AO.

Os SF do CHUCB asseguram a entrega da medicação prescrita até as 22 horas. Caso os SC necessitem de medicação urgente, esta pode ser requerida aos SF onde é preparada, e entregue em horários definidos (9h30, 12h30, 16h e 17h30). Após os horários referidos, os SF garantem um regime de disponibilidade de 24h com um farmacêutico de prevenção.

O AO aquando da entrega dos módulos nos SC, regressa com a medicação do dia anterior, efetuando assim a devolução informática dos medicamentos não usados que garantam um bom estado de conservação.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de efetuar o processo de reconciliação terapêutica na admissão de doentes, revi a adequabilidade de administração de medicamentos orais e sólidos por sonda gástrica, e pude observar a interpretação e validação das prescrições médicas.

3.4. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório, pelos SF, permite um maior controlo e vigilância de determinadas terapêuticas monitorizando assim os efeitos secundários graves e a adesão terapêutica (seguimento terapêutico). A dispensa em ambulatório também proporciona um maior controlo da medicação uma vez que esta é comparticipada a 100%. [1]

As instalações do setor ambulatório apresentam-se num local separado da restante área da farmácia, com acesso ao exterior aos SF, de forma a apresentar um espaço reservado para que a privacidade do doente seja salvaguardada. As instalações estão equipadas de acordo com o Manual da Farmácia Hospitalar, possuindo também um armário de dupla fechadura para o armazenamento de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) e um dispensador semiautomático de medicamentos – Consis®. [1]

No CHUCB, o horário de funcionamento do setor ambulatório é de segunda-feira a sexta-feira, das 9h00 às 17h00.

A dispensa gratuita de medicamentos em regime ambulatório no CHUCB é efetuada a doentes provenientes de consultas externas, Hospital de Dia (HDI), e em casos excecionais a doentes quer no momento da alta do internamento quer provenientes do serviço de urgência do CHUCB. São ainda cedidos medicamentos biológicos provenientes de consultas de reumatologia certificadas, de outras instituições públicas ou privadas, ao abrigo da Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, com a redação atual da Portaria n.º 282/2017, de 25 de setembro. [5]

Como principais exemplos de cedência de medicamentos pela FH a doentes em regime ambulatório, de acordo com o enquadramento legal, podemos apontar: foro oncológico, foro psiquiátrico, Insuficiência Renal Crónica, Seropositivos (VIH/SIDA), Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica, Hepatite C, Hemofilia, e Artrite reumatoide. [5] A título excepcional os SF do CHUCB dispensam ainda terapêutica de Planeamento Familiar e para tratamento da Tuberculose – circuitos legalmente adstritos aos cuidados de saúde primários, mas cuja cedência foi autorizada pelo Conselho de Administração.

Também é cedida medicação a patologias não legisladas como Hipertensão pulmonar, Hepatite B, Osteoporose Grave, VIH/SIDA (outros anti-infecciosos). [5]

Relativamente às patologias que não têm enquadramento legal para dispensa gratuita de medicamentos pela farmácia hospitalar é necessário avaliar e autorizar cada caso pelo Conselho de Administração ou CFT. De acordo com o procedimento interno de dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal, em ambulatório hospitalar do CHUCB, existem vários critérios vinculativos que regem esta cedência não legislada. [6]

A dispensa de medicamentos em regime ambulatório é efetuada através de uma prescrição eletrónica, emitida por um médico do CHUCB. A prescrição tem que apresentar identificação do doente e nº de beneficiário, identificação do médico prescriptor, data de emissão e designação DCI do(s) medicamento(s), dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar/duração prevista da terapêutica. [5] Para dispensas abrangidas pela Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, o utente tem que trazer obrigatoriamente o modelo materializado da receita.

Após a consulta da prescrição, o farmacêutico tem a responsabilidade de a validar. Caso existam inconformidades, é contactado o médico prescriptor.

Na preparação da medicação, o farmacêutico tem que fazer o cálculo do número de unidades cedidas ao doente. Idealmente a dispensa deve ser realizada para um mês, mas pode ser cedida para mais tempo em certas circunstâncias como a dificuldade ou distância de deslocação ao CHUCB. No caso da terapêutica VIH, de acordo com o Despacho n.º 13447-B/2015, a dispensa pode ser efetuada por períodos superiores a 1 mês, segundo critério médico, até 3 meses. No contexto pandémico que vivemos atualmente, segundo as orientações do INFARMED a dispensa de terapêutica pode ser realizada por períodos superiores. No CHUCB foi adotado a regra de cedência até 3 meses, se o stock assim o permitir e se o doente for aderente à terapêutica. [5]

Na entrega do medicamento, cabe ao farmacêutico responder a qualquer dúvida ou preocupação do utente. Caso o utente esteja a iniciar a terapêutica, deverá ser o próprio a levantar a medicação, assinando um termo de responsabilidade e sendo entregue um comprovativo de dispensa com a indicação do custo associado – sensibilizando-o para esta questão. O farmacêutico deverá ainda entregar um folheto informativo com uma linguagem simples onde constam informações sobre o medicamento, forma de administração, efeitos secundários comuns e contacto telefónico dos SF. Nas dispensas

seguintes a medicação pode ser cedida ao próprio ou ao cuidador/membro da família (neste caso, devidamente identificado). Após a dispensa, o farmacêutico procede ao registo informático do centro de custo, número de unidades dispensadas e respetivos lotes. [5]

Diariamente é feita a conferência de dispensas do dia útil anterior, dos medicamentos hemoderivados e dos MEP, tendo especial atenção ao medicamento e quantidade cedida. [5] Durante o meu estágio pude observar e acompanhar todo o processo de dispensa a doentes em ambulatório, inclusive a primeira dispensa em certos casos. Realizei a imputação de MEP e hemoderivados, assim como a sua conferência.

3.4.1. Preparação de medicamentos para o hospital de dia

O HDI do CHUCB tem como missão a prestação de cuidados de saúde em regime ambulatório de várias especialidades médicas e cirúrgicas, das quais podemos referir a oncologia médica, pneumologia oncológica, hemato-oncologia e consulta da dor. [7]

Devido à situação pandémica, as instalações do HDI foram deslocadas. O setor ambulatório prepara toda a terapêutica adjuvante aos ciclos de quimioterapia, que é transportada até às novas instalações. Para além disso, prepara ainda toda a medicação das especialidades não oncológicas que, por razões de segurança, deve ser administrada com supervisão de um profissional de saúde em ambiente hospitalar. Este circuito funciona mediante uma lista semanal de pedidos, sendo a medicação preparada no dia útil anterior e transportada na manhã seguinte – são exemplos os tratamentos de neurologia, pneumologia não oncológica e psiquiatria.

O farmacêutico, no ato da preparação, tem o cuidado de identificar a medicação e de deixar por escrito toda a informação necessária uma vez que não há contacto com o doente.

3.4.2. Dispensa de proximidade

O CHUCB apresenta um circuito de dispensa de proximidade em articulação com a Unidade Local de Saúde da Guarda e a Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, de forma a permitir que o utente possa levantar a sua medicação sem ter que se deslocar grandes distâncias. Existe ainda um circuito interno de dispensa em proximidade entre os polos do CHUCB (Hospital Pêro da Covilhã e Hospital do Fundão), permitindo que os utentes levistem a terapêutica na unidade hospitalar que mais lhe convier.

O CHUCB serve também de intermediário relativamente ao Centro Hospitalar Universitário do Porto para a dispensa do Tafamidis - fármaco usado para o tratamento de paramiloidose. Esta doença é degenerativa e progressiva dos nervos periféricos, tendo cariz hereditário. Este programa de proximidade encontra-se ao abrigo do Despacho n.º 4521/2001, de 31 de Janeiro, que permite ao utente o levantamento da medicação de forma gratuita pelo SNS.

Em algumas situações pontuais, o CHUCB serve ainda de intermediário para medicação vinda do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, nomeadamente no caso de utentes transplantados.

3.5. Seguimento Farmacoterapêutico

É de grande importância efetuar o seguimento farmacoterapêutico do doente, de forma a assegurar a adesão à terapêutica, visando assim uma vigilância e controlo de patologias crónicas, assim como o controlo de fármacos de elevado valor económico. [5]

No CHUCB, os farmacêuticos responsáveis pelo setor ambulatorio fazem o seguimento farmacoterapêutico dos utentes, monitorizando a adesão à terapêutica. Este é feito para as seguintes patologias: Esclerose Múltipla, VIH, hepatite B, hepatite C, hipertensão pulmonar, medicamentos biológicos e esclerose lateral amiotrófica. Recentemente, e ao abrigo do Despacho n.º 5609/2021 foi introduzida a dispensa de medicamentos antipsicóticos no CHUCB, mediante lista aprovada pela CFT. Desta forma, é feito um seguimento farmacoterapêutico de todos os fármacos desta classe autorizados na instituição, não só para controlar a adesão terapêutica, como também para monitorizar stocks.

No CHUCB o seguimento é realizado com a ferramenta Excel. A sua organização está dividida por separadores e cada um representa uma Substância Ativa (SA), onde constam a lista de doentes a fazer a medicação, por ordem alfabética, podendo estar ainda segmentados pela dosagem ou forma farmacêutica (se aplicável).

Aquando da conferência de dispensas do dia anterior, efetua-se o preenchimento das folhas de *Excel*, marcando o dia que fez o levantamento da medicação e para quanto tempo foi dispensada. Se for detetada uma situação em que o doente não aderiu ao esquema terapêutico, o farmacêutico reporta ao médico prescriptor. [5]

Durante o estágio fiquei encarregada de preencher o seguimento farmacoterapêutico através da ferramenta Excel e com isto tive a oportunidade de verificar atrasos no levantamento da medicação.

3.6. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais

3.6.1. Distribuição de medicamentos hemoderivados

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, um medicamento derivado do sangue ou do plasma humanos é um “*medicamento preparado à base de componentes de sangue, nomeadamente a albumina, os concentrados de fatores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana*”.

No CHUCB a distribuição de medicamentos hemoderivados para os serviços clínicos e para doentes em regime ambulatorio atendidos em consultas externas do CHUCB é feita pelo setor ambulatorio ao abrigo do Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. [8]

Os atos de requisição e distribuição são realizados num impresso próprio (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S. A), apresenta-se em formato A4, autocopiativo, e é constituído por duas vias, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”. [8]

Na dispensa, é apresentada aos SF a requisição, com o quadro A (identificação do médico prescriptor e doente) e quadro B (requisição/justificação clínica) devidamente preenchida pelo requisitante. Após a validação, o farmacêutico preenche o quadro C (registo de distribuição). Cada unidade deve ser etiquetada com a identificação do doente e do serviço requisitante. O funcionário a quem é entregue o medicamento deve assinar e colocar o seu número mecanográfico e data. Por fim a “Via Farmácia” é arquivada (por um período de 50 anos) e a “Via Serviço” vai junto com a medicação fornecida, devendo ficar arquivada no processo clínico do doente. Após a dispensa, o farmacêutico efetua a imputação de forma informática, registando os lotes dispensados. [8]

3.6.2. Distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Consideram-se medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), todos aqueles que contêm como princípio ativo uma substância compreendida nas tabelas I-A, II-C e IV (à exceção das benzodiazepinas) do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.

No CHUCB, os movimentos de estupefacientes estão registados num livro de registos/aquisições (anexo X) de venda exclusiva da Empresa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo INFARMED. As folhas apresentam-se em formato A5, autocopiativas, com um original e duplicado. [9]

Nos SC cujos MEP se encontram nos Pyxis®, este livro é substituído por listagens impressas do sistema semiautomático. Em certos SC o registo/requisição já se apresenta de forma desmaterializada. [9]

No momento da cedência de MEP, o requisitante necessita de trazer a folha de registos/aquisições devidamente preenchida pelos enfermeiros e assinada pelo Diretor do Serviço ou legal substituto. [9]

Cada requisição apenas pode conter uma SA, com apenas uma dosagem e forma farmacêutica. O Enfermeiro deve preencher a identificação do doente e respetivo número do processo clínico, dose do medicamento administrado, data da administração e assinatura de quem o administrou. [9]

Após a validação da reposição pelo farmacêutico, a requisição é assinada em local próprio por quem cede os MEP e por quem os recebe. O original permanece nos SF e o duplicado acompanha os MEP para os SC. Por fim, o farmacêutico imputa informaticamente a medicação, registando os lotes cedidos. [9]

No dia seguinte à dispensa, as requisições são conferidas pelo farmacêutico e entregues à Assistente Técnica para posterior recolha da assinatura do Diretor dos SF. A assistente Técnica dos SF envia ao INFARMED, trimestralmente, uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e todos os movimentos MEP segundo modelo “Mapa Geral de Estupefacientes e Psicotrópicos” devidamente aprovado pela autoridade competente, em suporte informático. [9]

4. Farmacotecnia

Apesar da evolução do medicamento, ainda se encontra a necessidade de efetuar algumas preparações em farmácia Hospitalar destinando-se a: doentes individuais ou específicos; reembalagem de doses unitárias sólidas; preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas. [1]

No CHUCB o setor de farmacotecnia divide-se em quatro subsectores: preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis; reconstituição de fármacos citotóxicos; preparação de formas farmacêuticas não estéreis e reembalagem.

4.1. Preparações estéreis

As preparações estéreis devem ser realizadas em salas limpas, em que a entrada de pessoal e material é feita por antecâmaras. Estas áreas devem se manter num estado de limpeza convencional e alimentadas com ar devidamente filtrado. [1]

O CHUCB apresenta duas salas de preparação, a primeira contém uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal onde são preparadas soluções estéreis que não colocam em risco o operador, uma outra sala apresenta uma câmara de fluxo de ar vertical onde se preparam fármacos como citotóxicos ou biológicos.

O sistema modular de salas limpas *misterium*, permite separar a área de preparação do restante espaço dos SF. Ambas as salas apresentam uma pré-sala ou antecâmara equipada com um lavatório e secador de mãos, onde se encontra o material de equipamento (máscara, cobre-pés ou perneiras (na preparação de citotóxicos), touca, bata e luvas). A sala principal contém a câmara de fluxo ar laminar. Todas as matérias primas e material de preparação dão entrada na sala principal por um transfer de dupla porta, sendo que não permite que ambas as portas estejam simultaneamente abertas. Ambas as câmaras estão equipadas com um filtro HEPA de forma a remover todas as partículas do ar que sejam maiores ou iguais a 0,3 microgramas.

A sala limpa *misterium* onde se encontra a câmara de fluxo de ar laminar horizontal é utilizada para preparações de soluções estéreis (soluções injetáveis, misturas para Nutrição Parentérica (NP) e colírios). Dento da câmara, o ar é condicionado, deslocando-se a uma velocidade definida através de linhas paralelas, esta câmara apenas proporciona proteção ao produto. Para manter um ambiente estéril, em todo o sistema modular, a antecâmara deve conter pressões entre 1-2 mmH₂O e a sala

principal deve apresentar uma pressão entre 3-4 mmH₂O. A temperatura deve ser no máximo até 25°C.

A sala limpa *misterium* que apresenta a câmara de fluxo laminar vertical classe II tipo B é uma câmara de segurança biológica adequada à preparação de citotóxicos garantindo assim a proteção dos operadores, medicamentos e ambiente. O controlo de pressão e temperatura também são realizados diariamente. Nesta localização a pressão da antecâmara tem que ser >1 mmH₂O e na sala principal <0 mmH₂O. A temperatura deve ser inferior a 25°C. [10]

A limpeza das salas é realizada diariamente por um AO. De forma a manter o controlo das condições assépticas, é realizado o controlo microbiológico, avaliando o ar passivo, amostra de “dedadas” de luva, amostras de superfície por períodos quinzenais e, também é efetuado semanalmente um controlo de amostra do preparado.

4.1.1. Preparação de nutrição parentérica

A Nutrição Parentérica (NP) consiste na administração de nutrientes por via intravenosa, sendo usada em doentes cujas necessidades metabólico/nutricionais não possam ser cobertas pela alimentação oral ou pela nutrição entérica. A via de administração da NP varia com a osmolaridade, sendo que a administração por veia periférica a osmolaridade máxima não pode ultrapassar os 800-900 mOsm/L, caso contrário o doente pode apresentar uma flebite imediata. Para osmolaridades maiores a NP é realizada por veia central. [11]

Nos SF do CHUCB apenas se faz a reconstituição e aditivação de bolsas provenientes da indústria. A aditivação consiste na adição de, por exemplo: oligoelementos, vitaminas lipossolúveis, vitaminas hidrossolúveis ou ambas e alanina/glutamina.

Para iniciar a preparação, o farmacêutico começa por validar a prescrição. De seguida procede-se ao pedido das bolsas e constituintes de aditivação ao armazém central, este pedido é preparado e entregue pelo AO ao setor de farmacotecnia. Após o registo dos lotes de cada constituinte, é emitida uma ficha de preparação e respetivo rótulo onde está identificado o doente, serviço, data de administração, data e hora da preparação, composição qualitativa e quantitativa dos componentes da bolsa, tempo de perfusão, volume total da preparação, via de administração (central ou periférica), prazo de validade, condições de conservação e a assinatura do farmacêutico.

O operador entra na antecâmara e equipa-se de maneira correta de forma a não comprometer a assepsia da câmara. Na sala limpa o operador desinfeta a bancada com álcool.

A preparação começa na reconstituição da bolsa, unindo os seus compartimentos consoante as indicações do fabricante. Durante o meu estágio reconstitui a bolsa Smofkabiven® em que os três compartimentos eram reconstituídos antes da aditivação. Também usei a bolsa Nutriflex® Lipid Peri em que eram reconstituídos os dois compartimentos assinalados pelo fabricante e após a aditivação de oligoelementos era reconstituído o último compartimento.

A aditivação depende da necessidade de cada doente, durante o meu estágio apenas trabalhei com bolsas que necessitavam de oligoelementos e vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis. O primeiro constituinte a adicionar são os oligoelementos e depois as vitaminas. Estas últimas apresentaram-se em forma de pó sendo por isso necessário utilizar água para diluir. Adicionaram-se 5 ml de água no frasco para diluição e por fim é introduzido na bolsa.

Por fim as bolsas de NP são colocadas em sacos de protetores da luz uma vez que esta preparação é fotossensível e armazenada no frigorífico até ser transportada para o respetivo serviço. A estabilidade das bolsas de NP é definida pelo fabricante. A Fresenius (Smofkabiven®) refere estabilidade de seis dias à temperatura ambiente mais 24 horas no frigorífico (2-8°C), enquanto que a BBraun (Nutriflex®) refere estabilidade de sete dias à temperatura ambiente e mais 48 horas no frigorífico (2-8°C).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de formular várias bolsas NP. Desta forma foi-me possível perceber os cuidados de assepsia como também aprender técnicas de reconstituição e aditivação de NP.

4.1.2. Reconstituição de fármacos citotóxicos

Segundo o manual de preparação de citotóxicos “*A preparação de medicamentos antineoplásicos para administração parentérica constitui uma importante área de intervenção profissional dos farmacêuticos hospitalares. Tratando-se de medicamentos que incorporam um risco elevado, dada a sua natureza, potência farmacológica e margem terapêutica estreita, a sua manipulação requer procedimentos técnicos específicos e pessoal altamente especializado, para além de instalações e equipamentos próprios*”. [10]

A preparação de citotóxicos é efetuada mediante a prescrição médica e a sua administração ocorre maioritariamente no HDI. Todas as semanas é fornecida ao setor de farmacotecnia uma lista de doentes que vão realizar quimioterapia. Após a confirmação, pelo enfermeiro que o utente pode iniciar a quimioterapia desse dia, o farmacêutico procede à validação da prescrição, averiguando se a terapêutica é adequada à patologia e se, as doses, o número e dia do ciclo estão corretos.

De seguida o farmacêutico recolhe os fármacos, soluções de reconstituição e diluição e material necessário para o acondicionamento ou administração de citotóxicos. Seguidamente é impresso o respetivo mapa terapêutico do utente em duplicado (estes têm que ser assinados pelo farmacêutico e enfermeiro que recebe o medicamento citotóxico).

São colocados os fármacos no transfer e os respetivos rótulos das preparações com a palavra CITOTÓXICO devidamente assinalada e com as seguintes informações: informação identificativa do serviço, nome do doente e do citotóxico (respetiva dosagem e volume), via de administração, tempo de perfusão, data e hora de preparação, estabilidade após preparação, condições de conservação e a rubrica do farmacêutico. O operador após se equipar, tomando as devidas medidas de segurança, procede à preparação. Quando concluída, esta é então colocada no transfer de onde é retirada para fora da sala, e de onde é devidamente etiquetada com os pictogramas necessários e armazenada no frio enquanto aguarda transporte.

Nos SF do CHUCB é impressa uma listagem de doentes que acompanha o percurso do citotóxico, nesta lista é colocado o nome do utente e a hora da confirmação, que posteriormente é assinada pelo farmacêutico. Aquando da receção da preparação no HDI, o enfermeiro confirma a mesma com a respetiva hora e assinatura. Assim no final do dia procede-se à contagem do tempo de demora de circuito do citotóxico, que não deve passar duas horas.

O farmacêutico é ainda responsável pela imputação dos fármacos usados, com o registo dos respetivos lotes, e pelo seguimento terapêutico dos utentes.

4.2. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

Segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é *“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”* e a manipulação é um *“conjunto de operações de carácter técnico, que englobam a elaboração da forma farmacêutica, a sua embalagem e o seu controlo”*. [12]

Os SF do CHUCB apresentam um laboratório de farmacotecnia para a preparação de formas farmacêuticas não estéreis, devidamente equipado para o efeito de acordo com o Manual da farmácia hospitalar. [1]

Para que a preparação e dispensa de qualquer medicamento manipulado se processe, é necessária uma prescrição médica, pedido a um serviço ou requisição de outro setor dos SF. Estes pedidos podem ser rececionados por um farmacêutico ou um TSDT afeto ao setor da farmacotecnia. Os pedidos de preparação podem ser calendarizáveis ou urgentes. O responsável pela receção da prescrição médica é o farmacêutico, já o responsável pela requisição via serviço é o TSDT.

A preparação de medicamentos manipulados pode ser realizada por um farmacêutico ou por um TSDT, sob supervisão e validação farmacêutica. Antes de proceder à preparação, o operador, tem que garantir que a área de trabalho se encontra limpa e que estão disponíveis as matérias primas e embalagens necessárias para a sua manipulação. Com base na Portaria n.º 594/04, deve elaborar-se uma ficha de preparação para cada manipulado. No fim, o operador deve fazer os ensaios de verificação necessários, rotular e sinalizar a embalagem.

Segundo a Portaria n.º 594/04, de 2 de junho, “*Cabe ao Farmacêutico supervisionar o cumprimento dos procedimentos de preparação estabelecidos*”. Desta forma o farmacêutico do setor da farmacotecnia tem que validar pelo menos quatro etapas: Validação da identificação das matérias primas e excipientes a utilizar, e respetivas quantidades; Validação de todos os cálculos que sejam necessários realizar; Validação dos ensaios de verificação do medicamento preparado; Validação final da preparação efetuada, em conformidade com as especificações da documentação relativa à preparação final.

Mensalmente são enviadas aleatoriamente três amostras de manipulados, para que se faça o controlo microbiológico, de forma a manter o rigor e a segurança dos medicamentos manipulados do CHUCB.

4.3. Reembalagem

A Reembalagem e rotulagem de medicamentos unidose deve ser realizada de forma a manter a segurança e qualidade do medicamento. Os objetivos principais desta área são: Permitir aos SF disporem de um medicamento, na dose prescrita de forma individualizada, permitindo assim reduzir o tempo de enfermagem dedicado à preparação da medicação a administrar, reduzir riscos de contaminação do

medicamento, reduzir erros de administração; Garantir a correta identificação do medicamento reembalado; Proteger o medicamento reembalado; Assegurar que o medicamento pode ser utilizado com segurança, rapidez e comodidade. [1]

Os SF do CHUCB efetuam a Reembalagem de medicamentos orais sólidos, destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime ambulatorio. Os medicamentos reembalados são aqueles que não apresentam, de forma comercializada pela indústria, doses prescritas ou medicamentos fornecidos pela indústria em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalar individualmente.

A Reembalagem pode ser realizada por um farmacêutico ou por um TSDT. Os SF do CHUCB apresentam uma área específica para este fim, sendo dividida em secções: área de fracionamento e desblisteramento, área de reembalados não conferidos e área de reembalados conferidos. Esta sala apresenta equipamento apropriado para a reembalagem que consiste em duas máquinas:

- Máquina semiautomática de reembalagem (MSAR), usada para comprimidos fotossensíveis, cápsulas e comprimidos de medicamentos citotóxicos.
- Máquina automática de reembalagem (FDS), utilizada para todos os outros.

O processo de reembalagem é validado pelo farmacêutico que consiste, na visão integral da manga do medicamento reembalado e verificação dos elementos que constam no rótulo (SA, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote e validade do medicamento de origem, dosagem inicial, lote e validade do medicamento reembalado e número de unidades reembaladas).

5. Informação e atividades de Farmácia Clínica

A farmácia clínica é uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor forma de dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis. [1] As suas atividades incluem: salientar a utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB; controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito; monitorização de medicamentos; integrar visitas ou reuniões clínicas; atividades de farmacovigilância; monitorizar a adesão à terapêutica; colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos; fornecer a informação de medicamentos e elaborar quadrimestralmente a *Newsletter* dos SF.

O farmacêutico tem um papel importante no que toca à informação do medicamento, no qual deve esclarecer todas as dúvidas de forma clara e segura. Para além disso, deve procurar manter todos os profissionais de saúde informados e atualizados.

O Núcleo Local de Informação proporciona informação objetiva sobre medicamentos e outros produtos de saúde, mediante a análise e seleção de fontes de informação disponíveis. Os SF fazem parte integrante deste núcleo. Este pode elaborar em colaboração com a CFT: informação de medicamentos, revisões de novos fármacos, comunicados, recomendações, política do medicamento no hospital e alertas sobre novos efeitos adversos, constituindo assim, uma atividade de informação ativa que pode ser divulgada na intranet. Pode ainda elaborar folhetos informativos, artigos para publicação de revistas e comunicações para apresentação de congressos.

O CHUCB apresenta ainda uma Newsletter dos SF, com periodicidade quadrimestral, destinada a veicular notícias e informações de segurança relevantes aos profissionais de saúde.

Durante o estágio tive a oportunidade de colaborar na revisão do guia de prazos de validade de medicamentos após abertura de embalagens multidose.

6. Farmacovigilância

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a farmacovigilância é um *“conjunto de actividades de detecção, registo e avaliação das reacções adversas, com o objectivo de determinar a incidência, gravidade e nexo de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos”*. [13]

Em Portugal, foi criado um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em 1992, regulado atualmente pelo Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. O INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do SNF. Atualmente existem 10 unidades regionais de farmacovigilância, sendo que, uma delas se localiza na Covilhã. [14],[15]

Todos os profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos hospitalares, integram a estrutura do SNF, tendo a obrigação de enviar informação sobre as Reações Adversas a Medicamentos (RAM). [1] Uma RAM corresponde a uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos. [15] A notificação da RAM pode ser efetuada

através do “Portal RAM” ou por papel, esta pode ser feita por profissionais de saúde ou por utentes.

No CHUCB os SF apoiam, sempre que necessário, os restantes profissionais de saúde no preenchimento da notificação, de forma a ser o mais completo possível. A farmacovigilância ativa é uma intervenção pró-ativa e próxima do doente para detetar possíveis RAM. Esta intervenção é importante para fármacos que não dispõem de dados de segurança robustos ou que foram introduzidos recentemente no guia farmacoterapêutico do hospital. Assim os SF do CHUCB anualmente selecionam fármacos para serem monitorizados ativamente. O farmacêutico contacta o médico, doente ou enfermeiro de forma a obter informações da resposta do doente ao medicamento.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar o processo de farmacovigilância ativa do Remdesivir e Baricitinib, sendo que não notifiquei nenhuma RAM.

7. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, um ensaio clínico ou ensaio é *“qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”*.

Toda a medicação utilizada dos ensaios clínicos, nos estabelecimentos de saúde, deve ser armazenada e cedida pelos respetivos serviços farmacêuticos hospitalares. Os SF são responsáveis pelo circuito do medicamento. Devem desta forma, manter registos de confirmação do armazenamento e da utilização dos medicamentos destinados à realização dos ensaios, garantindo a sua segurança, responsabilidade, transparência e rastreabilidade. Um promotor é *“a pessoa, singular ou coletiva, o instituto ou o organismo responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um estudo clínico”*. [16]

O setor dos ensaios clínicos dos SF do CHUCB, dispõe de quatro farmacêuticos a tempo parcial, que são responsáveis pela gestão, receção, armazenamento e dispensa da medicação administrada nos ensaios. Este setor apresenta uma sala, onde são armazenados os medicamentos consoante as condições de conservação do fabricante, tendo ainda ao seu dispor um frigorífico para medicamentos termolábeis.

As funções dos farmacêuticos afetos ao setor passam por: participar nas reuniões de ensaios clínicos com os promotores, organizar a documentação relacionada com o ensaio, verificar as temperaturas de transporte e armazenamento, registar a medicação recebida e dispensada, lotes e prazos de validade, gerir o stock dos medicamentos, dispensar os medicamentos aos participantes e efetuar as devoluções.

Para dar início ao ensaio clínico, os responsáveis por este necessitam de uma autorização do INFARMED, da Comissão de Ética para a Investigação Clínica e da Comissão Nacional de Proteção de Dados. Após obter a autorização e se o investigador do centro obtiver interesse, o promotor reúne com os farmacêuticos responsáveis pelo setor dos ensaios clínicos facultando a documentação necessária. O centro deve possuir as condições necessárias para a realização do ensaio.

A dispensa de medicamentos é efetuada por um farmacêutico mediante uma prescrição médica (realizada num formulário próprio para o efeito). A medicação pode ser cedida ao participante, enfermeiro ou investigador, consoante o protocolo. O farmacêutico deve fornecer informação verbal ou escrita sobre o ensaio e sobre o uso do medicamento e o participante é alertado para a obrigatoriedade de devolver o medicamento em estudo aos SF. Toda a medicação devolvida é armazenada num armário (dividido da medicação não dispensada), onde aguardam a recolha do promotor ou entidade definida pelo mesmo.

Quando o ensaio clínico termina, a documentação deve ser organizada, selada e arquivada nos SF por um período de pelo menos 15 anos.

8. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica

A Farmacocinética Clínica é um ramo da FH, cujo objetivo se traduz num controlo terapêutico individualizado, através da correta administração de fármacos, resultante da medição dos seus níveis séricos. A monitorização de concentrações farmacológicas séricas, permite a administração da dose necessária sem perigo de sobdosagem ou subdosagem. [1] O objetivo é a otimização de tratamentos farmacológicos de forma a obter a eficácia terapêutica máxima com o mínimo de incidência de efeitos adversos.

No CHUCB sempre que o doente inicia a terapêutica com medicamentos que necessitam de uma monitorização mais apertada, é considerado o seu acompanhamento. A monitorização inicia-se com um pedido pelo médico ou pelo farmacêutico, através de um impresso com os dados necessários. O médico requisita o doseamento sérico do fármaco ao laboratório de patologia clínica. Os SF interpretam o resultado analítico segundo os critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Com a ajuda do programa informático Abbottbase PK System determinam-se parâmetros farmacocinéticos individuais do doente. Após uma análise do valor real da concentração plasmática, do valor teórico estimado (relacionado com o tipo de patologia e margem terapêutica) e da evolução clínica do doente, o farmacêutico contacta o médico para informar sobre o resultado e alteração do regime posológico, se aplicável.

Durante o estágio acompanhei a monitorização dos tratamentos com os antibióticos: Vancomicina e Gentamicina.

9. Comissões técnicas

As comissões técnicas asseguram a qualidade dos serviços prestados aos doentes, são de natureza consultiva, e com a função de apoiar o Conselho de Administração nas matérias da sua competência. As comissões de apoio técnico obrigatórias no hospital são: Comissão de controlo de infeção, Comissão de Ética para a Saúde e Comissão de Farmácia e Terapêutica.

A comissão de Controlo de Infeção ou Programa de Prevenção e Controlo de Infeções de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) tem como objetivo reduzir a taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, promover o uso correto de antimicrobianos e

diminuir a taxa de resistência aos mesmos. O PPCIRA deve ser coordenado por um médico e na sua composição deve integrar elementos com experiência na área de prevenção e controlo de infeção e de uso de antimicrobianos. Deve ser apoiado cientificamente por especialistas nas áreas de saúde pública, epidemiologia, farmácia, saúde ocupacional e saúde ambiental. E por fim, um dos seus membros deve integrar a CFT da respetiva administração regional de saúde. [17]

A Comissão de Ética para a Saúde (CES), tem como principal missão a análise e reflexão sobre questões relacionadas com a ética e bioética. A sua composição é multidisciplinar e constituída por número ímpar de membros, que não pode exceder os 11 membros nem pode ser inferior a 5 membros. Destes, é eleito um presidente e vice-presidente. No CHUCB, a CES é constituída por 7 membros, incluindo um farmacêutico, assistente social, médico, teólogo, psicólogo, jurista e enfermeiro. Os membros da CES podem recorrer à colaboração de outros técnicos ou peritos exteriores sempre que necessário. [17],[18]

No CHUCB, a CFT é composta por 3 médicos e 3 farmacêuticos e a sua composição é nomeada pelo diretor clínico e aprovada pelo Conselho de Administração. [19] De acordo com o Decreto-Lei n.º 2325/2017 a CFT tem por missão “*propor, no âmbito das respetivas unidades de saúde, as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos, no âmbito da política do medicamento, apoiadas em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência da economia da saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica*”. [20]

10. Considerações Finais

Ao longo do meu estágio nos SF do CHUCB pude acompanhar o dia-a-dia de um Farmacêutico Hospitalar, atividade que até agora me era desconhecida. Em cooperação contínua com uma equipa multidisciplinar, onde vários profissionais estão em sintonia, o Farmacêutico hospitalar desempenha uma função relevante, contribuindo assim para o bom funcionamento do hospital.

Para mim, este estágio revelou ser uma mais valia, visto ter estado em contacto com o meio hospitalar e colocar em prática todo o aprendizado anteriormente adquirido. Representa assim um contacto que se traduz numa realização enquanto aluna de mestrado de ciências farmacêuticas, pois é o culminar de todo o percurso e que de uma forma natural nos prepara para entrada no mercado de trabalho.

Referências Bibliográficas

- [1] M. H. L. Brou et al., “Manual da Farmácia Hospitalar,” Ministério da Saúde, pp. 1–69, 2005.
- [2] INFARMED, “Gestão da disponibilidade do medicamento.”
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/gestao-da-disponibilidade-do-medicamento#tab5> (accessed Mar. 20, 2022).
- [3] Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, Boas Práticas em Farmácia Hospitalar. 1.^a edição, 1999.
- [4] Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, “Capítulo D: Distribuição,” in Manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, pp. 1–34, 2019.
- [5] CHCB.PI.FARM.04, “Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Dispensa de Medicamentos em Ambulatório. sexta edição, aprovado a 03/06/2019.”
- [6] CHCB.PI.FARM.21, “Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal, em ambulatório hospitalar. Primeira edição, aprovado a 24/02/2017.”
- [7] Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, “Unidade de Hospital de Dia.”
<http://www.chcbeira.min-saude.pt/servicos-clinicos/unidades-gestoras-de-atividade/hospital-de-dia/> (accessed Mar. 20, 2022).
- [8] CHCB.PI.FARM.05, “Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Circuito de medicamentos hemoderivados. primeira edição, aprovado a 08/05/2020.”
- [9] CHCB.PI.FARM.06, “Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Circuito de estupefacientes e psicotrópicos. quarta edição, aprovado a 26/11/2019.”
- [10] S. S. A. Gouveia, A. Silva, D. Bernardo, J. Fernandes, M. Martins, M. Cunha, S. Borges, “Manual de preparação citotóxicos,” Cons. do Colégio da Espec. da Farmácia Hosp. da Ordem dos Farm., pp. 1–82, 2013.
- [11] A. Sousa, C. Martins, O. Freitas, and R. Lourenço, “Manual de nutrição artificial,” Cons. do Colégio da Espec. da Farmácia Hosp. da Ordem dos Farm., pp. 1–183, 2003.
- [12] INFARMED, “Portaria no 594/2004, de 2 de Junho,” Legis. Farm. Compil., 2004.
- [13] INFARMED, “Saiba mais sobre farmacovigilância.”
<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/Farmacovigil%25E2ncia>.

- pdf/d09ac37a-e0a5-471c-bc06-ef4bdd096581?version=1.0 (accessed Mar. 20, 2022).
- [14] Diário da República, “Decreto-Lei n.º 176 / 2006 [Regime jurídico dos medicamentos de uso humano],” Diário da República n.º 167 / 2006 , Série I 2006-08-30.
- [15] INFARMED, “Perguntas frequentes.” https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia (accessed Mar. 22, 2022).
- [16] Diário da República, “Lei n.º 21 / 2014 [Lei da investigação clínica],” Diário da República n.º 75 / 2014 , Série I 2014-04-16.
- [17] Ministério da Saúde, “Despacho n.º 15423/2013 [Criação dos grupos de Coordenação Regional e Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos],” Diário da República, 2.ª série – N.º 229 - 26 novembro 2013.
- [18] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro [Regulamenta as Comissões de Ética para a Saúde],” Diário da República, 1.ª série - N.º 198 - 15 outubro 2018.
- [19] Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, “Comissão de Farmácia e Terapêutica.” <https://www.chcbeira.min-saude.pt/governo-da-sociedade/comissoes-tecnicas/comissao-de-farmacacia-e-terapeutica/> (accessed Mar. 22, 2022).
- [20] Ministério da Saúde, “Despacho n.º 2325/2017, de 17 de Março,” Diário da República, 2.ª série - N.º 55 - 17 março 2017.

Capítulo III – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária desenvolve essencialmente serviços de apoio à comunidade, sendo que o farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para contribuir nas áreas da gestão terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida saudáveis. [1]

O presente relatório descreve a minha passagem pela Farmácia Comunitária, como parte integrante do estágio curricular. Passagem esta que teve lugar na Farmácia São Cosme (FSC), na Covilhã, no período de 13 de Setembro a 10 de Dezembro de 2021, sob a orientação do Diretor Técnico Dr. Carlos Tavares, com a ajuda da sua equipa profissional.

2. Organização da farmácia

2.1. Localização e horário de funcionamento

A FSC está localizada na rua Alameda Europa, na cidade da Covilhã. Encontra-se numa das avenidas mais movimentadas da cidade, refletindo-se na diversidade de utentes que se dirigem ao estabelecimento.

O horário de funcionamento semanal está compreendido entre as 09h00 e as 13h00 de manhã, e das 14h00 às 19h30 pela tarde, nos dias úteis. Ao sábado o horário é das 09h00 às 13h00, e ao Domingo é o descanso semanal.

2.2. Instalações

2.2.1. Espaço exterior

A FSC garante a acessibilidade a todos os utentes incluindo crianças, idosos e portadores de deficiência. Está capacitada com uma rampa que permite o acesso a pessoas com mobilidade reduzida e também um estacionamento para pessoas com deficiência. A porta principal apresenta um guarda vento para resguardar os utentes do contacto direto com o exterior. O aspeto é característico e profissional, facilmente

visível e identificável. A farmácia está identificada com a designação “FARMÁCIA” e com o símbolo “cruz verde”, que se apresenta iluminado enquanto a farmácia estiver aberta e em serviço. [2]

O nome da farmácia e do Diretor Técnico encontram-se devidamente divulgados visivelmente, tal como a lista das farmácias de turno no município, o horário de funcionamento, os serviços farmacêuticos e respetivos preços, e existência de livro de reclamações. [3]

2.2.2. Espaço interior

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias devem dispor das seguintes divisões: Sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias.

- A **área de atendimento** é um espaço acolhedor, com sofás para as pessoas se poderem sentar. Na zona de circulação o utente está em contacto com secções individualizadas como fitoterapia, buco-dentários, cuidados familiares, dermocosmética, podologia, gravidez, higiene infantil, puericultura, alimentação infantil, capilares e produtos de homem. Nesta área apenas estão expostos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), dispositivos médicos e cosmética. A exposição de certos produtos pode variar consoante a época sazonal. Por exemplo, durante o meu estágio (altura de Inverno) a FSC apresentava uma secção dedicada a produtos para a gripe e constipação, tosse, congestão nasal e vitaminas para a defesa do sistema imunitário.

A FSC tem 4 postos devidamente espaçados e equipados com um acrílico e com álcool gel, de forma a garantir a privacidade e segurança do utente. Na área de atendimento está incluída uma casa de banho, apenas para utentes, um gabinete de atendimento e uma sala para serviços farmacêuticos.

- O **armazém** encontra-se fora do alcance dos utentes no piso superior, a receção de encomendas e armazenamento dos medicamentos é realizado no *backoffice*. A zona de armazenamento dos medicamentos apresenta gavetas deslizantes, basculantes e um frigorífico. Todos os medicamentos estão separados de acordo com a sua forma farmacêutica e por ordem alfabética conforme a Denominação Comum Internacional (DCI) ou nome comercial. Nas gavetas deslizantes os medicamentos estão separados por comprimidos e

cápsulas, pomadas pequenas, ginecológico, veterinária, colírios e gel/pomada oftálmica, gotas, inaladores, supositórios, injetáveis, transdérmicos e carteiras. Nos basculantes encontram-se os xaropes, produtos do protocolo da diabetes, ampolas, pomadas grandes, loções, soros, pós e diversos. No frigorífico encontram-se os medicamentos que necessitam de uma conservação especial, entre os 2°C e 8°C, tais como: vacinas, insulinas, colírios e anéis vaginais.

- O **laboratório**, deve ter instalações adequadas e material necessário para a preparação de medicamentos manipulados. O espaço deve estar convenientemente iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas. [4] A FSC apresenta um laboratório com uma bancada, lavatório, armários para armazenar matérias primas, material e a documentação necessária. O laboratório está equipado com o material obrigatório mencionado na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro.

2.3. Recursos humanos

A equipa profissional da FSC é constituída por 5 Farmacêuticos, incluindo o Diretor Técnico Dr. Carlos Tavares e o farmacêutico substituto Dr. Ana Dulce Raposo. A farmácia dispõe assim de, pelo menos, um farmacêutico Diretor Técnico e um farmacêutico adicional, sendo que o quadro farmacêutico constitui a maioria dos trabalhadores conforme descrito no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.

2.3.1. Diretor Técnico

Compete ao farmacêutico Diretor Técnico: Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; Promover o uso racional do medicamento; Assegurar que os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança; Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação. O Diretor Técnico pode ser coadjuvado por

farmacêuticos e por pessoal devidamente habilitado, sob a sua direção e responsabilidade. [3]

2.4. Recursos informáticos

O *software* informático usado pela FSC, como suporte à sua prática diária, é o *Sifarma 2000*, desenvolvido pela Glintt (*Global Intelligence Technologies*), sendo este uma ferramenta de gestão e atendimento das Farmácias Comunitárias. O *Sifarma* permite auxiliar não só nos processos de gestão de stocks e encomendas como também no atendimento, onde as várias ferramentas, garantem um bom aconselhamento ao utente. [5] O sistema operativo está instalado em todos os postos de trabalho, inclusive na zona de receção de encomendas.

Durante o estágio tive a oportunidade de trabalhar com o *Sifarma*. Usei esta ferramenta diariamente para diversas tarefas como: criar e rececionar encomendas, efetuar quebras e regularizações de produtos. No atendimento ao balcão foi bastante útil pela diversidade de informações que apresenta, designadamente: grupos terapêuticos, reações adversas, contraindicações, interações, doses e posologias, e grupos homogêneos.

3. Informação e documentação científica

Na altura da dispensa, o farmacêutico deve dispor de informação atualizada sobre os medicamentos e produtos de saúde, de forma a dispensar o produto de maneira segura e informada. O farmacêutico deve obrigatoriamente dispor de acesso físico ou eletrónico a documentação que contenha informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização do medicamento. [4]

Neste sentido, a FSC dispõe da Farmacopeia Portuguesa e do Formulário Galénico Português, documentos de carácter obrigatório. [4] Também possui o Prontuário Terapêutico, Resumo das Características dos Medicamentos e entre outros.

4. Aprovisionamento e armazenamento

4.1. Seleção de fornecedores e critérios de aquisição dos medicamentos e produtos de saúde

Na farmácia, é importante escolher os fornecedores que ofereçam as melhores condições e vantagens. De acordo com a lei em vigor, as farmácias só podem adquirir medicamentos a fabricantes e distribuidores grossistas autorizados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (INFARMED). [3] O principal fornecedor da FSC é a *Plural+Udifar*, no entanto a farmácia também utiliza como fornecedor secundário a *Alliance Healthcare*. Ocasionalmente recorre ao fornecedor *OCP Portugal*.

No ato da aquisição de medicamentos e produtos de saúde o farmacêutico tem que ter em conta a rotatividade de produtos e os hábitos de prescrição praticados pelos médicos, a escolha preferencial dos utentes (marca ou genérico) e a época sazonal que se encontra. O *Sifarma* é uma ferramenta crucial para a gestão de *stocks* uma vez que é possível verificar a rotatividade de cada produto e definir *stocks* mínimos e máximos, de forma a evitar um excesso de produtos ou ruturas de *stock*.

Durante o meu estágio deparei-me com medicamentos de alta rotatividade, sendo que estes apresentavam um *stock* maior comparado com os restantes. Também observei a preferência de encomendas de um elevado volume para medicamentos e produtos de saúde relacionados com a época sazonal que me encontrava (Inverno), medicamentos estes que ajudavam no alívio da dor de garganta, tosse, congestão nasal, rinorreia, entre outros.

4.2. Elaboração e conferência de encomendas

As encomendas podem ser realizadas de diversas formas das quais podem ser:

- **Encomendas diárias**, o *Sifarma* apresenta uma ferramenta que analisa os *stocks* mínimos e máximos dos medicamentos e produtos de saúde, criando uma lista de medicamentos (proposta de encomenda diária). Após uma análise detalhada, consoante as necessidades da farmácia e corrigindo o necessário, a encomenda é enviada para os fornecedores através do sistema informático.
- **Encomendas instantâneas**, estas encomendas são realizadas ao balcão de atendimento quando o utente necessita de um medicamento ou produto de saúde que não se encontra disponível na farmácia.

- **Encomenda via verde**, este tipo de encomendas destina-se a determinados medicamentos que estejam em rotura de *stock* na farmácia. Estes medicamentos têm que fazer parte da lista “Projeto Via Verde do Medicamento”, que pode ser consultada no sítio eletrónico do INFARMED. [6]
- **Outras formas de encomendas**, podem ser efetuadas por telefone, contactando diretamente os laboratórios, ou pessoalmente com delegados de saúde.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar e realizar os vários tipos de encomendas.

4.3. Receção de encomendas, estabelecimento de preços e respetiva margem de comercialização

Os produtos chegam à farmácia em contentores de plástico e são colocados na zona de receção de encomendas. Os medicamentos termolábeis são transportados em caixas de isolamento térmico com termoacumuladores frios. Dentro dos contentores encontra-se a fatura da encomenda em duplicado. Na receção deve-se verificar se os produtos estão devidamente acondicionados, não se encontram danificados e não se encontram fora ou perto do prazo de validade.

A receção de encomendas na FSC é realizada através do *Sifarma*, na janela “Receção de Encomendas” é selecionada a encomenda pretendida, onde se coloca o número da fatura, o valor e o número de embalagens. Por vezes uma fatura pode estar associada a várias encomendas, nesta situação é possível utilizar um atalho que as agrupa.

De seguida é realizada a entrada dos produtos, dando prioridade aos medicamentos termolábeis para que sejam rapidamente armazenados no frigorífico da farmácia. A entrada é dada através da leitura ótica com um *scanner* ou introdução manual do Código Nacional de Produto (CNP), em cada produto é atualizado o Preço de Venda à Farmácia (PVF), o Preço de Venda ao Público (PVP), a validade e quantidade de embalagens fornecida. Depois de introduzir todos os produtos é necessário verificar se o valor da fatura coincide com o valor apresentado no *Sifarma* e se o número de embalagens está correto. Se tal acontecer termina-se a receção de encomenda e arquiva-se a fatura.

Se a encomenda não estiver ainda criada, como por exemplo, encomendas realizadas diretamente ao laboratório, é necessário gerar a mesma, através da janela “Gestão de

Encomendas”. Nesta janela introduz-se o fornecedor, o CNP de cada produto e a quantidade fornecida. Após aprovação, a encomenda é rececionada como descrito anteriormente.

O regime de preços dos MSRM e MNSRM comparticipados é fixado por Decreto-Lei. [7] Sendo que, nestes casos o PVP encontra-se afixado na embalagem dos produtos. Nos restantes o cálculo do PVP é efetuado no *Sifarma*. Este valor final é da responsabilidade da farmácia tendo em conta a margem de lucro decidida. No fim da receção, são impressas etiquetas com a identificação do preço.

O processo de receção de encomendas foi uma das primeiras atividades que realizei, permitindo-me assim familiarizar com os diversos produtos, nomes comerciais e substâncias ativas.

4.4. Armazenamento

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, as condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação das zonas de armazenamento devem respeitar as exigências específicas dos medicamentos e outros produtos de saúde. [4]

Na FSC o armazenamento dos MSRM encontra-se fora da zona de atendimento. A sua ordem está de acordo com a forma farmacêutica, ordem alfabética de DCI ou nome comercial, e ordem crescente de dosagem. As matérias primas encontram-se armazenadas no laboratório e os restantes produtos encontram-se na zona de atendimento divididos pelos armários na sua respetiva categoria.

As condições de temperatura e humidade são verificadas e registadas semanalmente ou quinzenalmente com a ajuda de termohigrómetros. Estes aparelhos estão posicionados no armazém, zona de atendimento e frigorífico. Os valores do frio podem oscilar entre 2°C e 8°C. Nas restantes áreas a temperatura deve manter-se abaixo de 25°C e com a humidade abaixo dos 60%.

Durante o meu estágio pude retirar e validar os dados, semanalmente do frigorífico e quinzenalmente dos restantes locais, através do programa HW3 que lê os termohigrómetros e elabora um gráfico com as variações de temperatura e humidade. Esses registos são impressos, analisados e arquivados por um período de 3 anos.

4.5. Prazos de validade

Na FSC o controlo do prazo de validade começa na receção de encomendas, sendo que os produtos com o prazo a acabar nos próximos dois meses são devolvidos imediatamente. No armazenamento dos produtos a FSC segue a regra FEFO “*first expired first out*”, ou seja, os medicamentos de validade menor ficam à frente de maneira a serem os primeiros a sair.

É também impressa uma lista de medicamentos cujo prazo de validade termina em 3 meses e é feita a verificação e atualização da mesma, se o produto expirar dentro de 2 meses, este é retirado e é feita a sua devolução ou destruição.

4.6. Devoluções

Os motivos de devolução são variados, pode ser devido: a produto danificado; prazo de validade a expirar num período de dois meses; engano no envio ou no pedido do produto; à retirada do produto do mercado pelo INFARMED ou pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Na FSC a devolução é criada através do *Sifarma* na secção de “Gestão de Devoluções”. Faz-se a seleção do fornecedor e introduz-se os seguintes dados: número da fatura, CNP do produto, quantidade a devolver e motivo de devolução. Após a elaboração da nota de devolução e sua aprovação, são impressas 3 vias. O original e duplicado carimbado e assinado por um farmacêutico acompanham o produto e o triplicado fica arquivado na farmácia.

As devoluções aceites geralmente são regularizadas com uma nota de crédito, em que pode ser devolvido à farmácia a totalidade ou uma parte do valor do produto, ou podem ser regularizadas através da troca de produtos. Caso a devolução não seja aceite, o produto é reencaminhando de novo para a farmácia.

A farmácia procede à regularização da devolução no *Sifarma* através da janela “Regularização de Devoluções”, onde é colocada o número da guia, o produto e o respetivo modo de regularização.

Durante o meu estágio efetuei devoluções de produtos e a sua regularização.

5. Interação Farmacêutico–Utente-Medicamento

5.1. Aspetos éticos e deontológicos e informação ao utente

“O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a proteção da dignidade, direitos fundamentais e bem-estar da pessoa em contexto de saúde”. [8]

No contexto farmácia comunitária é importante o farmacêutico dominar os conhecimentos científicos, saber transmitir corretamente a informação, capacidade de comunicação e principalmente saber ouvir.

Durante o meu estágio na FSC, inicialmente observei o atendimento ao público com o objetivo de perceber a importância das competências acima citadas. Mais tarde, iniciei o atendimento, sempre com uma equipa de profissionais para me orientar na interação farmacêutico-utente.

Durante o atendimento, o farmacêutico tem que garantir a transmissão, por via oral e escrita, a posologia, o modo de administração, duração de tratamento, precauções, contraindicações e interações. O farmacêutico, tem que mostrar disponibilidade de responder a qualquer questão e ter a capacidade de adaptar o seu discurso para cada utente, mantendo sempre uma linguagem simples e clara.

Na FSC preza-se o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, e como tal, é dado ao farmacêutico a possibilidade de exercer *“as suas funções com inteira autonomia deontológica, científica e técnica”*. [8]

5.2. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é uma atividade de saúde pública que tem como objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento das possíveis Reações Adversas a Medicamentos (RAM). [4]

As farmácias colaboram com o INFARMED, na identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos do uso de medicamentos, uma vez comercializados. [3] O farmacêutico comunitário, uma vez que contacta diariamente com o utente e por vezes com regularidade, permite detetar se está perante uma RAM.

As RAMs podem ser notificadas pelos profissionais de saúde e utentes, de forma eletrónica através do “Portal RAM” ou por preenchimento de um formulário de notificação, ambos disponíveis no sítio eletrónico do INFARMED.

A informação fornecida deve conter o maior número de dados possível, e principalmente:

- Informações sobre a pessoa que apresentou o efeito indesejável (iniciais, idade e sexo);
- Uma descrição do efeito indesejável;
- A dose e o nome do medicamento que se suspeite ter causado o efeito indesejável (nome comercial e substância ativa);
- O número de lote do medicamento (indicado na embalagem);
- Quaisquer outros medicamentos tomados na mesma altura (incluindo MNSRM, medicamentos à base de plantas e contraceptivos);
- Quaisquer outras doenças que possam afetar a pessoa que apresentou o efeito indesejável. [9]

5.3. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos à qual está atribuída a responsabilidade de gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. [10]

A FSC tem um contentor da VALORMED acessível a todos os utentes da farmácia, no qual é possível depositar medicamentos que não são utilizados ou fora do prazo de validade e materiais usados no acondicionamento e embalagem dos produtos (cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas, bisnagas, e entre outros.). Não podem ser depositadas agulhas, seringas ou qualquer outro material corto-perfurante, termómetros de mercúrio, aparelhos eletrónicos, material de penso e cirúrgico, produtos químicos ou detergentes, fraldas e radiografias. [11] Quando o contentor atinge a capacidade máxima, é selado e recolhido pela distribuidora, que posteriormente o transporta para um Centro de Triagem. Neste centro os resíduos são separados e classificados para serem entregues a gestores de resíduos autorizados que ficam com a responsabilidade do seu tratamento. [12]

6. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde

Tendo em conta a legislação em vigor, as farmácias estão autorizadas a fornecer ao público os seguintes produtos: medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto. [3]

A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após uma avaliação farmacoterapêutica, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação/indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o uso correto dos medicamentos. [4]

O estatuto do medicamento define um **medicamento** como *“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”*, já uma **substância** é *“toda a matéria, seja qual for a sua origem, humana, animal, vegetal ou química”*. A **forma farmacêutica** é o *“estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado”*. [7]

O utente pode optar pelo **medicamento de referência** (marca) *“medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos”* ou pelo **medicamento genérico** *“medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”*. [7]

6.1. Receitas médicas e respetiva validação

Os MSRM têm que preencher as seguintes condições: O medicamento pode constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usado para o fim a que se destina, caso seja utilizado sem vigilância médica; Pode constituir um risco para a saúde, de forma direta ou indireta, quando é utilizado com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes do que se destina; Contenha substâncias cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; Todos os medicamentos que se destinem a administração parentérica. [7] A sua dispensa é cedida após a apresentação de receita médica.

Existem três tipos de receitas médicas: receitas eletrónicas materializadas, receitas eletrónicas desmaterializadas e receitas manuais.

É da competência do farmacêutico validar as receitas médicas, no caso de uma receita médica materializada ou manual, o farmacêutico deve avaliar as seguintes especificações:

- Número da receita;
- Local de prescrição e identificação do médico prescriptor;
- Identificação do utente, que deve conter nome e número do Serviço Nacional de Saúde (SNS) do utente e, se aplicável, o número de beneficiário da entidade financeira responsável e o regime especial de comparticipação de medicamentos;
- Identificação da entidade financeira responsável pelo pagamento da comparticipação;
- Identificação do medicamento por DCI ou nome da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos, posologia, número de embalagens e duração do tratamento;
- A prescrição pode conter a denominação comercial do medicamento nas situações em que: Para a substância ativa pretendida não exista ainda medicamento genérico comparticipado; Medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas; Justificação técnica do prescriptor em que vêm descritas na receita como:
 - “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º”, no caso de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito;

- “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º”, no caso de reação adversa prévia;
- “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º”, no caso de continuidade de tratamento superior a 28 dias.
- Comparticipações especiais;
- Data da prescrição. [13]

A **prescrição eletrónica desmaterializada** apenas é válida se cada linha de prescrição contém um medicamento ou até no máximo de 2 embalagens, caso o tratamento seja de curta ou média duração, com validade de 60 dias a partir da data de emissão. Também pode conter 6 embalagens, se o tratamento for de longa duração, com validade de 6 meses a partir da data de emissão. No caso de medicamentos sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens ou 12, caso seja um tratamento de longa duração. Excepcionalmente, o prescriptor pode efetuar prescrições com o número de embalagens acima do valor previsto, com validade de 12 meses, mediante fundamentação médica. [13]

A **prescrição eletrónica materializada** pode ser renovável se apresentar medicamentos destinados a tratamento de longa duração. Estas prescrições podem conter até 3 vias, cada uma apresenta um número de receita único. A prescrição tem validade de 30 dias e a sua renovação é feita com validade de 6 meses. Em cada receita podem ser prescritos 4 medicamentos distintos com um total de 4 embalagens por receita, cada medicamento pode ter no máximo 2 embalagens. Exceto no caso dos medicamentos sob a forma de embalagem unitária que podem ser prescritas 4 embalagens do mesmo medicamento ou até 12 caso seja um tratamento de longa duração. [13]

Excepcionalmente e nos casos previstos no artigo 8 da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, a prescrição pode ser feita **manualmente** em situações de falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e até 40 receitas por mês. Desta forma, o farmacêutico só pode aceitar a **prescrição manual** caso a receita apresente:

- Identificação da exceção;
- Local da prescrição;
- Identificação e assinatura do médico prescriptor;
- Validade de 30 dias, contados a partir da data de emissão na qual deve conter no máximo 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. Apenas podem ser prescritas no máximo 2 embalagens por medicamento, à

exceção de medicamentos sob a forma de embalagem unitária que podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento;

- É de realçar que a receita não pode conter rasuras, caligrafias ou cores de caneta diferentes e não é aceite lápis. [13]

Após a validação da receita, o farmacêutico faz a verificação no *Sifarma* do CNP e código de segurança dos medicamentos dispensados. Este procedimento permite evitar erros de dispensa uma vez que não permite terminar a operação se o código não corresponde ao da receita e também permite evitar a falsificação de medicamentos. No caso das receitas materializadas e manuais, ao terminar a dispensa, é colocado o registo de faturação. Por sua vez, estas são validadas pelo farmacêutico que dispensou, assinando e colocando, a data e o carimbo da farmácia.

Na FSC pode trabalhar com vários tipos de receitas, sendo as mais comuns as receitas eletrónicas desmaterializadas.

6.2. Regimes de participação

No **regime geral** de participação, o Estado é a entidade financeira responsável pelo pagamento de uma percentagem do preço do PVP dos medicamentos de acordo com os seguintes escalões: A- 90%, B- 69%, C- 37%, D- 15% de acordo com a classificação farmacoterapêutica. [13]

No **regime especial**, a participação pode ser efetuada em função de:

- Beneficiários, em que a participação do Estado no preço de medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% e de 15% nos escalões B, C e D para os pensionistas do regime especial;
- Patologias ou grupos especiais de utentes, em que a participação do Estado no preço de medicamentos utilizados no tratamento de determinadas patologias, ou por grupos especiais de utentes, é definida por despacho do membro do Governo responsável pela área da saúde, e diferentemente graduada em função das entidades que o prescreveram ou dispensam. As patologias abrangidas por este regime estão disponíveis no sítio eletrónico do INFARMED;
- Cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados ou com direito de asilo em Portugal, o Estado participa na totalidade o valor dos medicamentos. [13]

Os **medicamentos manipulados** são participados em 30% do seu valor. [13]

Os produtos destinados ao autocontrolo da **Diabetes Mellitus** (DM) encontram-se abrangidos por um regime de comparticipação do Estado no custo de aquisição, as tiras-teste para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria, assim como as agulhas, seringas e lancetas destinadas ao controlo da diabetes dos utentes do SNS e subsistemas públicos. Esta comparticipação é de 85% do PVP das tiras-teste e 100% das agulhas, seringas e lancetas sendo que para efeitos de inclusão no regime de comparticipações, estes produtos estão sujeitos a um preço máximo de venda ao público. [13]

A comparticipação de dispositivos médicos de apoio a doentes **ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária** encontra-se abrangida por um regime de comparticipação do Estado quando destinada a beneficiários do SNS e que apresentem prescrição médica emitida por entidades do SNS. Esta comparticipação é de 100% do preço de venda. [13]

Subsistemas de comparticipação de outras entidades, que se apresentam sob o modelo de complementaridade, ou seja, o Estado pode participar uma parte e o organismo comparticipa outra. Os beneficiários destes subsistemas devem apresentar um cartão que contém o nome do utente que por sua vez deve ser o mesmo que o da receita apresentada. No ato da dispensa, o recibo da medicação comparticipada pelo organismo deve ser rubricado pelo utente.

Durante o meu estágio na FSC deparei-me com alguns destes subsistemas, principalmente com o Serviço de Assistência Médico-Social (SAMS).

Na receita sempre que existe um regime de comparticipação especial são apresentados pela letra “R” no caso de utentes pensionistas abrangidos pelo regime e letra “O” em caso de utentes abrangidos por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função da patologia. É adicionalmente obrigatório, junto ao nome do medicamento, a menção do despacho que consagra o respetivo regime. [13] Os planos de comparticipação estão listados com um código, que pode ser consultado no *Sifarma*. Só é necessário inserir manualmente o código das receitas materializadas e manuais. Alguns dos exemplos de planos listados por códigos é o 01 para o SNS ou 48 para pensionistas. No caso de subsistemas de comparticipação das receitas manuais e materializadas é necessário tirar uma fotocópia do cartão de beneficiário do respetivo organismo.

Durante o meu estágio verifiquei os vários regimes de comparticipação, principalmente para produtos destinados ao autocontrolo da DM e doentes ostomizados. Para além do plano 01 do SNS verifiquei uma grande quantidade de utentes abrangido pelo plano dos lanifícios ao abrigo da Portaria n.º 287/20016 que estão abrangidos “*pensionistas e aos futuros pensionistas que tenham descontado, especificamente até 1984, para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios*”.

6.3. Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como estupefacientes e psicotrópicos, encontram-se apresentados nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e n.º 1 do artigo 86º, do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.

A dispensa destes medicamentos segue maioritariamente as mesmas regras dos restantes, com algumas particularidades:

- A prescrição materializada ou manual tem de ser prescrita isoladamente em receita tipo RE (prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo), já na prescrição desmaterializada a linha é do tipo LE (Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo);
- O farmacêutico tem que obrigatoriamente, independentemente do tipo de prescrição, registar informaticamente os seguintes dados: Identificação do doente e do seu representante; Identificação da prescrição e prescriptor; Identificação da farmácia; Medicamento e data;
- No caso de prescrições manuais ou materializadas, o utente ou o seu representante assinam de forma legível no verso da receita. Nas prescrições desmaterializadas apenas é permitida a dispensa *online* deste tipo de medicamentos;
- As prescrições manuais ou materializadas têm que ser mantidas em arquivo adequado pela farmácia durante 3 anos. [13]

Até ao dia 8 de cada mês a farmácia envia ao INFARMED, através do *Sifarma*, o registo de saídas de estupefacientes e psicotrópicos. Anualmente, até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte, é enviado um mapa de balanço de entradas e saídas de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, onde estão também incluídas as benzodiazepinas. [14]

6.4. Automedicação e aconselhamento

A **automedicação** é a “utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”. [15]

As situações passíveis de automedicação estão listadas no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. [15] Existe também uma subcategoria de MNSRM, Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). Embora possam ser dispensados sem prescrição médica, a respetiva dispensa é condicionada a intervenção do farmacêutico e aplicação de protocolos de dispensa. A lista pode ser consultada no sítio eletrónico do INFARMED. [16]

Diariamente os utentes dirigem-se à farmácia comunitária à procura de respostas para os seus problemas, ou por vezes com uma solução já pensada. Cabe ao farmacêutico analisar o problema e perceber que MNSRM dispensar ou até encaminhar ao médico caso seja mais grave.

Em caso de automedicação, o farmacêutico deve orientar a utilização do medicamento solicitado pelo utente, contribuindo para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento. Para um correto procedimento é necessário avaliar as necessidades do utente assegurando de que possui suficiente informação para avaliar corretamente o problema de saúde específico, questionando-o de quais os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados medicamentos. O farmacêutico terá de avaliar se os sintomas podem ou não ser associados a uma patologia grave (em caso afirmativo, o utente deverá ser aconselhado a recorrer a uma consulta médica). No caso de patologias menores, deverá ser dada informação adequada, só devendo ser-lhe dispensados medicamentos em caso de manifesta necessidade. [4]

Durante o meu estágio na FSC pude conhecer os diferentes MNSRM e aprender as vastas particularidades que cada um apresenta. Tive a oportunidade de realizar vários aconselhamentos sobre estes medicamentos e intervir quando necessário para tratar os sintomas de rinorreia, congestão nasal, tosse, dores de garganta, herpes labial, estomatites e gengivites, micoses interdigitais, contraceção de emergência e entre outros.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

7.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal

Um Produto cosmético e de higiene corporal é *“qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspecto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais”*. Produtos legislados pelo Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro. [17]

Nesta categoria fazem parte produtos capilares, de higiene, proteção solar, hidratação da pele e de aplicação bucal. A FSC tem ao dispor os vários produtos cosméticos e de higiene corporal, trabalhando principalmente com as seguintes marcas: CeraVe®, Á-Derma®, D’Aveia®, Lierac®, Vichy®, Avène®, La Roche Posay®, Ducray®, Bioderma®, ISDIN®, Neutrogena®, entre outros.

Cada marca possui diversas gamas com diferentes indicações, que estão devidamente divididas e identificadas na FSC. No que toca à pele existem gamas específicas para pele oleosa, pele seca e muito seca, pele acneica, pele atópica, pele sensível e cuidados antienvelhecimento. Dentro das gamas capilares existem produtos ligados à higiene do cabelo oleoso ou seco e outros dedicados a patologias como psoríase, dermatite seborreica, prurido, queda de cabelo e caspa. Nos produtos de higiene existem geles de banho corporal, de higiene íntima e desodorizantes. Por fim, na área de produtos de higiene bucal existem as pastas dos dentes, colutórios, entre outros.

Durante o meu estágio puder aconselhar vários produtos cosméticos principalmente, pastas dentífricas, e produtos para mãos secas e eczemas.

7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são *“ géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir,*

absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos”. [18]

A necessidade de alimentação especial corresponde às seguintes categorias de pessoas:

- Pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontrem perturbados;
- Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde. [19]

7.3. Fitoterapia e suplementos alimentares

Um **Produto fitoterapêutico** ou medicamento à base de plantas é *“qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”*. [7]

Os **suplementos alimentares** são *“géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”*. [20]

Durante o meu estágio na FSC os produtos de saúde mais procurados foram os suplementos alimentares que ajudavam a reforçar o sistema imunitário e para problemas de articulações. Também havia uma grande procura de produtos fitoterapêuticos para a ajuda de insónias e ansiedade.

7.4. Medicamentos e produtos 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 acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*”. [21]

Uma vez que a FSC está localizada num meio urbano, não teve muito contacto com este tipo de medicamentos e produtos. Não obstante, os medicamentos mais requisitados foram pílulas anticoncepcionais para cães e gatos. Na seleção do produto mais adequado, o farmacêutico deve ter em consideração a espécie, peso corporal e idade do animal. No momento da dispensa deve ser fornecida informação relativa à posologia, modo de utilização e conservação do produto.

7.5. Dispositivos médicos

Um **Dispositivo médico** é “*qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos*”. [22]

Os dispositivos médicos são integrados nas classes I, IIa, IIb e III, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico, sendo a sua classificação realizada nos termos previstos no anexo IX do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. [22]

A FSC apresenta uma variedade de dispositivos médicos das várias classes:

- Classe I – sacos coletores de urina, sacos de ostomia, fraldas, colares cervicais, meias de compressão, canadianas, ligaduras e algodão hidrófilo;
- Classe IIa – termómetros, medidores da pressão arterial, agulhas, lancetas e compressas de gaze hidrófila e luvas cirúrgicas;
- Classe IIb – Soluções de conforto para portadores de lentes de contacto, preservativos masculinos e canetas de insulina;
- Classe III – Pensos com medicamento.

A FSC também tem ao seu dispor dispositivos médicos para diagnóstico *In Vitro* como testes de gravidez e testes rápidos de deteção de antigénio do SARS-CoV-2 (autoteste).

8. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

A prestação de cuidados farmacêuticos de promoção da saúde e bem-estar da população faz parte do papel do farmacêutico comunitário. As farmácias podem prestar apoio domiciliário, administração de medicamentos e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), administração de primeiros socorros, consultas de nutrição, programas de adesão à terapêutica, serviços simples de enfermagem e cuidados no tratamento e prevenção do pé diabético. [23]

A FSC efetua medições de parâmetros de pressão arterial, glicemia capilar, colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Também fornece o serviço de administração de vacinas não incluídas no PNV e a realização de Testes Rápidos de Antigénio (TRAg).

Durante o meu estágio os parâmetros de medição do colesterol, triglicéridos e ácido úrico estavam temporariamente indisponíveis devido à descontinuação de alguns reagentes.

8.1. Controlo da pressão arterial

A Hipertensão Arterial (HTA) é o fator de risco mais prevalente na população portuguesa. Sendo que as doenças cardiovasculares, em Portugal, são a principal causa de morte. [24]

O Diagnóstico da HTA define-se, em avaliação de consultório, como “*a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg*”. [24]

Para uma medição mais correta, o farmacêutico tem que realizar a medição num ambiente acolhedor e sem pressa, permitir ao utente sentar-se durante, pelo menos, 5 minutos. Neste espaço de tempo o farmacêutico deve perceber se o utente fumou ou ingeriu estimulantes, como por exemplo café, na hora anterior. Na FSC esta medição é feita com um aparelho de medição automática. De acordo com os valores, o

farmacêutico interpreta e pode aconselhar o utente a procurar um médico, se necessário. Deve também encorajar uma adoção de medidas não farmacológicas como uma dieta variada pobre em gorduras, uma prática regular e continuada de exercício físico, o controlo e manutenção do peso, a restrição do consumo de álcool, diminuição do consumo de sal e cessação do consumo de tabaco. [25]

8.2. Glicémia capilar

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica, caracterizada pela hiperglicemia crónica. É importante o utente manter os níveis de glicémia estáveis de maneira a impedir complicações vasculares e neuropáticas graves.

O farmacêutico na altura da medição deve questionar o utente se está em jejum ou se já comeu, uma vez que as medições são mais precisas em jejum. O procedimento inicia-se com a proteção do farmacêutico colocando luvas e é feita a desinfeção do dedo do utente. É ligado o aparelho e colocada a tira, faz-se a picada com uma lanceta e recolhe-se uma pequena amostra de sangue. Por fim, é oferecida ao utente uma compressa para limpar e estancar o sangue do dedo. No final, os resíduos biológicos e o material cortopunçante são descartados nos contentores adequados.

Os resultados da medição são interpretados de acordo com os seguintes valores:

- Normal – Jejum (<110) e ocasional (<140);
- Tolerância diminuída – Jejum (≥ 110 e <126) e ocasional (≥ 140 e <200);
- DM – Jejum (≥ 126) e ocasional (≥ 200). [26]

Se os valores não se encontram dentro do padrão normal, o farmacêutico deve aconselhar o utente a ir ao médico. É de notar, que o farmacêutico deve relembrar o utente diabético da importância da dieta e exercício físico, como também um controlo regular da glicémia. [26]

8.3. Vacinação

A administração de vacinas não incluídas no PNV é um serviço de promoção de saúde que pode ser prestado em farmácia Comunitária.

De acordo com a Deliberação n.º 139/CD/2010 “*A administração de vacinas nas farmácias de oficina deve ser executada por farmacêuticos, que devem estar habilitados com formação complementar específica, reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, sobre administração de vacinas e suporte básico de vida,*

nomeadamente no tratamento de reacção anafiláctica”. A farmácia deve conter um gabinete de atendimento personalizado que deve dispor de: marquesa ou cadeira reclinável, armário para a arrumação do material utilizado, superfície de trabalho que permita a manipulação e preparação da vacina, contentores de resíduos adequados, desinfetante de mãos e de superfície, álcool a 70º, compressas, luvas e pensos rápidos. [27]

Durante o meu estágio estava a decorrer a vacinação contra a gripe, sendo esta a vacina mais administrada na farmácia.

8.4. Testes rápidos de antigénio (TRAg) SARS-CoV-2

No contexto da situação epidemiológica provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2, o Ministério da Saúde implementou medidas com vista à prevenção, contenção e mitigação da transmissão do vírus. Posto isto, foi permitido às farmácias realizar os TRAg de uso profissional de forma a fazer uma testagem em massa à população. [28]

Para a realização destes testes a farmácia tem que ter um registo válido na Entidade Reguladora da Saúde, adicionalmente deve realizar a comunicação do serviço de realização do TRAg de uso profissional, ao abrigo da Portaria n.º 138-B/2021, de 30 de junho, através do Portal Licenciamento+ disponível no sítio eletrónico do INFARMED. [28]

Em Portugal são aceites os TRAg que apresentem os padrões de desempenho, com valores de sensibilidade superior ou igual a 90%, e de especificidade superior ou igual a 97%, sendo que o INFARMED é a entidade responsável pelo registo dos mesmos. [28] A lista dos TRAg de uso profissional que permitem a emissão do certificado digital COVID da União Europeia (certificado de teste), estão listados no sítio eletrónico do INFARMED. [29] A realização dos testes pode ser efetuada por profissionais de saúde habilitados, nomeadamente farmacêuticos inscritos na Ordem dos Farmacêuticos. [28]

Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com este processo verificando que a farmácia cumpria todos os requisitos acima descritos.

Para a realização dos TRAg o utente preenche um formulário que contém os seguintes dados: nome, data de nascimento, sexo, contacto telefónico, naturalidade, morada, número de utente do SNS e número do documento identificativo, e assina um consentimento informado. Após a realização do teste, o farmacêutico comunica o

resultado ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) e emite um relatório assinado e carimbado ao utente.

9. Preparação de medicamentos

9.1. Preparação de medicamentos manipulados

Um **Medicamento manipulado** é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” e manipulação é um “conjunto de operações de carácter técnico, que englobam a elaboração da forma farmacêutica, a sua embalagem e o seu controlo”. [30]

A preparação de medicamentos manipulados na FSC segue as normas de boas práticas estabelecidas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de julho, relativas a pessoal, instalações e equipamentos, matérias-primas, manipulação, materiais de embalagem, controlo de qualidade, rotulagem e documentação.

Durante o estágio tive a oportunidade de auxiliar a manipulação de um creme de Permetrina a 5 % (anexo II). A preparação seguiu uma técnica de manipulação já feita pela FSC. No final da preparação foram realizados os ensaios de controlo de qualidade exigidos, o acondicionamento e a rotulagem. O rótulo deve incluir nome do doente, fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico, número do lote atribuído pela farmácia, prazo de utilização, condições de conservação, instruções especiais, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do farmacêutico diretor técnico (anexo III). [30]

O cálculo do PVP dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina obedece à Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, sendo efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

De acordo com o Despacho n.º 18694/2010, de 12 de dezembro, podem ser objeto de comparticipação pelo SNS e pelo Instituto de Proteção e Assistência na Doença, I.P. (ADSE), os medicamentos manipulados, relativamente aos quais ocorre uma das seguintes condições:

- Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;

- Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria.

Os medicamentos que constam do anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 12 de dezembro, são comparticipados em 30 % do respetivo preço. [31]

9.2. Preparações extemporâneas

Determinados medicamentos em que, devido ao baixo nível de estabilidade das suas substâncias ativas ou excipientes, é necessário recorrer a **preparações extemporâneas** (medicamentos preparados no momento da dispensa). Estas preparações apresentam-se geralmente sob a forma de grânulos ou pó que originam soluções ou suspensões após reconstituição com água purificada.

Durante o meu estágio efetuei uma preparação do antibiótico de amoxicilina (Clamoxyl®) para uso pediátrico, cuja reconstituição seguiu as indicações do fornecedor. No ato da dispensa é importante referir ao utente para agitar a preparação antes da toma, o prazo de validade após reconstituição e forma de conservação.

10. Contabilidade e Gestão – Conferência do receituário e faturação

O valor dos medicamentos dispensados na farmácia que são comparticipados por um ou mais organismos, tem que ser reembolsado. Desta forma, é feita a verificação do receituário periodicamente para garantir que a farmácia recebe a comparticipação dos medicamentos. No ato da dispensa, as receitas manuais e materializadas são verificadas, validadas e arquivadas de acordo com o organismo responsável pela comparticipação. No fim do mês, o farmacêutico repete o processo de validação, de forma a minimizar erros.

O processamento do receituário é realizado através do *Sifarma*, que no ato da dispensa, atribui um lote e número sequencial a cada receita, consoante o organismo. Cada lote é composto por 30 receitas. No fim do mês, são impressos, carimbados e assinados os verbetes (resumo de todas as receitas que constituem o lote) e anexados às respetivas receitas. É também emitida a relação de resumo de lotes (resumo de todos os verbetes

do lote emitidos por uma determinada entidade) e a fatura mensal de medicamentos (valores totais faturados para os regimes de participação de cada uma das entidades).

As **receitas eletrónicas materializadas** com código de acesso e de opção entram no sistema pelo Lote 99 (receitas materializadas dispensadas com sucesso na validação) ou pelo lote 98 (receitas materializadas dispensadas sem sucesso na validação). As **receitas eletrónicas desmaterializadas** são enviadas automaticamente para o Centro de Conferências de Faturas da Maia (CCF), pelo lote 97 (receitas desmaterializadas dispensadas com sucesso na validação) ou 96 (receitas desmaterializadas dispensadas sem sucesso na validação).

O receituário correspondente ao SNS, é enviado para o CCF e o correspondente aos restantes organismos é enviado para a Associação Nacional das Farmácias (ANF) que posteriormente, reenvia à entidade correspondente. A ANF e o Estado enviam o reembolso das participações à farmácia. Caso se verifique um erro na validação das receitas, estas são devolvidas à farmácia, que por sua vez tem um prazo máximo de 60 dias para corrigir erros e reenviar as faturas. [32]

11. Considerações Finais

O estágio em farmácia comunitária, é uma forma de pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, o que me permitiu adquirir novas competências, tanto técnico-científicas, como de relacionamento interpessoal que são a base da minha futura vida profissional. Através do contacto direto com os utentes, está implícita a importância que um farmacêutico e a farmácia comunitária têm na vida de cada utente e nas suas necessidades.

Esta fase do meu percurso académico serviu para ganhar não só conhecimento como também confiança. O farmacêutico não tem só a função de dispensa de medicamentos, mas também age como promotor de saúde e bem-estar.

Quero agradecer ao Dr. Carlos Tavares, por me ter dado a oportunidade de estágio na sua farmácia e também à excelente equipa que sempre me acompanhou ao longo do processo. Terminei esta etapa a sentir-me mais preparada para a vida profissional que se aproxima.

Referências Bibliográficas

- [1] Ordem dos Farmacêuticos, “A Farmácia Comunitária.” <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/> (accessed Feb. 23, 2022).
- [2] Ordem dos Farmacêuticos, “Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos,” Boas Práticas Farmácia Comunitária, 2015.
- [3] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, O [regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Consolidada],” Diário da República n.º 168/2007, Série I 2007-08-31.
- [4] Conselho Nacional da Qualidade, “Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF),” Ordem dos Farm., vol. 3.ª edição, 2009.
- [5] Glintt, “SIFARMA.” <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx> (accessed Feb. 23, 2022).
- [6] INFARMED, “Projeto Via Verde do Medicamento,” Circ. Inf. N.º 019/CD/100.20.200, 2015.
- [7] Diário da República, “Decreto-Lei N.º 176 / 2006 [Regime jurídico dos medicamentos de uso humano],” Diário da República n.º 167 / 2006 , Série I 2006-08-30.
- [8] Ordem dos Farmacêuticos, “Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos,” Diário da República, 2ª série - N.º 244 - 20 dezembro 2021.
- [9] Portal RAM, “Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos.” <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (accessed Feb. 23, 2022).
- [10] VALORMED, “Quem Somos.” <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> (accessed Feb. 23, 2022).
- [11] VALORMED, “Cidadão e Comunidade.” <http://www.valormed.pt/paginas/12/cidadao-e-comunidade> (accessed Feb. 23, 2022).
- [12] VALORMED, “Processo.” <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo> (accessed Feb. 23, 2022).
- [13] INFARMED, “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde,” 2019.
- [14] INFARMED, “Registos de Psicotrópicos e Estupefacientes,” Circ. Inf. N.º 166/CD/100.20.200, 2015.

- [15] Ministério da Saúde, “Despacho n.º 17 690/2007, de 10 de agosto,” Diário da República, 2.ª série - N.º 154 - 10 Agosto 2007.
- [16] INFARMED, “Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa.”
https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci (accessed Feb. 23, 2022).
- [17] INFARMED, “Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de Setembro [Regras que disciplinam o mercado de produtos cosméticos e de higiene corporal],” Legis. Farm. Compil., 1998.
- [18] Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e Pescas, “Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro [Legislação Consolidada],” Diário da República n.º 219/2008, Série I 2008-11-11.
- [19] Parlamento Europeu e do Conselho, “Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho [Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial],” Diário da República N.º 118/2010, Série I 2010-06-21.
- [20] Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e Pescas, “Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho [Legislação Consolidada],” Diário da República N.º 147/2003, Série I-A 2003-06-28.
- [21] Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e Pescas, “Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro,” Diário da República, 1.ª série - N.º 209 - 28 Outubro 2009.
- [22] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho [Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios] Legislação Consolidada,” Diário da República n.º 115/2009, Série I 2009-06-17.
- [23] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 1429/2007, 2 de novembro de 2007 [Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias] Legislação Consolidada,” Diário da República N.º 211/2007, Série I 2007-11-02.
- [24] Direção-Geral da Saúde, “Hipertensão Arterial: definição e classificação,” Norma n.º 020/2011, 19 março 2013.
- [25] Direção-Geral da Saúde, “Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial,” Norma n.º 026/2011, 19 março 2013.
- [26] Direção-Geral da Saúde, “Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus,” Norma n.º 002/2011, 14 janeiro 2011.

- [27] INFARMED, “Deliberação n.º139/CD/2010,” Ministério da Saúde, 2010.
- [28] INFARMED, “COVID-19 - Operacionalização da utilização dos Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) - 2ª atualização,” Circ. Inf. conjunta N.º 001/CD/100.20.200, 12 fevereiro 2021.
- [29] INFARMED, “Lista de testes rápidos de antígeno (TRAg) de uso profissional disponíveis em Portugal.” <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/testes-rapidos-de-ag-sars-cov-2-de-uso-profissional> (accessed Feb. 23, 2022).
- [30] INFARMED, “Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho [Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar],” Legis. Farm. Compil., 2004.
- [31] Ministério da Saúde, “Despacho n.º 18694/2010,” 61028 Diário da República, 2.ª série - N.º 242 - 16 Dezembro 2010.
- [32] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho [Regula o procedimento de pagamento às farmácias da comparticipação do Estado no preço de venda ao público dos medicamentos] Legislação Consolidada,” Diário da República n.º 144/2015, Série I 2015-07-27.

Anexos

Anexo I- Cromatogramas e espectros de massa dos analitos alvo obtidos por Scan de padrões puros a 10 µg/mL

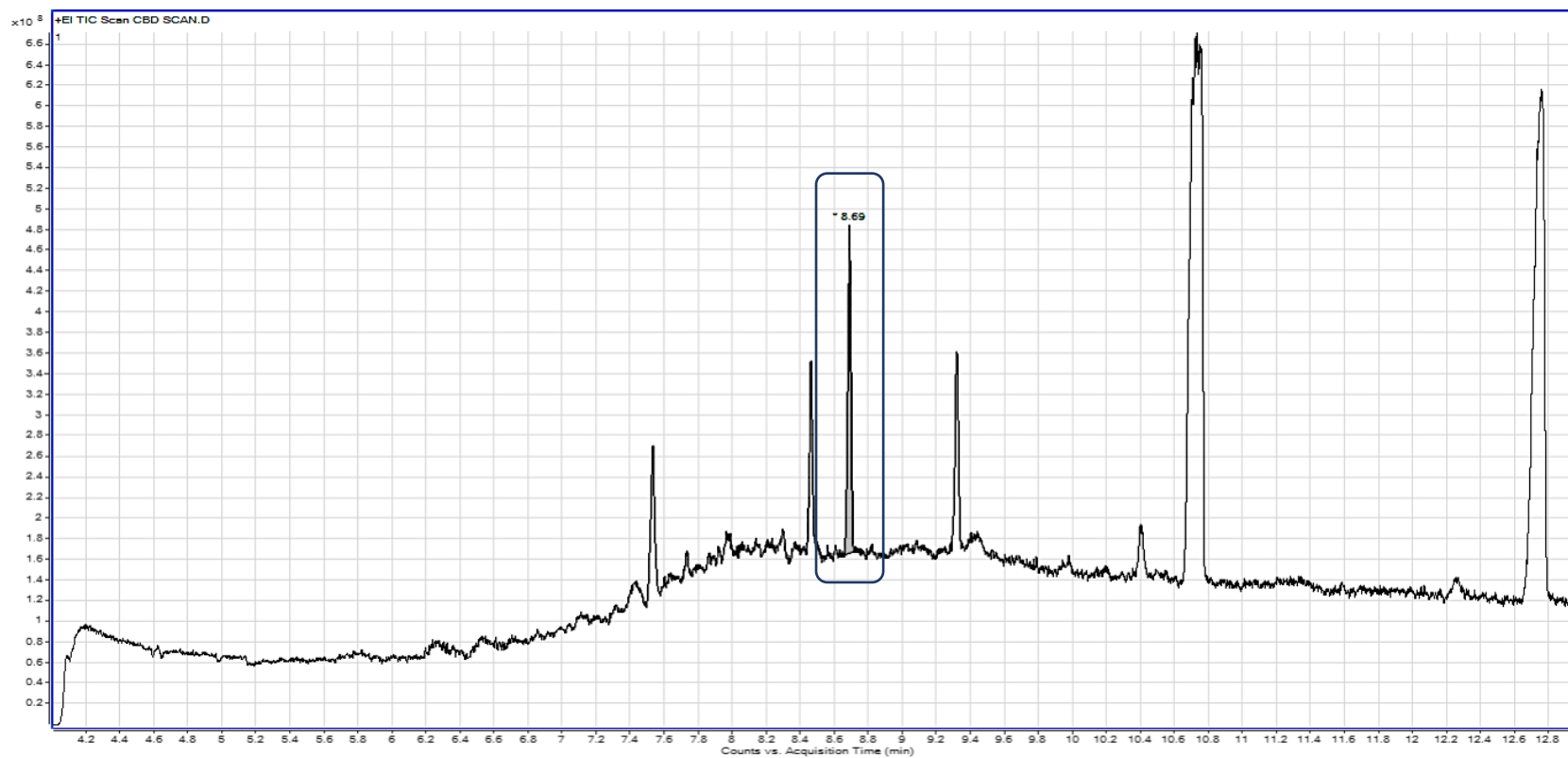


Figura 17 - Cromatograma em modo SCAN do CBD

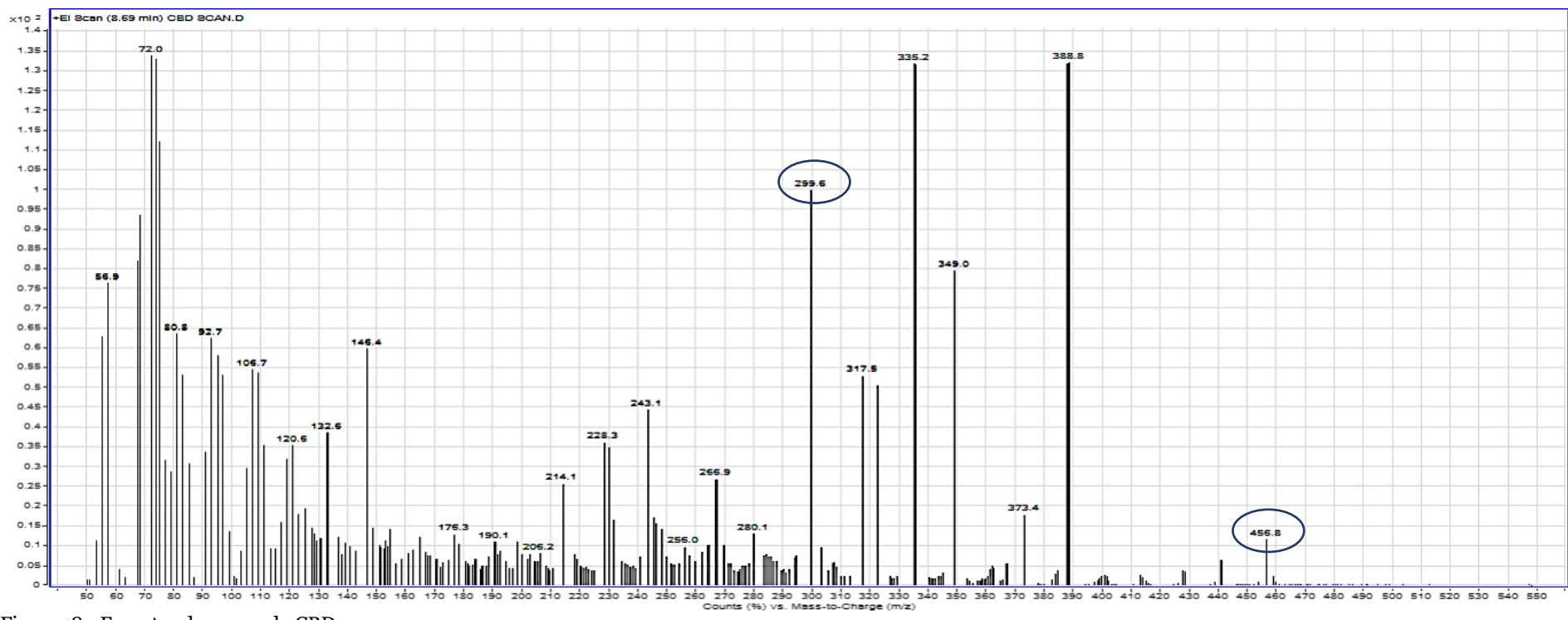


Figura 18 - Espectro de massa do CBD

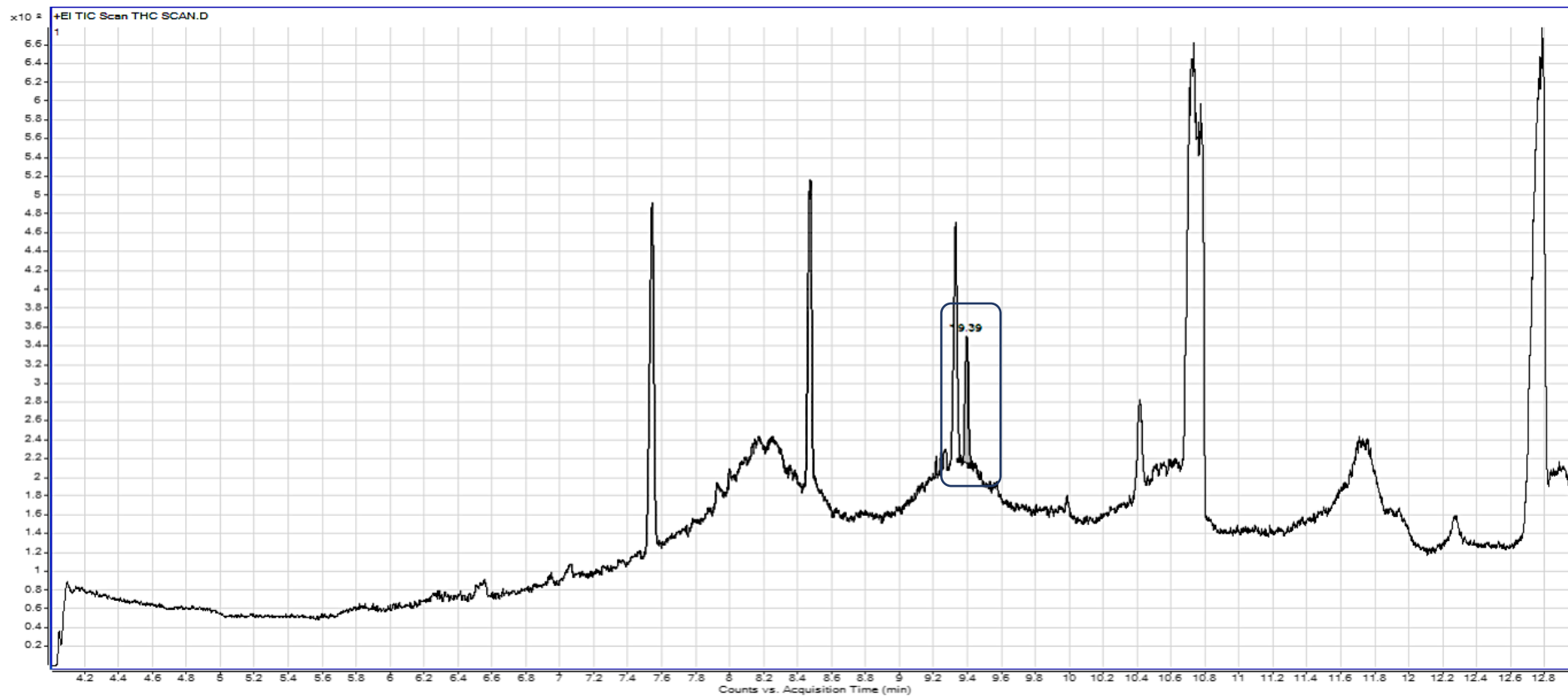


Figura 19 - Cromatograma em modo SCAN do THC

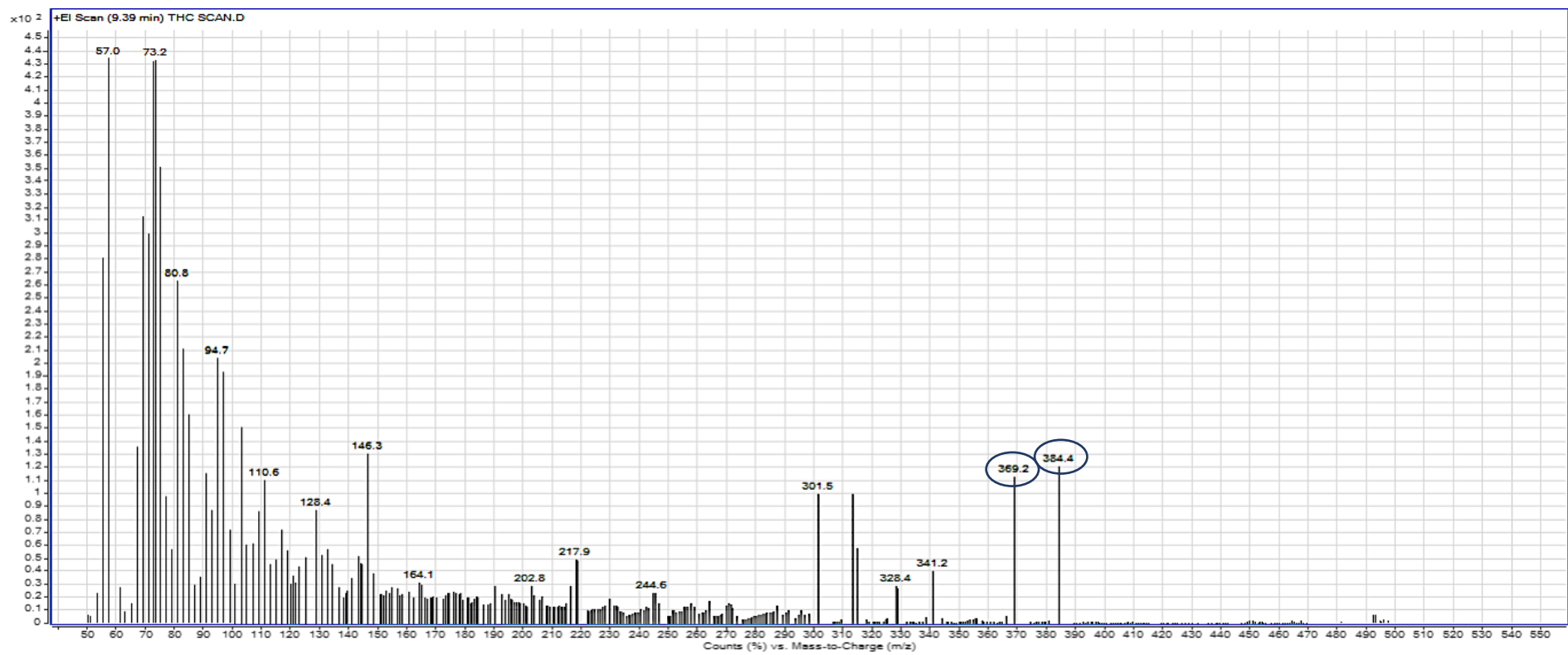


Figura 20 - Espectro de massa do THC

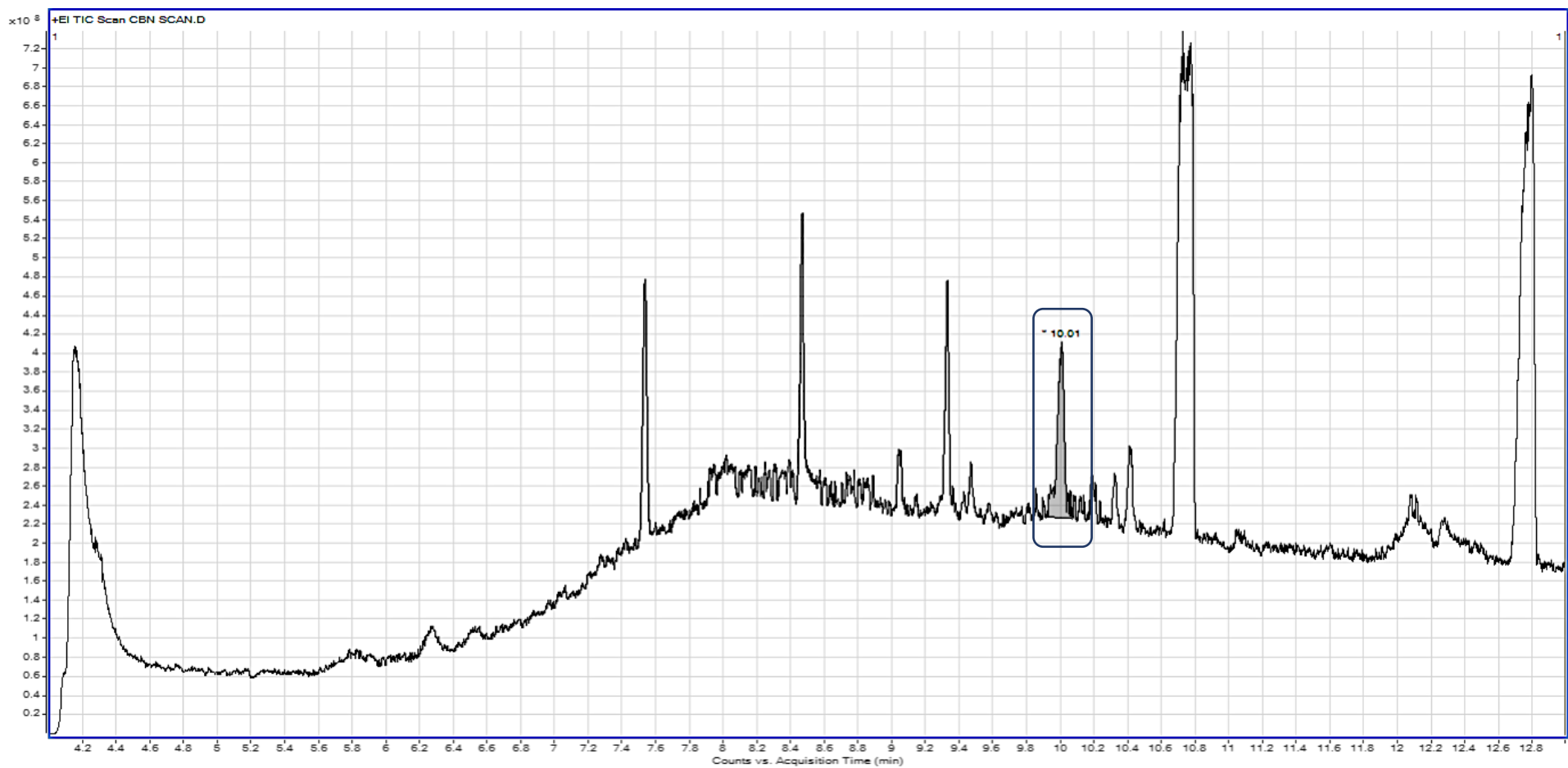


Figura 21 - Cromatograma em modo SCAN do CBN

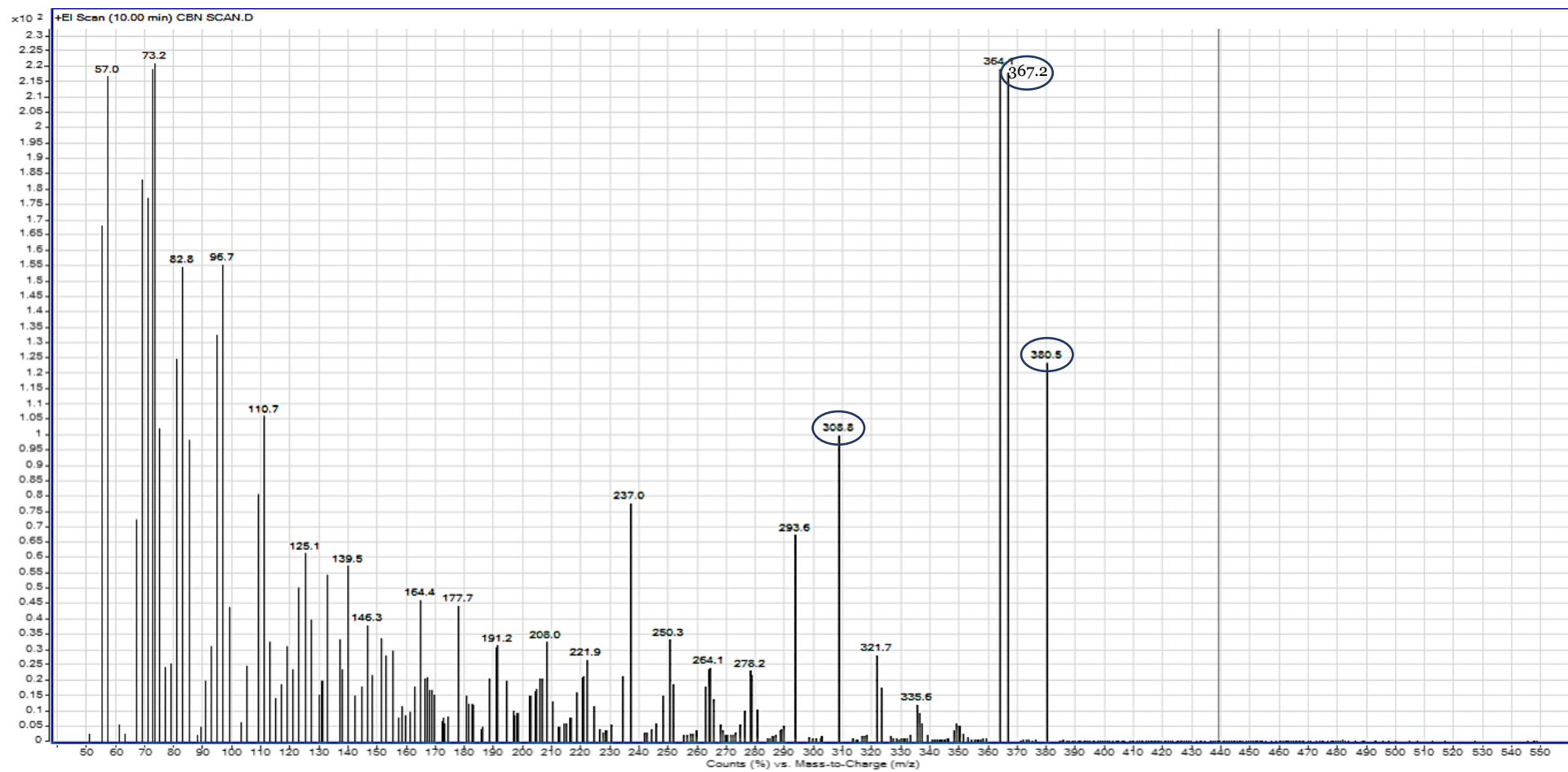


Figura 22 - Espectro de massa do CBN

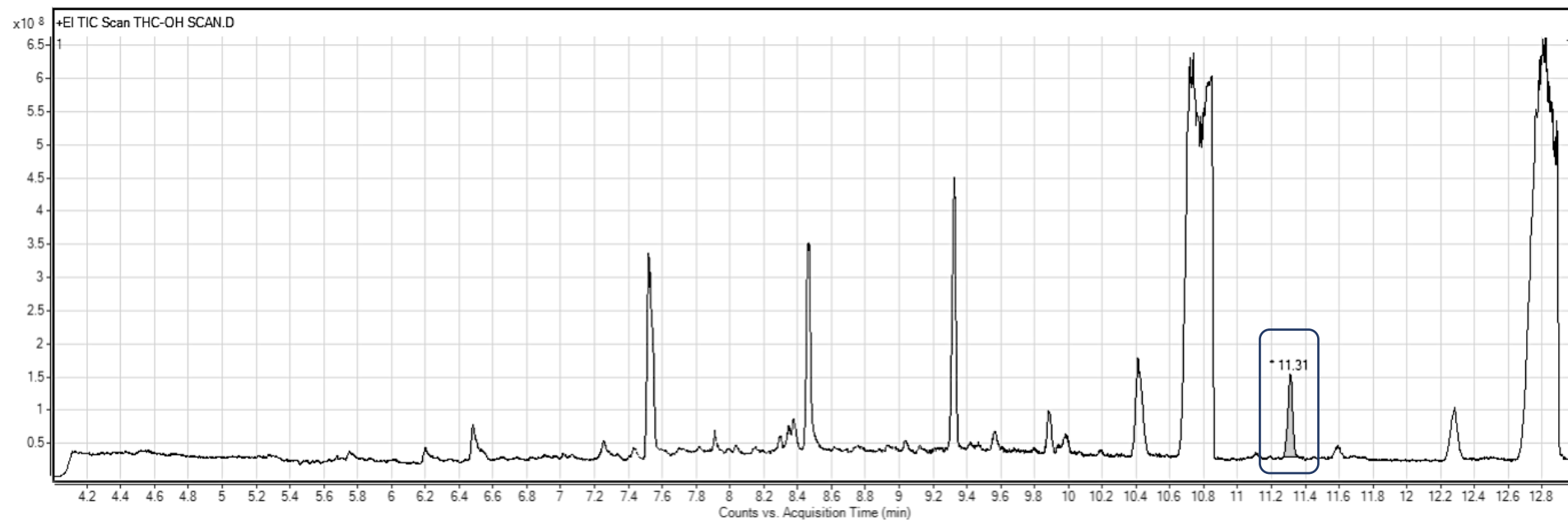


Figura 23 - Cromatograma em modo SCAN do THC-OH

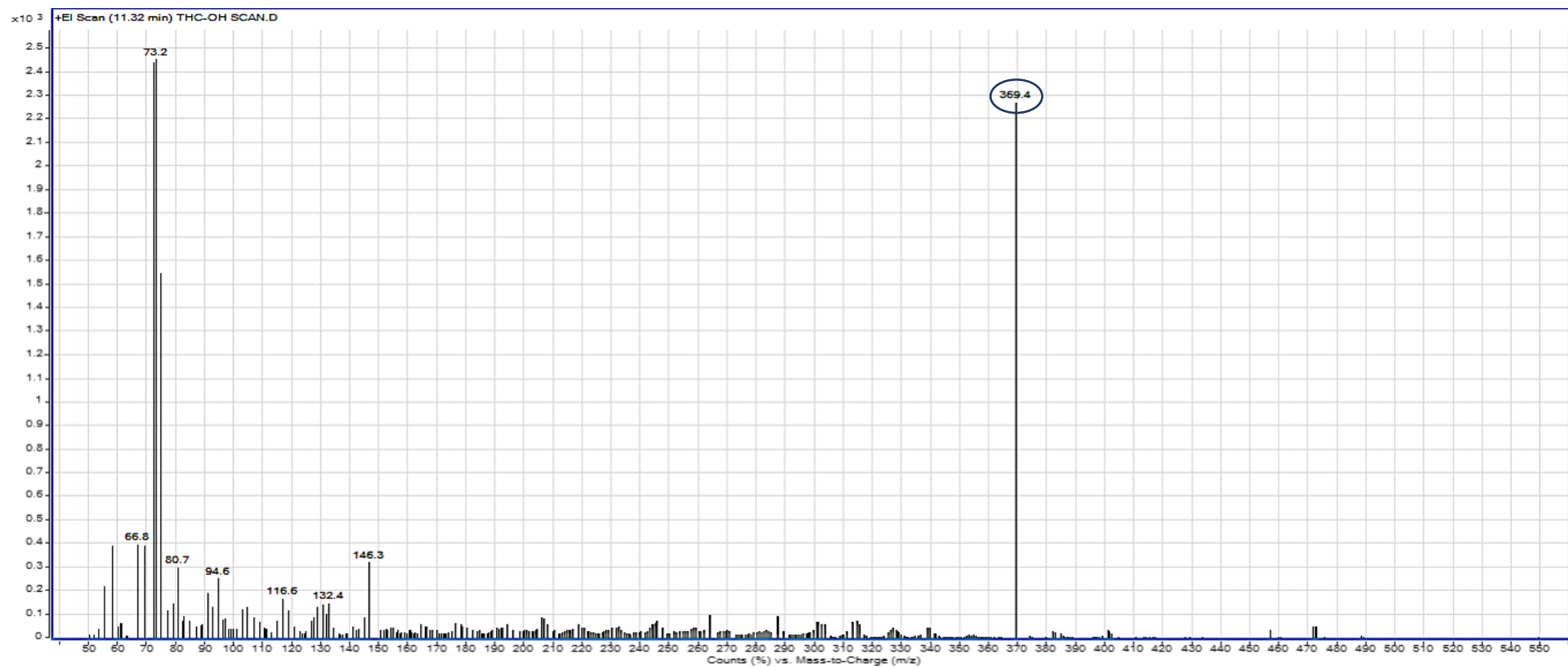


Figura 24 - Espectro de massa do THC-OH

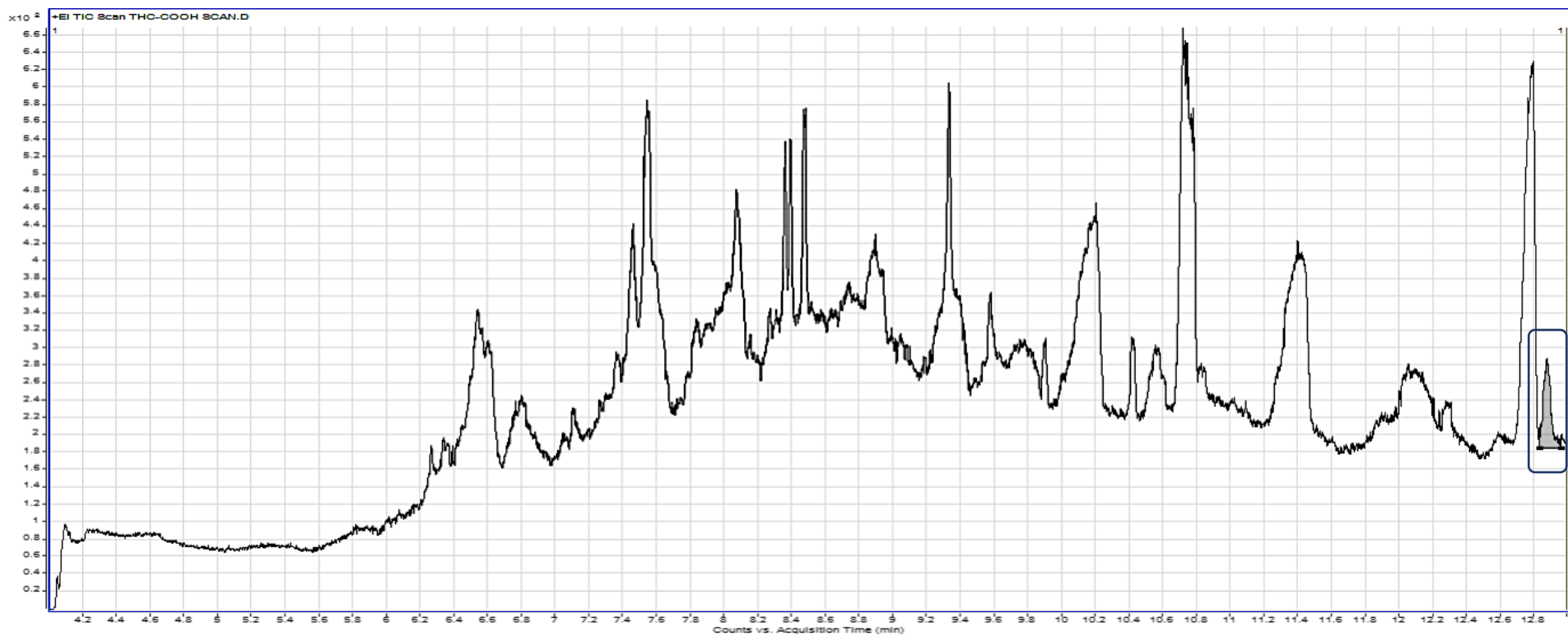


Figura 25 - Cromatograma em modo SCAN do THC-COOH

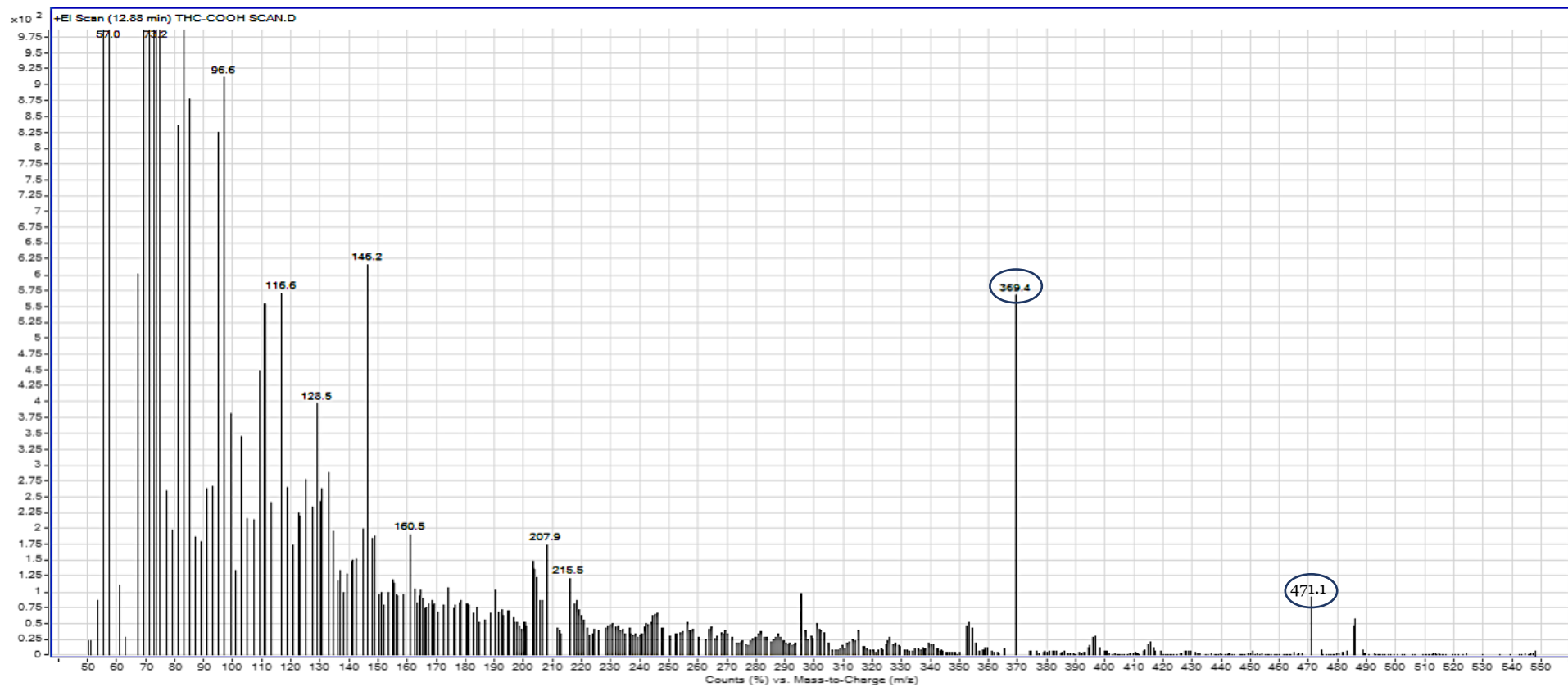


Figura 26 - Espectro de massa do THC-COOH

Anexo II - Ficha de preparação e cálculo do preço de venda do medicamento manipulado: Creme de Permetrina a 5%.



Medicamentos Manipulados

Medicamento: Creme de Permetrina a 5%

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 5 g (ml) de permetrina

Forma farmacêutica: Creme

Data de preparação: 2/11/2021

Número do lote: 04/21

Quantidade a preparar: 200g

Matérias-primas	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Permetrina	17573/10/7	Farma Quimica SA		5 g	10,55g	10,756	Inês R. 2/11/21	Inês R. 2.11.21
Glicerina	22040017	Alvita		5 g	10,9	10,269	Inês R. 2/11/21	Inês R. 2.11.21
B- sal Creme base	21439	Angelini Pharma PT.		90,9	180g	19,057	Inês R. 2/11/21	Inês R. 2.11.21
						160,256	Inês R. 2/11/21	Inês R. 2.11.21

Preparação

Rubrica do Operador

1. Elaborado de acordo com a técnica de manipulação	Inês R.
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

Embalagem

Tipo de embalagem: Unguatos

Capacidade do recipiente: 200/280 mL

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Unguatos		

Operador: Inês R.

IMP.10.1

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:
 Conserva na embalagem a temperatura ambiente (15 a 25°C) Operador: Inês R.

Prazo de utilização:
 De 21/11/2021 a 6/12/2021 (35 dias após preparação) Operador: Inês R.

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Características organolépticas Aspecto e cor	Homogêneo e cor do creme base	Conforme	Inês R.
Verificação da massa	20g ± 5%	200,348 conforme	Inês R.
PH	5 - 5,5	5 conforme	Inês R.

Aprovado Rejeitado

Supervisor: [Assinatura] 2/11/21

Nome, morada e telefone do doente

Nome: [Redacted]

Telefone: [Redacted]

Nome do prescriptor

[Redacted]

Anotações

5g permatina — 100g manipulado $x = 10g$ permatina
 x — 200g manipulado

como no boletim de análise tem 95% pureza

$$100\% \times 10g = 95\% \times x \Leftrightarrow \frac{1000}{95} = x \Leftrightarrow x = 10,53g \text{ permatina}$$

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (SIVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (SIVA)	quantidade unitária	preço			
peumetina	100g	20,90	1g	0,209	x 10,53	x 1,9	= 4,181
Crema gordo	200g/ml	10,74			x	x	= 10,74
glicerina	60 g/ml	1,07	1g/ml	0,0178	x 10	x 1,9	= 0,338
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							15,259

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:					
valor referente à quantidade base	forma farmacéutica	quantidade	F(€)	factor multiplicativo	valor
	Incorporação de substância activa em sistema já preparado industrialmente	até 100g	5,05	x 3	= 15,15
valor adicional		+ 100g	x 5,05	x 0,01	= 5,05
subtotal B					20,2

MATERIAL DE EMBALAGEM:				
materiais de embalagem	preço de aquisição (SIVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Unguento (200/280 mL)	1,44	x 1	x 1,2	= 1,73
		x	x 1,2	=
subtotal C				1,73

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:	
(A + B + C) x 1,3	48,35
+ IVA	2,90
D	51,25

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:			
dispositivo	preço unitário	quantidade	valor
E			=

PREÇO FINAL: D + E 51,256

Operador: Inês R. Supervisor: [assinatura]

Rubrica do Director Técnico Data
2/11/2022

