



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Novos Opioides Sintéticos - Análise e Aspetos
Toxicológicos**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Farmácia Hospitalar e Investigação**

Inês Pires Tabarra

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

Orientador: Professora Doutora María Eugenia Gallardo Alba
Co-orientador: Mestre Tiago Alexandre Pires Rosado

Covilhã, Junho de 2018

Agradecimentos

A presente dissertação representa o culminar de um período de 5 anos, recheados de emoções, gargalhadas, aventuras, entre vários momentos de aprendizagem, a todos os níveis. Durante este tempo, tive oportunidade de viver tudo o que a vida me proporcionou com a máxima intensidade. Pela conclusão desta etapa, deixo alguns agradecimentos, a quem considero ter sido imprescindível durante e no término deste percurso.

À minha querida mãe, pela presença e apoio incondicionais, pela paciência e dedicação ao longo destes 5 anos e durante toda a minha vida. Ao meu pai, a quem tantas vezes recorri em busca de auxílio e sem o qual este percurso não teria sido possível. Também à minha madrastra, pelo apoio prestado. Aos meus avós maternos, pelo carinho e total disponibilidade, sempre. Não posso deixar de agradecer aos meus queridos tios Arlindo e Helena, que foram, sem dúvida alguma, elementos essenciais neste caminho, que tornaram muito mais fácil, pela sua constante presença, disponibilidade e amabilidade.

Às grandes amigas que criei no meu percurso académico e que desejo profundamente que se mantenham ao longo da nossa vida, nomeadamente, ao Diogo Moura, à Raquel Vargas, à Rafaela Borges e ao Tiago Gonçalves, que além de um grande amigo, representa uma inspiração e motivação diária.

Ao meu querido grupo de amigos albicastrense, com quem partilho inúmeras e divertidas memórias e do qual destaco a Filipa Barros, a quem devo um especial agradecimento pela amizade incondicional que me oferece.

À minha orientadora, Professora Doutora María Eugenia Gallardo Alba, quero agradecer profundamente todo o auxílio, disponibilidade e orientação, assim como ao meu co-orientador, Mestre Tiago Alexandre Pires Rosado, pela dedicação e amabilidade demonstrada.

Quero, por fim, deixar um sincero agradecimento à Dr^a Sílvia Rodrigues e a toda a equipa da farmácia Ferrer, que marcaram, sem dúvida, o culminar deste percurso da melhor forma possível e demonstraram uma disponibilidade, dedicação e partilha de conhecimentos inesgotáveis.

Resumo

A presente dissertação de final de curso representa o culminar do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade da Beira Interior. No âmbito da unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei dois estágios referentes às componentes de farmácia comunitária e farmácia hospitalar, assim como, uma revisão bibliográfica no campo da Toxicologia.

O primeiro capítulo da dissertação em análise diz respeito à componente da revisão bibliográfica que se intitula de “Novos Opioides Sintéticos - Análise e Aspectos Toxicológicos”. As novas substâncias psicoativas são desenhadas para mimetizar os efeitos de grupos terapêuticos psicoativos, que geralmente são drogas de abuso. Novos opioides sintéticos são uma nova tendência neste contexto e representam uma ameaça alarmante para a saúde pública. Este trabalho tem como objetivo identificar e descrever os novos opioides sintéticos em termos de farmacologia, metabolismo, formas disponíveis, bem como seus efeitos tóxicos, destacando as técnicas analíticas disponíveis para sua deteção e quantificação em matrizes biológicas.

O segundo capítulo deste documento é referente ao estágio realizado em farmácia hospitalar, o qual decorreu na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Amato Lusitano. Nesta secção, apresenta-se uma descrição pormenorizada da área de atuação farmacêutica em contexto hospitalar, de acordo com a minha experiência, bem como os aspetos legais inerentes à prática em questão.

Numa última instância, este relatório aborda a componente de estágio em farmácia comunitária, a qual foi efetuada na farmácia Ferrer, em Castelo Branco. Neste último capítulo, encontra-se uma apresentação detalhada da realidade farmacêutica no referido campo, bem como a atual conjuntura ética, legal e financeira inerente à mesma.

Palavras-chave

Novos opioides sintéticos; toxicidade; técnicas laboratoriais; farmácia hospitalar; farmácia comunitária.

Abstract

The present dissertation represents the culmination of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences at the University of Beira Interior. Regarding the curricular unit Internship of the Integrated Masters Program in Pharmaceutical Sciences, two internships were performed on the areas of community pharmacy and hospital pharmacy, as well as a bibliographical review concerning toxicology science.

The first chapter of the dissertation under analysis concerns the bibliographic review component entitled "New Synthetic Opioids - Analysis and Toxicological Aspects". The new psychoactive drugs are designed to mimic the psychoactive therapeutic effects, which are often drugs of abuse. New synthetic opioids are a new trend in this context and pose an alarming threat to public health. This paper aims to identify and describe the new synthetic opioids in terms of pharmacology, metabolism, posology, available forms, as well as their toxic effects, highlighting the analytic techniques available for their detection and quantification in biologic matrices.

The second chapter of this document refers to the internship in hospital pharmacy, which was held at the Local Health Unit of Castelo Branco, at the Pharmaceutical Services of the Hospital Amato Lusitano. In this section, a detailed description of the area of pharmaceutical activity in hospital context is presented, according to my experience, as well as the legal aspects inherent to the practice in question.

The third chapter presents a report addressing the internship in the community pharmacy, which was developed in Ferrer pharmacy, in Castelo Branco. This last chapter is a detailed presentation of the pharmaceutical reality in the field, also regarding the ethical, financial and legal conjecture presented nowadays.

Keywords

New synthetic opioids; toxicity; laboratorial techniques; hospital pharmacy; community pharmacy.

Índice

Capítulo 1 - Novos Opioides Sintéticos - Análise e Aspetos Toxicológicos	1
1.1 Introdução	1
1.2 Método de Pesquisa	3
1.3 Fentanil e os seus análogos	3
1.3.1 Tetrahydrofuranilfentanil (THFF)	5
1.3.2 Furanilfentanil	6
1.3.3 Acetilfentanil	6
1.3.4 Ocfentanil	7
1.3.5 Butirfentanil	8
1.3.6 Ciclopropilfentanil	8
1.3.7 Metoxiacetilfentanil	9
1.3.8 Acrilfentanil	10
1.3.9 <i>para</i> -Fluoroisobutirfentanil	11
1.3.10 Carfentanil	12
1.3.11 4-ANPP	12
1.4 Outros opioides sintéticos	14
1.4.1 AH-7921	14
1.4.2 U- 47700	15
1.4.3 U-49900	16
1.4.4 U-50488	17
1.4.5 MT-45	17
1.4.6 W-18	19
1.5 Identificação toxicológica dos NOS	20
1.6 A eficácia da naloxona em intoxicações por NOS	37
1.7 Vacinação	37
1.8 Conclusões	38
Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar	41
2.1 Introdução e Enquadramento Genérico	41
2.1.1 Constituição e Distribuição Geográfica da ULSCB	41
2.1.2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares	42
2.2 Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos	44
2.2.1 Seleção e Aquisição de medicamentos	44
A seleção de medicamentos deve orientar-se pelo Formulário Hospitalar Nacional	44
2.2.2 Receção dos Produtos Farmacêuticos	46
2.3 Armazenamento de medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos	46
2.3.1 Armazenamento Especial	48
2.4 Distribuição de produtos farmacêuticos	48
2.4.1 Distribuição Tradicional de Medicamentos	48
2.4.2 Distribuição Tradicional de Medicamentos por com recurso a Armazéns Avançados	49
2.4.3 Distribuição por Reposição de Stocks nívelados	49
2.4.5 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)	50
2.4.6 Distribuição de Medicamentos a doentes em Ambulatório	52
2.4.7 Circuitos especiais de Distribuição	54
2.4.7.1 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos e Benzodiazepinas	54
2.4.7.2 Medicamentos Hemoderivados	55
2.4.7.3 Antibióticos de Reserva	56
2.4.7.4 Medicamentos Eritropoietinas	56
2.5 Produção de medicamentos	56
2.5.1 Medicamentos Citotóxicos	57
2.5.2 Medicamentos Biológicos	58
2.5.3 Medicamentos Manipulados	58
2.5.4 Nutrição Parentérica	58
2.5.5 Reembalagem de Medicamentos	59
2.6 Farmacovigilância	60
2.7 Participação do Farmacêutico nos Ensaios Clínicos	60

2.8 Farmacocinética Clínica	60
2.9 Acompanhamento na Visita Médica	61
2.10 Comissões técnicas.....	61
2.10.1 Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA).....	62
2.10.1.1 Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA)	62
2.10.3 Comissão de Farmácia e Terapêutica.....	63
2.10.4 Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas.....	63
2.10.5 Comissão de Ética para a saúde	63
2.11 Informação e Documentação.....	64
2.12 Conclusão	65
Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Comunitária.....	67
3.1 Introdução, Localização e Contextualização Histórica.....	67
3.2 Recursos Humanos	67
3.3 Organização Física.....	68
3.3.1 Secção de Dermocosmética	71
3.3.2 Secção de Nutrição	71
3.3.3 Espaço Animal	72
3.3.4 Secção de Ortopedia, Geriatria e Lesões Desportivas.....	73
3.4 Metodologia Kaizen.....	73
3.5 Ferramentas Informáticas.....	75
3.5.1 Videovigilância	75
3.6 Fontes de Informação e Documentação Científica	76
3.7 Submissão e Receção de Encomendas	76
3.7.1 Gestão de Benzodiazepinas e Psicotrópicos.....	77
3.8 Aprovisionamento e Armazenamento	78
3.8.1 Contagem de Benzodiazepinas	78
3.8.2 Controlo de Temperatura e Humidade.....	79
3.9 Visão Integrada do Receituário.....	79
3.9.1 Planos de Participação	80
3.9.2 Conferência do Receituário Dispensado	81
3.10 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	81
3.10.1 Revisão Teórica e Aconselhamento Farmacêutico.....	81
3.10.2 Atendimento ao Público.....	82
3.10.2.1 <i>G-Cash</i> - Método de Pagamento em Caixa Automática.....	84
3.10.2.2 Programa de Intervenção de Segurança na Dispensa e Toma dos Medicamentos	84
3.10.3 Particularidades Inerentes à Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos	86
3.11 Casos Particulares de Preparação e Dispensa de Medicação	87
3.11.1 Agregados Populacionais - Monforte da Beira e Malpica do Tejo	87
3.11.2 Associação de Apoio à Criança	88
3.11.3 Santa Casa da Misericórdia	88
3.11.4 Realização de Orçamentos e Dispensa de Medicação à Cáritas	88
3.11.5 Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.....	89
3.12 Preparação de Medicamentos.....	89
3.12.1 Medicamentos Manipulados.....	89
3.12.2 Preparações Extemporâneas	91
3.13 Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Ferrer.....	91
3.13.1 Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Físicos	91
3.13.2 Serviços Disponibilizados.....	92
3.14 Ações de Cariz Comunitário	94
3.14.1 Campanha “Dê troco a quem precisa” - Programa <i>Abem</i>	94
3.14.2 Quinta Caminhada Farmácia Ferrer	94
3.15 Programa VALORMED	95
3.16 Cartão de Pontos e Revista - Saúde.....	95
3.17 Procedimentos Administrativos de Gestão	96
3.17.1 Gestão de Devoluções	96
3.17.2 Gestão de Quebras	97
3.18 Contabilidade	97

3.19 Conclusão	98
4 Bibliografia	99
Anexos	108
Anexo 1.1 - <i>Novel Synthetic Opioids - Toxicological Aspects and Analysis</i>	109
Anexo 2.1 Módulo de Dose Unitária de Pediatria	153
Anexo 2.2. <i>Kardex</i> ®	154
Anexo 3.1 - Secção de Dermocosmética na farmácia Ferrer	155
Anexo 3.2 Secção de Nutrição <i>Viv-Sport</i> da farmácia Ferrer.....	156
Anexo 3.3 Secção de Nutrição <i>EasySlim</i> ® da farmácia Ferrer	157
Anexo 3.4 - Secção de Ortopedia.....	158
Anexo 3.5 - Secção de Ortopedia II	159
Anexo 3.6 - Gráfico resultante de medições com termohigrómetro no frigorífico na farmácia Ferrer.....	160
Anexo 3.7 - DOT (Dispositivo Organizador da Terapêutica)	161

Lista de Figuras

Figura 1.1. Fentanil.....	4
Figura 1.2. Tetrahidrofuranyl-fentanil (THFF).....	5
Figura 1.3. Furanilfentanil.....	5
Figura 1.4. Acetilfentanil.....	7
Figura 1.5. Ocfentanil.....	8
Figura 1.6. Butirfentanil.....	8
Figura 1.7. Ciclopropilfentanil.....	9
Figura 1.8. Metoxiacetilfentanil.....	10
Figura 1.9. Acrilfentanil.....	11
Figura 10. <i>para</i> -Fluoroisobutirfentanil.....	11
Figura 1.11. Carfentanil.....	12
Figura 1.12. 4-ANPP.....	13
Figura 1.13. AH-7921.....	15
Figura 1.14. U-47700.....	16
Figura 1.15. U-49900.....	17
Figura 1.16. U-50488.....	17
Figura 1.17. MT-45.....	18
Figura 1.18. W-18.....	19
Figura 2.1. Fluxograma da distribuição individual diária em dose unitária. (M) - médico/a; (F) - farmacêutico/a; (TDT) - técnico/a de diagnóstico e terapêutica; (AO) - assistente operacional; (E) - enfermeiro/a.....	49

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 Análogos do fentanil reportados ao EWA do UNODC, ainda não colocados sob controlo e fentanil e análogos controlados sob a Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes.....	13
Tabela 1.2 Tabela de <i>schedules</i> da DEA para Novos Opioides Sintéticos (2018).....	20
Tabela 1.3. Detalhes analíticos de métodos utilizados para a deteção de NOS em amostras biológicas.....	24

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ALT	Alanina transaminase
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
AST	Aspartato transaminase
AUE	Autorização de Utilização Excessional
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
DEA	<i>Drug Enforcement Administration</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Diária por Dose Unitária
DOT	Dispositivo Organizador da Terapêutica
EWA	<i>Early Warning Advisory</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
GC	Cromatografia Gasosa
GGL-PPCIRA	Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
HRAM	Espectrometria de massa com alta precisão de massa
INFARMED	Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde
LASA	<i>Look a like - Sound a like</i>
LC	Cromatografia Líquida
LC-HRMS	Cromatografia líquida - espectrometria de massa de alta resolução
LC-TOF-MS	LC acoplada a detetores de tempo de voo (do inglês- <i>time of flight-MS</i>)
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
LLE	Extração Líquido-líquido
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
MEPS	Microextração por seringa empacotada
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MRM	Monitorização de reações múltiplas
MS	Espectrometria de Massa
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MSRMR	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Restrita
NOS	Novos Opioides Sintéticos
NSP	Novas Substâncias Psicoativas
OEDT	Observatório Europeu das Drogas e Toxicodpendência

PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
PSBE	Produtos de Saúde e Bem-estar
PVP	Preço de Venda ao Público
RSP	Receita sem Papel
SIE	Serviço de Instalações e Equipamentos
SIM	Monitorização seletiva de iões
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPE	Extração da fase sólida
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UBI	Universidade da Beira Interior
ULS	Unidade Local de Saúde
UNDOC	Gabinete das Nações Unidas contra a Droga e o Crime

Capítulo 1 - Novos Opioides Sintéticos - Análise e Aspectos Toxicológicos

1.1 Introdução

A papoila do ópio (*Papaver somniferum*) é a planta através da qual pode ser obtido o ópio, na forma da sua resina. Os efeitos medicinais da papoila do ópio têm sido conhecidos desde os primeiros homens, e já em meados do século XIX, eram vendidas formulações farmacológicas com base nesta substância, embora o princípio ativo do ópio ainda não tivesse sido identificado. O isolamento da sua substância ativa, o alcaloide morfina, foi publicado pela primeira vez em 1805 pelo farmacêutico alemão Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1). Opioides são substâncias químicas capazes de se ligar a recetores opioides. Endogenamente, o corpo humano produz substâncias semelhantes aos opioides, que também são capazes de se ligar a estes recetores, nomeadamente as encefalinas. Quando um opioide se liga ao seu recetor, um mecanismo que envolve a inibição da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) é induzido pela ativação da proteína G acoplada a esses recetores, levando aos efeitos conhecidos e caracteristicamente opioides, nomeadamente: analgesia, miose, depressão respiratória, sedação, obstipação e uma significativa sensação de euforia (2).

Dada esta sensação de euforia e bem-estar, os indivíduos que utilizam regularmente os opioides tendem a utilizá-los em excesso. Posto isto, os opioides são um dos grupos terapêuticos cujas estruturas químicas têm sido ilegalmente modificadas, dando lugar aos novos opioides sintéticos (NOS).

Ao longo dos últimos anos, o número de novas drogas psicoativas emergentes tem aumentado. De acordo com o Gabinete das Nações Unidas contra a Droga e o Crime (UNODC), o termo Novas Substâncias Psicoativas (NSP) refere-se a substâncias de abuso, na sua forma pura ou numa preparação, que não foram controladas pela Convenção Única sobre Narcóticos de 1961 ou pela Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas, mas que representam uma ameaça à saúde pública. As NSP não são necessariamente recém-sintetizadas, mas o seu uso no mercado é recente. Estas drogas são frequentemente mencionadas como “*legal highs*”, “*herbal highs*”, sais de banho e químicos em investigação (3). Estão, frequentemente, presentes em formulações vendidas *online* como “produtos de limpeza para cachimbos de água”, “incenso místico”, “suplementos dietéticos”, “sais de banho”, “artigos de coleção” ou “fertilizantes para plantas”. Embora muitos destes produtos contenham o aviso “não adequado para consumo humano”, em muitos *websites*, é possível encontrar uma descrição da forma farmacêutica, da posologia, do método de administração, possíveis complicações e efeitos esperados, o que sugere o propósito para uso humano. O termo *psiconauta*, que se referia a indivíduos que usam enteógenos para explorar a sua mente, foi substituído pelo termo e-

psiconauta para enfatizar a importância da *internet* na aquisição de substâncias psicoativas, bem como as informações relacionadas com a sua utilização (4).

As motivações das pessoas para consumir as NSP foram estudadas com recurso a um questionário *online* no fórum internacional *bluelight.org*, que obteve 1551 relatos de consumo de NSP descritas por 619 participantes, entre Novembro de 2014 e Fevereiro de 2015 e concluiu que, na maioria, os indivíduos afirmam que consomem opioides sintéticos devido ao prazer e divertimento que estes lhes proporcionam, seguido pela necessidade de lidar com os desafios da vida e também devido ao caráter aditivo destas substâncias. Embora os participantes deste estudo fossem maioritariamente homens jovens, uma ampla faixa de idades até 75 anos de ambos os sexos (16% mulheres e 84% homens) foi identificada (5). Além disto, parece existir uma tendência crescente para os indivíduos que tomam medicação opioide, a substituírem pelos NOS (6).

De acordo com o Relatório Mundial sobre Drogas 2016 do UNODC, entre 2008 e 2015, um total de 644 de novas drogas psicoativas foram identificadas por 102 países e territórios. Em dezembro de 2015, a Europa continha o maior número de países e territórios que reportaram o surgimento de NSP. Em 2014, as apreensões de NSP atingiram as 34 toneladas, evidenciando uma tendência crescente no abuso destas substâncias. O primeiro grupo a ser alvo de notificação foi o dos canabinóides sintéticos, entre 2012 e 2014, seguido por catinonas sintéticas e outras substâncias, incluindo os opioides sintéticos, em 2015. Os NOS representaram 2% do total de NPS, até 2015 (7), enquanto que no final de 2016 já representavam 4% (8). No Relatório Europeu sobre Drogas 2018 do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT), é evidenciado que foram apreendidos quase 2 litros de opioides sintéticos em 2015, enquanto que no ano seguinte, em 2016, foram apreendidos cerca de 4,6 litros dos mesmos, demonstrando um perfil crescente. Segundo o mesmo documento foram detetados 38 novos opioides no mercado de droga da Europa desde 2009, incluindo 13 que foram notificados pela primeira vez em 2017. Destes NOS, 28 dizem respeito a derivados do fentanil, dos quais 10 foram notificados pela primeira vez em 2017 (8).

Dada a crescente consciencialização sobre o mercado de NSP, foi necessária uma resposta a nível legal. Como estas substâncias não foram documentadas nas Convenções de 1961 ou 1971, a situação legal delas dependia de cada país (3). A União Europeia publicou em 21 de Novembro de 2017 uma nova legislação relativa às NSP, que prevê um sistema de alerta rápido e mais forte, um regulamento que considera o intercâmbio de informações sobre as NSP, um procedimento de sistema de alerta rápido e de avaliação de risco para as mesmas (9) e uma diretiva que inclui novas substâncias psicoativas na definição de “droga”(10)(11). A nova legislação mantém o método das três etapas para lidar com as NSP - alerta precoce, avaliação de riscos e medidas de controlo - e espera fortalecer a resposta às em NSP emergentes (11).

As NSP emergentes são desenhadas para mimetizar os efeitos de grupos psicoativos, que muitas vezes são considerados drogas de abuso. Os NOS são uma nova tendência neste contexto e representam uma ameaça alarmante para a saúde pública. Neste grupo estão

incluídos análogos de alta potência do fentanil, tais como acetilfentanil, butirilfentanil, carfentil, alfentanil, alfa-metilfentanil, beta-hidroxitiofentanil, cis-3-metilfentanil, 4-cloroisobutirilfentanil, 4-fluorofentanil (ou *para*-fluorofentanil), 4-fluorobutirilfentanil (ou *para*-fluorobutirifentanil), 4-Fluoroisobutirilfentanil (ou *para*-fluorobutirilfentanil), 3-metilfentanil, remifentanil, sufentanil, trans-3-metilfentanil e furanilfentanil, bem como opioides não derivados do fentanil, como U-47700, AH-7921, U-49900, U-50488 e MT-45. Estas substâncias são sintetizadas em laboratórios asiáticos e comercializadas *via internet*, não apenas isoladamente, mas também como adulterantes em pacotes de heroína e como medicamentos opioides contrafeitos (12).

Apresenta-se, seguidamente, cada um destes NOS, descrevendo de forma pormenorizada a sua estrutura, formas de consumo e os aspectos legais e toxicológicos mais relevantes.

1.2 Método de Pesquisa

Esta revisão bibliográfica foi efetuada com recurso à base de dados *PubMed*, utilizando os seguintes termos: “*novel synthetic opioid*”, “*new synthetic opioid*”, “*novel psychoactive substance*” and “*new psychoactive substance*” combinados entre si com operadores Booleanos, assim como, o nome de cada opióide sintético descrito nesta dissertação combinado com o termo “*synthetic opioid*”. A pesquisa que suportou esta revisão bibliográfica teve lugar no período compreendido entre o mês de Dezembro de 2017 e o mês de Junho de 2018.

1.3 Fentanil e os seus análogos

O fentanil (N-fenil-N- [1- (2-feniletil) piperidin-4-il] propanamida) (Figura 1.1) foi sintetizado pela primeira vez na Bélgica, em dezembro de 1960, pelo Dr. Paul Janssen e pela Companhia Janssen de Beerse. Posteriormente, alguns derivados foram sintetizados (os chamados Fentanils), como o sufentanil, o alfentanil e o remifentanil aprovados para uso farmacêutico em humanos, e o carfentanil e o tiofentanil aprovados para animais selvagens (13). A maioria dos análogos ilícitos de fentanil são geralmente fabricados na China e exportados para o resto do mundo (14). O fentanil foi colocado sob controlo internacional como substância de *Schedule I* em 1964, sob a Convenção Única sobre Narcóticos de 1953, e os análogos referidos também foram posteriormente incluídos (15). Atualmente, o fentanil é considerado uma substância de *Schedule II* (16).

Devido à alta potência destes análogos, as *overdoses* ocorrem frequentemente com doses baixas. Este facto torna os análogos do fentanil dificilmente detetáveis em análises toxicológicas de rotina (17).

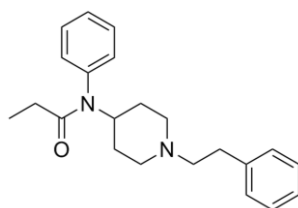


Figura 1.1. Fentanil

O fentanil é um opioide de alta potência, que é amplamente utilizado como anestésico, sedativo e analgésico, com cerca de 100 vezes a potência da morfina e 40 vezes a potência da heroína. Tais substâncias geralmente produzem alta dependência entre os consumidores e são suscetíveis a abusos. Verificou-se que o risco de *overdose* com uma injeção de fentanil foi duas vezes superior do que com a heroína, e oito vezes maior do que outros opióides prescritos (15,18). Analgesia significativa pode ocorrer perante concentrações plasmáticas de fentanil de 0,2 a 1,2 ng/mL em utentes *sob* tratamento com opioides e frequentemente em concentrações apenas ligeiramente superiores em alguns utentes tolerantes a opioides, ou muito mais altas em alguns utentes com tolerância mais acentuada. O fentanil sofre metabolização através do sistema enzimático do citocromo P450 humano, concretamente, através da CYP3A4. Assim sendo, quando o fentanil é co-administrado com substâncias que afetam ou que são metabolizadas por essa isoenzima, podem ocorrer potenciais interações medicamentosas (13). O remifentanil é o único membro dos fentanils que é, aparentemente, 95% metabolizado no sangue e nos tecidos por enzimas não pertencentes ao citocroma P450 (19).

Doses comuns de fentanil são 25-50 µg/h para sistemas transdérmicos e 25-50 µg para administração intranasal (20). O fentanil e seus análogos ilícitos são produzidos nas chamadas “fábricas de comprimidos”, onde não são submetidos a qualquer tipo de controlo de qualidade, sendo muitas vezes objeto de erros de cálculo e medição. Como esperado, essas preparações podem ser fatais, especialmente com os novos análogos do fentanil, cujas propriedades ou potência não são bem conhecidas. Os efeitos tóxicos do fentanil podem tornar-se evidentes quando o seu uso é indevido, como no caso do aumento da dose administrada, ou a utilização de uma via de administração diferente da que se destina a forma farmacêutica (por exemplo: por extração do medicamento de um sistema transdérmico para uma forma líquida para preparar uma injeção ou *spray* nasal, inalando o fentanil volatilizado; ou por colocação de um adesivo transdérmico nas membranas mucosas orais) (15). O fentanil e seus análogos foram vendidos na Europa como *sprays* nasais e líquidos injetáveis prontos para uso na forma de *vaping*, tornando o seu uso mais fácil e socialmente aceitável (21).

Os análogos do fentanil são normalmente obtidos por modificação ou substituição da cadeia propionil do fentanil (acetilfentanil, acrilfentanil, butirilfentanil, isobutirilfentanil, furanilfentanil, ocfentanil) ou substituição da porção etilfenil (isofentanil, β-hidroxi-tiofentanil) (22).

1.3.1 Tetrahydrofuranilfentanil (THFF)

O tetrahydrofuranilfentanil (THFF), também conhecido como tetrahydrofurano fentanil ou N-fenil-N-[1-(2-feniletil) piperidin-4-il] tetrahydrofurano-2-carboxamida é um derivado do fentanil e pertence à classe das 4-anilidopiperidinas, assim como o fentanil e os restantes análogos (23), e também é um agonista dos recetores opioides μ (24). O THFF (Figura 1.2) tem uma estrutura química muito semelhante ao furanilfentanil (Figura 1.3), mas, no caso do THFF, o anel do furano é saturado (23).

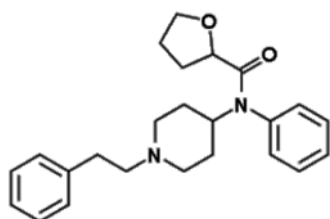


Figura 1.2. Tetrahydrofuranilfentanil (THFF)

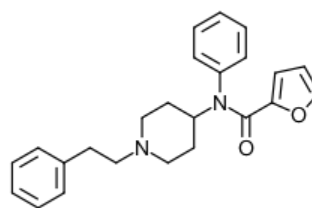


Figura 1.3. Furanilfentanil

O THFF é um dos análogos do fentanil reportados ao *UNODC Early Warning Advisory (EWA)* entre 2012 e 2016, na Europa (15). As informações relacionadas com este análogo do fentanil parecem estar confinadas a relatos da Suécia, sendo que existem 14 casos reportados de fatalidades relacionadas com o consumo de THFF, entre 2016 e 2017. A redução da consciência, depressão respiratória e miose foram alguns dos sintomas associados às fatalidades. O THFF foi apreendido na forma de líquido, na forma de pó e comprimidos em forma de disco [19, 16]. Quando ocorreu sobredosagem, os sinais foram consistentes com uma *overdose* de opioides, uma vez que os indivíduos apresentaram edema e congestão pulmonar, bem como edema cerebral leve (23).

Foram identificados sete metabolitos do THFF, nomeadamente o 4-ANPP (um precursor conhecido e intermediário na síntese do fentanil e dos seus análogos), o OH-4-ANPP (que resultou da hidroxilação deste último), o THF-norfentanil (THFF N- desalquilação), sendo que para além destes três, a hidroxilação de THFF resultou na identificação de dois outros metabolitos e dois metabolitos *minor* do THFF (um resultante de di-hidroxilação e o outro de hidrólise interna). O THF-norfentanil foi considerado um biomarcador único para a ingestão de THFF (23).

1.3.2 Furanilfentanil

O furanilfentanil (N- (1- (2-feniletil) -4-piperidinil) -N-fenilfuran-2-carboxamida) (Figura 1.3) foi sintetizado e patenteado em 1986, mas só marcou a sua presença no mercado ilícito em 2015 (25). Este NOS foi reportado na Ásia, Europa e América do Norte (15). As doses comuns de furanilfentanil para administração oral incluem 0,5 a 0,9 mg e para insuflação incluem 0,4 a 0,8 mg (20).

Embora a maioria dos análogos do fentanil sejam principalmente metabolizados por N-desalquilação, o principal metabolito do furanilfentanil sofre hidrólise da amida para produzir uma porção fenetilpiperidina intacta. Esta particularidade é devida à estrutura química do furanilfentanil (26,27), designadamente, o furano heterocíclico aromático, que sofre reações de bioativação características (como epoxidação e a cisão do anel). O furanilfentanil possui 14 metabolitos, obtidos por N-desalquilação, hidroxilação, hidrólise da amida seguida de hidroxilação com glucuronidação ou sulfatação, formação de dihidrodiol seguida de hidroxilação ou N-desalquilação, N-desalquilação oxidativa e redução do grupo ceto e abertura do anel furanílico e carboxilação (22).

Relatos de intoxicação com o furanilfentanil geralmente descrevem edema cerebral e edema pulmonar na autópsia (28).

1.3.3 Acetilfentanil

Acetilfentanil (N- (1-fenetilpiperidin-4-il) -N- fenilacetamida) (Figura 1.4) é um NOS, um análogo do fentanil com uma substituição da porção N-propionil por uma porção acetil (25). Foi relatado pela primeira vez ao EWA do UNODC em 2013, na Ásia, Europa e América do Norte e foi colocado sob controlo internacional em 2016 (15). Este análogo do fentanil tem algumas semelhanças com a heroína, nomeadamente, a cor, a consistência e a atividade farmacológica. Apresenta maior atividade nos recetores μ do que a morfina (cerca de 15 vezes) e heroína (5 vezes) e 3 vezes menor do que o fentanil e outros análogos [24, 25]. O acetilfentanil já foi vendido na forma de pó e declarado como resina fenólica de tinta acrílica, como comprimidos Xanax[®] contrafeitos, como comprimidos erroneamente rotulados e como “sais de banho” (15). Outros relatos incluem o uso de cigarros eletrónicos de propilenoglicol preenchidos com acetilfentanil, rotulados como “ópio sintético”, bem como, a sua mistura com bebidas alcoólicas. “China town” e “Heroína Sintética” são alguns dos nomes de rua utilizados para identificar o acetilfentanil (29). Muitas vezes, é administrado por via intravenosa, parecendo estar mais propenso a causar morte quando consumido através desta via de administração (31). Doses orais comuns para administração de acetilfentanil incluem 3-5 mg (20).

A descrição dos sintomas de casos reportados inclui fraca capacidade de resposta, estado mental alterado, seguido de depressão respiratória, pupilas puntiformes, hipoxemia e uma pontuação de 6 na Escala de Coma de *Glasgow*. O acetilfentanil parece ter, também, os

mesmos efeitos associados a outros opioides, como a analgesia, euforia, miose e depressão respiratória potencialmente fatal (29).

O acetilfentanil origina 32 metabolitos obtidos através de N-desalquilação, seguida por hidroxilação, mono-hidroxilação preferencialmente na ligação etil, seguida por glucuronidação ou sulfatação, di-hidroxilação seguida por glucuronidação ou sulfatação, mono-hidroxilação e carbonilação, formação de di-hidrodiol, di-hidroxilação com metilação no anel fenílico seguido por glucuronidação ou sulfatação, bem como hidrólise da amida seguida por hidroxilação. O principal metabolito parece ser o nor-acetilfentanil, que é gerado por N-desalquilação no azoto da piperidina, resultando numa perda do radical fenetil (22).

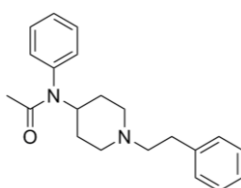


Figura 1.4. Acetilfentanil

1.3.4 Ocfentanil

O ocfentanil (N- (2-fluorofenil) -2-metoxi-N- [1- (2- feniletil) piperidin-4-il] acetamida), também conhecido como A-3217 (Figura 1.5), é um análogo do fentanil reportado ao EWA do UNODC em 2013, na Europa (15). Tem uma estrutura semelhante ao fentanil com a adição de um grupo metoxi em vez de um grupo metilo na função acetamida e de um átomo de flúor no anel benzénico (32).

O ocfentanil produz efeitos de analgesia e depressão respiratória dose-dependentes e 3 µg/Kg de ocfentanil parecem produzir o mesmo nível de analgesia que 5 µg/Kg de fentanil, em humanos (32). A potência do ocfentanil como analgésico é 2,5 vezes maior do que o fentanil e cerca de 200 vezes maior que a morfina (33). Os consumidores referem que o ocfentanil tem menos capacidade de produzir euforia quando comparado a outros opioides, o que é um fator de descontentamento (34). Os relatos de consumo deste derivado incluem as seguintes formas de administração: inalada, fumada e injectada [27, 29].

No que diz respeito à biotransformação, o ocfentanil sofre O-desmetilação seguida de hidroxilação, O-desmetilação seguida por glucuronidação, hidroxilação e O-desmetilação. O principal metabolito do ocfentanil parece ser o O-desmetil ocfentanil (32).

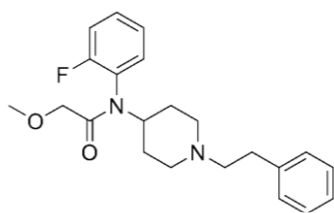


Figura 1.5. Ocfentanil

1.3.5 Butirfentanil

Butirfentanil (N- [1- (2-fenetil) -4-piperidinil] -N- fenilbutiramida) (Figura 1.6) é um potente análogo do fentanil de curta ação que foi reportado ao EWA do UNODC em 2015, na Ásia, Europa e a América do Norte (15). A sua estrutura química difere da do fentanil apenas por 1 grupo metilo (35).

Um relato de sobredosagem com butirfentanil descreve sintomatologia como hemoptise, lesão pulmonar aguda (LPA), insuficiência respiratória hipóxica e hemorragia alveolar difusa. Edema pulmonar e LPA são comumente descritos em casos de sobredosagem de opioides, mas a hemorragia alveolar difusa é muito menos comum (35). Quando combinado com acetilfentanil, mesmo com doses relativamente baixas deste último, a intoxicação resultou em morte, provavelmente devido à dupla ação da depressão do SNC, o que aumenta o risco de hipoventilação e/ou depressão respiratória fatal após abuso (36). Estudos realizados em animais sugerem que o butirfentanil é 7 vezes mais potente do que a morfina, porém, possui apenas 0,13 da potência do fentanil. O butirfentanil pode ser inalado, sendo, por vezes, vendido como o que os consumidores acreditavam ser acetilfentanil (35,37).

Em relação ao seu metabolismo, o carboxi e o hidroxibutirfentanil foram identificados como os metabolitos mais abundantes. O butirfentanil parece sofrer redistribuição *postmortem* e as concentrações nos casos de intoxicação fatal devem ser interpretadas cuidadosamente (37).

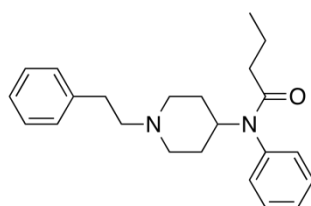


Figura 1.6. Butirfentanil

1.3.6 Ciclopropilfentanil

Ciclopropilfentanil (N-fenil-N- [1- (2- feniletil) piperidin-4-il] ciclopropanocarboxamida) (Figura 1.7) difere do fentanil por substituição do grupo propionamida do fentanil por um grupo ciclopropanocarboxamida. Este NOS também é estruturalmente relacionado com o butirfentanil (38).

Os nomes de mercado do ciclopropilfentanil incluem “ciclopropil” (Bélgica), “heroína sintética” (Bélgica), «4-me-MAF» (Suécia) e «MAF» (Polónia). Foi detetado na forma de pó e, em menor escala, em forma de líquido ou comprimidos. Uma grande quantidade de pó que

continha ciclopropilfentanil foi apreendida em 26 casos relatados na Europa, nomeadamente na Letónia (18 casos), Polónia (2 casos), Suécia (4 casos) e no Reino Unido (2 casos). Os pós apreendidos foram reportados como tendo cor branca ou esbranquiçada (38).

É espectável que o ciclopropilfentanil tenha efeitos semelhantes aos opioides, nomeadamente, no que concerne a depressão do SNC. O risco de depressão respiratória grave pode ser maior devido à dificuldade em diluir a substância, falta de experiência com os seus efeitos e dosagem, uso de outros depressores do SNC ao mesmo tempo (como outros opioides, benzodiazepínicos, gabapentanóides e álcool), falta de tolerância aos opioides e uso da substância aquando isolado(a) (como em casa), o que torna o pedido de auxílio mais difícil em caso de sobredosagem. Este NOS não possui utilização médica humana ou veterinária reconhecida (38).

A *Drug Enforcement Administration* (DEA) classificou, temporariamente, o ciclopropilfentanil como *Schedule I*, com vigência a partir de 4 de janeiro de 2018 até 4 de janeiro de 2020 (16).

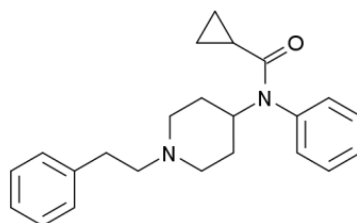


Figura 1.7. Ciclopropilfentanil

1.3.7 Metoxiacetilfentanil

O metoxiacetilfentanil (2-metoxi-N-fenil-N- [1- (2- feniletil) piperidin-4-il] acetamida) (Figura 1.8) difere do fentanil devido à substituição do grupo propionamida por um grupo 2-metoxiacetamida. Este análogo também está estruturalmente relacionado ao ofentanil (39). Este NOS foi reportado ao EWA do UNODC entre 2012 e 2016, na Europa (15).

Os nomes de mercado para o metoxiacetilfentanilo incluem "MAF" (Bélgica), "metoxi" (Bélgica) e "heroína sintética" (Bélgica). Foi identificado sob a forma de pós, líquidos e, em menor grau, de comprimidos (39).

Segundo o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, foram comunicados 33 casos de apreensão por 7 Estados-Membros: Bélgica (1 caso), Dinamarca (1 caso), Hungria (1 caso), Letónia (7 casos), Suécia (20 casos), Eslovénia (1 caso), Reino Unido (1 caso) e Noruega (1 caso) (39).

De forma semelhante a outros analgésicos opioides, o risco mais sério para a saúde relacionado com o consumo de metoxiacetilfentanil é a depressão respiratória, sendo que em caso de sobredosagem pode originar apneia, paragem respiratória e morte. Este NOS não possui um uso clínico humano ou veterinário reconhecido (39).

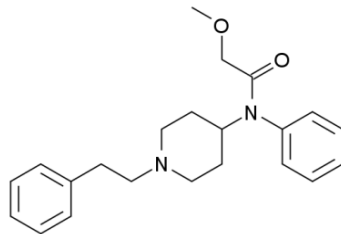


Figura1. 8. Metoxiacetilfentanil

1.3.8 Acrilfentanil

O acrilfentanil (N-fenil-N- [1- (2- fenetil) piperidin-4-il] prop-2-enamida) (Figura 1.9), também conhecido como acriloilfentanil, é um análogo do fentanil reportado ao EWA do UNODC em 2016, na Ásia e na Europa (15,40).

No que concerne às suas propriedades analgésicas, foi reportado ser 160 vezes mais potente que a morfina e possuir maior afinidade para o recetor μ do que o fentanil. Este análogo parece ter uma maior capacidade de induzir analgesia de longa duração quando comparado ao fentanil ou à morfina (41).

O acrilfentanil tem sido administrado na forma de *spray* nasal, contendo apenas acrilfentanil ou misturado com outras substâncias; na forma de comprimidos, que podem ser esmagados e inalados, além da forma convencional de administração; por injeção intravenosa; e na forma de cápsulas (41). Doses comuns para insuflação com acrilfentanil variam entre 12,5 e 25 μg (20).

Casos de intoxicação com acrilfentanil resultaram nos sintomas clássicos de intoxicação por opioides (depressão respiratória, paragem respiratória, perda parcial ou total da consciência e miose) (41).

O metabolismo do acrilfentanil foi estudado e descrito, sugerindo que este seja sujeito a N-desalquilação no azoto da piperidina, produzindo um nor-metabolito *major*. Os metabolitos mono-hidroxilados são hidroxilados na ligação etílica, no anel N-fenilo, na porção acrílica, ou no anel da piperidina. Um dos dois metabolitos resultantes de di-hidroxilação sofre esta reação no anel N-fenilo ou na porção acrílica, enquanto que o outro é hidroxilado no ligando etil e no grupo fenilo adjacente. Foram detetados dois metabolitos di-hidrodiol, um contendo os dois grupos hidroxilo no anel etilfenilo e o outro no anel N-fenilo. Ambos os metabolitos di-hidroxilados/metilados continham o grupo hidroxilo/metoxi no anel fenilo da porção fenetilo. Também foi identificado um metabolito desacrilado, que é gerado por hidrólise da amida e

caracterizado pela porção fenetilpiperidina intacta. Três metabolitos glucurônicos também foram identificados em amostras de urina não hidrolisada (22).

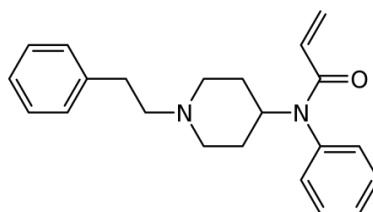


Figura 1.9. Acrifentanil

1.3.9 *para*-Fluoroisobutirfentanil

O *para*-fluoroisobutirfentanil (N- (4-fluorofenil) -N- [1- (2- feniletil) piperidin-4-il] butanamida; 4-FBF) (Figura 1.10) é um análogo do fentanil que foi reportado ao EWA d UNODC em 2016, na América do Norte (15).

Em relação ao seu metabolismo, um estudo descreveu 17 metabolitos. Os metabolitos foram gerados por N-desalquilação, hidroxilação (seis metabolitos), seguida de glucuronidação, di-hidroxilação, formação de di-hidrodiol, di-hidroxilação com metilação (dois metabolitos) seguida de glucuronidação, hidrólise da amida, N-desalquilação oxidativa e posterior redução do grupo ceto, carboxilação e carbonilação. Nove metabolitos foram observados nos hepatócitos, dos quais o nor-metabolito foi considerado o metabolito *major* na amostra de 5h, seguido pelos metabolitos mono-hidroxilados. Na urina hidrolisada, 11 metabolitos foram detetados. Na urina não hidrolisada, dois glucuronídeos adicionais foram detetados, sendo completamente clivados por hidrólise (22).

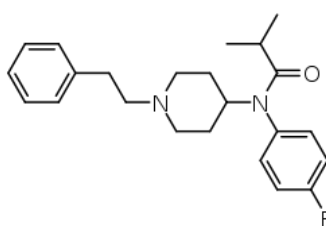


Figura 1.10. *para*-Fluoroisobutirfentanil

1.3.10 Carfentanil

O carfentanil (metil 1- (2-feniletil) -4- (N- propanoilanilino) piperidina-4-carboxilato) (Figura 1.11) foi sintetizado pela primeira vez em 1974. Este opioide sintético é considerado o mais potente da sua classe comercialmente disponível no mundo, não se encontrando sob controlo internacional. O carfentanil foi aprovado para uso veterinário em animais de grande porte e estima-se que seja cerca de 10.000 vezes mais potente que a morfina, 4.000 vezes do que a heroína e 100 vezes do que o fentanil (15,20). Este opioide é o princípio ativo do *Wildnil* (14). Este NOS tem sido cada vez mais vendido misturado ou sob o disfarce de heroína (20) e foi identificado em misturas com cocaína, heroína, fentanil, furanilfentanil, acrilfentanil, cafeína e anti-histamínicos, bem como com cetamina (14).

Uma vez que o índice terapêutico do carfentanil é superior ao da morfina e do fentanil, a dosagem descontrolada é provavelmente a razão da sobredose massiva. Este análogo do fentanil foi utilizado como arma química no passado (outubro de 2002), para controlar uma situação de reféns numa ópera, em Moscovo. Além de incapacitar todos na sala, também resultou na morte de 15% dos reféns, devido à indisponibilidade de naloxona por várias horas (42).

O metabolismo do carfentanil foi estudado em hepatócitos humanos. De acordo com este estudo, o carfentanil parece sofrer, como esperado, N-desalquilação (três metabolitos), mono-hidroxilação (três metabolitos), N-oxidação (dois metabolitos) e uma combinação de N-oxidação e hidroxilação (um metabolito). Outros metabolitos resultam da carbonilação, ou formação de cetonas, hidrólise de ésteres e glucuronidação. No total, foram identificados 12 metabolitos do carfentanil (19).

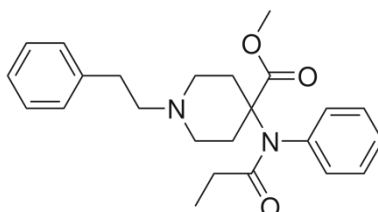


Figura 1.11. Carfentanil

1.3.11 4-ANPP

O 4-ANPP (4-anilino-N-fenetil-piperidina) (Figura 1.12), ou despropionilfentanil, é um precursor conhecido e metabolito de todos os NOS relacionados com fentanil. Este metabolito foi detetado em amostras de plasma de doentes a quem foi administrado fentanil, mas não foi reportada a sua deteção na urina (26).

Expectativas para novos análogos de fentanil que possam surgir são que o nor-metabolito, um ou vários metabolitos hidroxil e / ou um metabolito hidroximetoxi serão prevalentes. Apesar disso, alguns análogos podem mostrar um metabolismo significativamente diferente, portanto, é importante confirmar as previsões com estudos abrangentes de identificação de metabolitos (22).

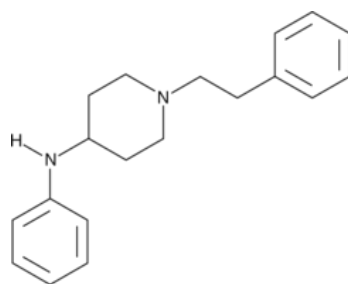


Figura 1.12. 4-ANPP

Os NOS emergentes representam uma ameaça alarmante para a saúde pública. Ainda existem análogos do fentanil que não se encontram sob controlo, como evidenciado na Tabela 1.1.

Tabela 1.1 Análogos do fentanil reportados ao EWA do UNODC, ainda não colocados sob controlo e fentanil e análogos controlados sob a Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes.

<i>Análogos do fentanil comunicados ao EWA do UNODC - ainda não colocados sob controlo</i>	<i>Fentanil e análogos controlados pela Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes</i>
<p style="text-align: center;">Acrilfentanil; Para-fluoroisobutirfentanil; Butirfentanil; Furanilfentanil; Ocfentanil; Carfentanil.</p>	<p style="text-align: center;">Remifentanil; Acetilfentanil; Alfa-metil-tiofentanil; Beta-hidroxi-fentanil; Beta-hidroxi-3-metilfentanil; 3-metiltiofentanil; Para-fluorofentanil; Tiofentanil; Acetil-alfa-metilfentanil; Alfa-metilfentanil; 3-metilfentanil; Alfentanil; Sufentanil; Fentanil.</p>

1.4 Outros opioides sintéticos

1.4.1 AH-7921

AH-7921 (3,4-dicloro-N-(1-(dimetilamino)ciclohexilmetil)benzamida) (Figura 1.13) é um analgésico agonista dos receptores μ -opioides, com alguma ação nos receptores κ -opioides, e foi patenteado por Allen e Hanburys Ltd. em meados da década de 1970. O nome *doxylam* foi proposto para este analgésico, mas nunca foi vendido comercialmente. Além de *doxylam*, são conhecidos nomes como *doxylan* e CN 2924 29 98 (CAS - Chemical Abstracts Service - Number) para designar o AH-7921 (43-45).

O AH-7921 foi identificado pela primeira vez no mercado em julho de 2012, no Reino Unido, que notificou formalmente o Sistema de Alerta Rápido do Observatório Europeu da Droga e da Toxicod dependência (OEDT) em agosto de 2012. Na sequência de uma avaliação da informação disponível sobre o AH-7921, o OEDT e a Europol apresentaram um relatório conjunto sobre o AH-7921 ao Conselho da União Europeia, à Comissão Europeia e à Agência Europeia de Medicamentos (46,47).

A dose mínima de AH-7921 necessária para suprimir a dor parece ser $1,25 \pm 0,8$ mg / kg, o que é aproximadamente o mesmo que para a morfina, e menor do que para a codeína (45). Estudos em animais concluíram que o AH-7921 tem uma atividade comparável à morfina em relação à analgesia, hipotermia, comportamento aditivo e propriedades de depressão respiratória (43,44). O AH-7921 tem metade da margem de segurança da morfina, sugerindo que tem uma maior capacidade para causar efeitos adversos. Este NOS possui uma estrutura semelhante ao fentanil e à fenciclidina, sendo, portanto, um potente analgésico (43).

Como efeitos indesejados foram relatados, pelos consumidores, náuseas e vertigens induzidas pelo movimento (que parece ser minimizado por uma refeição 2-4 h antes da ingestão), estado de alerta, prurido ocasional, náuseas e tremores após administração sublingual e dose dupla de uma solução de pó AH-7921 em sumo de limão e água tépida. A experiência com o AH-7921 foi descrita como previsível e repetitiva. Os sintomas de abstinência descritos são depressão e insônia leve, sendo que foram classificados como piores que os causados pela morfina (43).

Os resultados de um estudo em ratinhos indicam que o AH-7921 interage *in vivo* com fármacos serotoninérgicos e adrenérgicos que penetram no cérebro. Os efeitos anti nociceptivos deste opioide sintético parecem ser prolongados quando co-administrado com serotonina intracerebroventricular, enquanto que a noradrenalina parece atenuar os efeitos anti nociceptivos do AH-7921, e o mesmo para a morfina (48).

O AH-7921 é frequentemente usado como substituto da heroína, e também é combinado com canabinóides sintéticos e α -pirrolidinobutiofenona num medicamento ilegal à base de plantas vendido pela *Internet* no Japão (44,45). Apreensões deste composto, de modo geral, dizem respeito à sua forma em pó (43,46).

Em relação ao seu metabolismo, o AH-7921 parece sofrer desmetilação, hidroxilação menos pronunciada e outras combinações de diferentes reações de biotransformação (49).

As formas possíveis de administração incluem insuflação nasal, administração sublingual, injeção intravenosa, uma combinação de insuflação e consumo oral, ou administração retal (na forma de pó, comprimido ou cápsula). As doses disponíveis variam de 10 a 150 mg (43).

Existem algumas preocupações quanto à semelhança do nome *doxylam* com doxilamina, que se refere a um anti-histamínico com propriedades sedativas. O consumo de AH-7921 em vez de doxilamina pode levar a uma *overdose* não intencional (43,46).

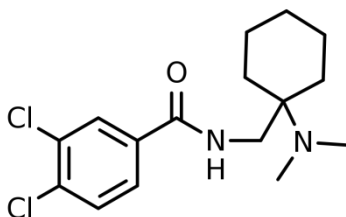


Figura 1.13. AH-7921

1.4.2 U- 47700

U-47700 (3,4-dicloro-N- [2- (dimetilamino) ciclo- hexil] N-metilbenzamida) (Figura 1.14) é um opioide sintético não baseado no fentanil desenvolvido por Upjohn nos anos 70 e é um isômero estrutural do analgésico opioide AH-7921 (50,51).

O U-47700 liga-se ao receptor opioide μ com alta afinidade, ao receptor k opioide com muito menor afinidade e fracamente ao receptor opioide δ . A morfina tem uma afinidade muito menor com os três recetores. O U-47700 é descrito como sendo o composto mais seletivo para o recetor opioide μ dentre todos (52). Este opioide sintético parece ter efeitos adversos similares aos opioides clássicos, incluindo miose, depressão respiratória, cianose e consciência comprometida (51,53). Acredita-se que o U-47700 seja aproximadamente 7,5 vezes mais potente que a morfina (50,51,53).

O U-47700 está no mercado *online*, promovido como sendo heroína ou como substituto da oxicodona, como ele próprio ou em combinação com outras drogas de abuso, como o fentanil, sob as denominações de “U-47700”, “Morfina falsa”, “U4”, “*pink*” e por vezes referido como “cocaína sintética” (53,54). Esta substância é geralmente vendida como um pó ou como líquido para uso em inaladores. Os consumidores relatam o uso de vias de administração como oral, insuflação, endovenosa, retal e via inalador com uma solução líquida (53). Doses comumente utilizadas de U-47700 variam de 7,5 a 15 mg (20,54). Este análogo sintético dos opioides tem uma duração de ação de 5 a 7 horas quando tomado por via oral, 3 a 4 horas quando inalado e 1 a 2 horas quando administrado por via intravenosa (54).

Em relação ao seu metabolismo, o metabolito desmetilado foi o mais abundante, seguido das formas bisdesmetil, desmetil hidroxil e bisdesmetil hidroxil (53). Resultados *postmortem* de casos de intoxicação com U-47700 incluem edema pulmonar, cardiomegalia e edema cerebral (55).

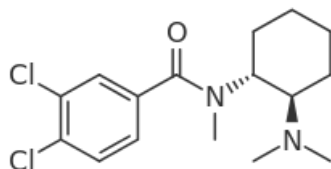


Figura 1.14. U-47700

1.4.3 U-49900

O U-49900 (3,4-dicloro-N-(2-(dietilamino) ciclo- hexil) -N-metilbenzamida) (Figura 1.15) o análogo dietilo do U-47700, também desenvolvido pela Companhia Upjohn. (52). Dois meses depois de a DEA classificar o U-47700 como *Schedule I* da Lei de Substâncias Controladas, o U-49900 foi identificado por meio de fóruns *online* de drogas de abuso e *websites* de fornecedores de produtos químicos para investigação (56). Outros NOS são também classificados pela DEA, principalmente como *Schedule I*, conforme evidenciado na Tabela 1.2. Existem muito poucas referências quanto a este opioide sintético. Um aviso colocado no *Reddit*, que é um fórum *online*, relata alguns efeitos adversos deste NOS, nomeadamente a perda de paladar, perda de olfato, danos nos nervos, especialmente no lado esquerdo do corpo e o aparecimento de uma "substância semelhante a espuma" nos pulmões que acabou por ser excretada pela tosse. Este relato conclui que o U-49900 não é um bom substituto para o U-47700, já que o consumidor o considerava inerte em termos de euforia e analgesia, mesmo em altas doses (57).

As doses de U-49900 requeridas para se verificar atividade biológica são descritas como muito maiores do que aquelas necessárias para o U-47700 (52). Indivíduos que descreveram a sua experiência no referido fórum atribuíram pouco ou nenhum efeito ao U-49900 em doses variando de 5 mg a 75 mg por injeção intravenosa, insuflação ou ingestão oral, e consideraram seu odor como cáustico (58).

Um estudo sobre o seu metabolismo concluiu que o N-Desetil-U-49900 foi o principal metabolito do U-49900 após incubações microssomais, enquanto que o N, N-didesetil-N-desmetil-U-49900 foi o mais abundante numa amostra de urina. U-47700 e U-49900 parecem passar por vias metabólicas semelhantes, resultando num metabolito comum e espécies isoméricas: N, N-Didesmetil-U-47700 e N, N-didesetil-U-49900 (semelhante quanto à fórmula e estrutura e resultam num metabolito comum 3,4-dicloro-N-(2-aminociclohexil) -N-

metilbenzamida). Essa consideração deve ser tida em conta nos casos que envolvam estes dois análogos (56).

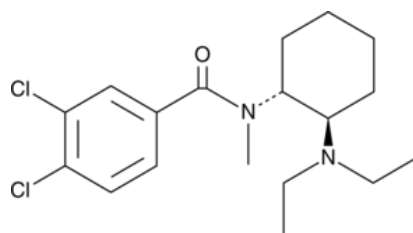


Figura 1.15. U-49900

1.4.4 U-50488

U-50488 ou (2- (3,4-diclorofenil) -N-metil-N - [(1R, 2R) -2- pirrolidin-1-ilciclo-hexil] acetamida) (Figura 1.16) é um NOS desenvolvido pela Companhia Upjohn na década de 1970 como um derivado seletivo κ de U-47700(59).

Estudos em animais mostraram que o U-50488 causa diurese e disforia em vez de depressão respiratória ou obstipação (59). Apresenta atividade agonista no recetor κ -opióide, com alguns efeitos antagonistas no recetor μ -opióide relatados (60). Embora o perfil toxicológico e a toxicoepidemiologia do U-50488 sejam desconhecidos, a similaridade estrutural do U-50488 com o U-47700 representa um risco (59).

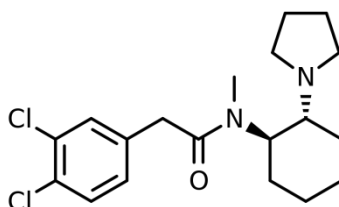


Figura 1.16. U-50488

1.4.5 MT-45

MT-45 (1-ciclo-hexil-4- (1,2-difeniletil) piperazina) (Figura 1.17), também conhecido como IC-6, uma piperazina N, N-dissubstituída 4- (1,2-difeniletil), mostra uma estrutura química diferente de outros agonistas opióides (44,61). Este opióide sintético foi desenvolvido na década de 1970 pela Dainippon Pharmaceutical Co., no Japão (61).

Como outros NOS, o MT-45 é frequentemente vendido *online* como um "produto químico de investigação" e foi combinado com canabinóides sintéticos, catinonas e um derivado de

fenetilamina em produtos químicos e fitoterápicos (44,61). Geralmente é vendido na sua forma de sal di-hidroclorato (61).

Em relação às suas propriedades analgésicas, parece ser comparável à morfina (44). O enantiômero S (+) e a mistura racêmica MT-45 foram considerados mais potentes que a morfina. Além disso, o isômero S (+) parece ser mais potente que o racemato e altamente mais potente que o isômero R (-). Em relação à sua estrutura-atividade, o nitrogênio na posição 4 parece desempenhar um papel fundamental na determinação do efeito tipo-morfina do MT-45 (62). Este NOS tem uma ação complexa e não totalmente compreendida, uma vez que afeta receptores opioides e não-opioides (61).

As possíveis vias de administração incluem a via oral, insuflação, intravenosa, intramuscular e retal. O MT-45 foi reportado como sendo um pó branco. As dosagens comuns para administração oral variam geralmente de aproximadamente 50 mg para os que nunca fizeram uso de opioides até 250 mg para indivíduos altamente tolerantes (61).

Os efeitos adversos relatados pelos consumidores incluem efeitos típicos de depressão do SNC, náuseas, prurido, perda auditiva bilateral, possíveis sintomas de abstinência e sintomas semelhantes aos dissociativos (61).

Relatos de casos referentes ao uso do MT-45 descreveram reações inesperadas como pele seca e escamosa, queilite angular, rachaduras nos dedos e na planta dos pés, vermelhidão e maceração húmida das virilhas e axilas, e alopecia total, bem como, perda de paladar, cheiro e calafrios constantes, despigmentação do cabelo, linhas Mees transversais brancas nas unhas, sobrancelhas e pestanas completamente brancas, níveis elevados de Alanina transaminase (ALT) e Aspartato transaminase (AST), surdez súbita, olhos irritados e secos, culminando na perda da visão e quase cegueira, impondo a necessidade de cirurgia às cataratas realizada em ambos os olhos (63). O MT-45 também foi associado a casos que resultaram em profunda inconsciência, apneia, diminuição da frequência respiratória, cianose, distúrbios neurológicos como parestesia nas mãos e pés, dificuldades para coordenar os movimentos das mãos e distúrbios do equilíbrio (64).

O metabolismo do MT-45 foi estudado, usando hepatócitos de rato e cromatografia líquida - espectrometria de massa de alta resolução (LC-HRMS). Foram identificados metabolitos de fase I e II, produtos de mono-hidroxilação, di-hidroxilação e N-desalquilação, bem como conjugação de glucuronidos de metabolitos mono- e di-hidroxilados. O MT-45 hidroxilado demonstrou ser bioativo, sugerindo que este pode contribuir para o perfil farmacotoxicológico geral do MT-45 relatado (65).

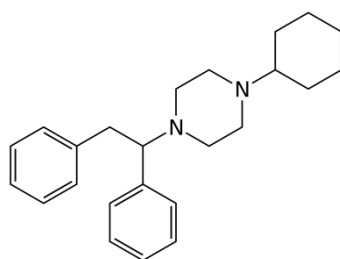


Figura 1.17. MT-45

1.4.6 W-18

O W-18 (4-cloro-N- [1- [2- (4-nitrofenil) etil] -2- piperidinilideno] -benzenossulfonamida) (Figura 1.18) e W-15 (4-cloro-N- [1- (2-feniletil) -2-piperidinilideno] -benzenossulfonamida) que se pensava serem análogos do opióide fentanil, têm algumas diferenças em aspetos-chave do fentanil. A presença de um grupo arilsulfonamida, em vez da amina terciária, torna o átomo de nitrogénio da piperidina não-básico (66).

O W-18 foi comunicado pela primeira vez ao EWA em 10 de setembro de 2014, na Suécia (67). Esta substância, assim como o W-15, não revela atividade significativa nos recetores opioides, mesmo em altas concentrações, não sendo, por isso, considerado um opióide. Na verdade, estes compostos parecem ter alguma afinidade para recetores não opioides, tais como os recetores de serotonina 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} e 5-HT₆, principalmente como antagonistas; recetores de benzodiazepina (BZP e PBR); e outros alvos diversos. Quando administrados a ratos, estes não mostraram o comportamento clássico dos opioides (hiperlocomoção ou cauda de *Straub*) e a administração de naloxona não conseguiu reverter o comportamento de escavação observado (66).

W-18 parece ser extensivamente metabolizado, resultando em vários metabolitos mono e di-hidroxilados, bem como um metabolito desalquilado e um metabolito amino resultante da redução do grupo nitro (66).

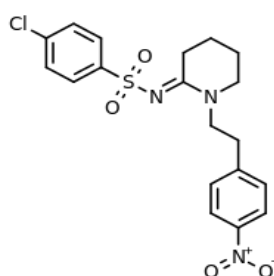


Figura 1.18. W-18

Tabela 1.2 Tabela de *schedules* da DEA para Novos Opioides Sintéticos (2018).

NOS	<i>Schedule</i> *
3-Methilfentanil	I
3-Metiltiofentanil	I
Acetil-alfa-metilfentanil	I
Acetildihidrocodeína	I
Acetilfentanil	I
Acrilfentanil	I
AH-7921	I
Alfa-Metilfentanil	I
Alfa-Metiltiofentanil	I
Beta-hidroxitiofentanil	I
Beta-hydroxi-3-metilfentanil	I
Beta-hydroxifentanil	I
Butirfentanil	I
Carfentanil	II
Ciclopropilfentanil	I
Fentanil	II
Furanilfentanil	I
Isobutirilfentanyl	I
Metoxiacetilfentanil	I
Ocfentanil	I
<i>para</i> -Fluorofentanil	I
U-47700	I
Valeril fentanil	I

*O *Schedule I* significa que a substância tem um alto potencial para abuso, não tem uso médico atualmente aceite em tratamento nos Estados Unidos ou falta de segurança aceitável para que seja usada sob supervisão médica; O *Sechedule II* significa que a substância tem um alto potencial de abuso, tem um uso médico atualmente aceite em tratamento nos Estados Unidos ou um uso médico atualmente aceite com severas restrições, ou o abuso do medicamento pode levar a grave dependência psicológica ou física.

1.5 Identificação toxicológica dos NOS

Dadas as fatalidades emergentes resultantes da intoxicação com NOS, é importante avaliar a sua exposição, usando técnicas que permitam a determinação dos NOS e dos seus metabolitos em amostras biológicas. As matrizes biológicas humanas mais comumente usadas são o sangue e a urina, sendo que existem também outras não convencionais, como fluido oral, cabelo e meconio (68).

Numa análise toxicológica sistemática, inicialmente, é realizada uma triagem de drogas frequentemente realizada com imunoensaios. Estes imunoensaios consistem frequentemente num painel de grupos de substâncias incluindo anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, opiáceos, etc (23,68).

Os imunoenaios disponíveis para opioides fornecem um resultado qualitativo rápido utilizando um procedimento simples e há uma ampla variedade capaz de detetar múltiplas drogas de abuso dentro da mesma classe. No entanto, esses imunoenaios podem falhar na deteção de opioides sintéticos devido à pouca ou nenhuma reatividade cruzada com os opioides tradicionais. Por exemplo, fentanil e compostos sintéticos relacionados não são detetados por imunoenaios comerciais para opioides comerciais específicos para morfina ou oxicodona (68,69). Por sua vez, como vários análogos do fentanil demonstram reatividade cruzada substancial para o anticorpo do fentanil no ensaio imunoenzimático (ELISA), este pode revelar-se um método eficaz para detectar opioides sintéticos (29,31). De facto, diversos imunoenaios comerciais foram estudados relativamente à sua capacidade para detetar o fentanil e os seus análogos. Exemplos disso são o imunoensaio enzimático *Thermo DRI*®, o imunoensaio enzimático homogéneo *ARK™ Fentanyl Assay* e o kit *®Fentanyl Urine SEFRIA™*. O estudo realizado por Mohr *et al.* (60) concluiu que os três testes fornecem uma triagem rápida e preliminar de um grande número de fentanils semelhantes.

A *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o *Imunalysis SEFRIA Fentanyl Urine Enzyme Immunoassay* que é um imunoensaio enzimático com um limite de 1,0 ng / mL, destinando-se à análise qualitativa de fentanil em amostras de urina humana (70).

Contudo após um resultado por imunoenaios positivo sempre é necessária uma confirmação e quantificação através de técnicas altamente específicas e sensíveis, como cromatografia gasosa (GC) ou cromatografia líquida (LC) acoplada à espectrometria de massa (MS). No geral, a amostra é preparada usando várias etapas (extração, derivatização, *clean up*, etc.) antes de executar a própria análise cromatográfica.

A GC exige que as moléculas sejam voláteis e não polares, o que pode ser um problema, uma vez que os compostos são geralmente metabolizados no fígado convertendo-se em moléculas mais hidrofílicas. Por sua vez, a LC é uma técnica analítica alternativa para determinação de drogas de abuso, que possui uma sensibilidade mais ampla para moléculas maiores e não voláteis, requerendo uma preparação mais simples da amostra. A LC oferece, ainda, maior flexibilidade, precisão e eficiência (68,71). Contudo tem algumas desvantagens, tais como o uso de solventes orgânicos necessários para preparar a fase móvel ou o efeito matriz. De modo a aumentar a sensibilidade, a deteção pode ser realizada por espectrometria de massa em tandem (MS/MS), na qual os iões “pai” são selecionados num primeiro quadrupolo, e posteriormente, fragmentados numa célula de colisão, muitas vezes considerada segundo quadrupolo, dando origem a iões “filho” que são por sua vez selecionados num terceiro quadrupolo. A MS/MS pode estar acoplada a GC (GC-MS/MS) ou a LC (LC-MS/MS), no entanto para este propósito a LC-MS/MS é uma técnica mais frequentemente usada. Relativamente ao modo de aquisição, este detetor permite a monitorização seletiva de iões (SIM) ou monitorização de reações múltiplas (MRM), sendo que esta última monitorização fornece melhor sensibilidade (68).

A capacidade da MS/MS permite a identificação e quantificação simultânea de análogos do fentanil (71). Strayer *et al* propõem um método baseado em LC-MS/MS para a deteção

múltipla de 24 análogos do fentanil e metabolitos em sangue *postmortem*. Este método foi implementado com sucesso no Laboratório Regional de Crimes do Condado de Montgomery, em Dayton, Ohio, e demonstrou flexibilidade e eficiência de tempo e custo, pois requer 13,5 min de tempo para uma única amostra e 5 a 10 minutos para análise quantitativa e qualitativa, com limites de quantificação tão baixos quanto 0,1 ng / mL (71).

De um modo geral, o desenvolvimento de métodos analíticos para a determinação de drogas de abuso pode ser considerado simples desde que as bibliotecas de espectros de massa para identificação dos compostos estejam disponíveis. No entanto, como, para as NSP, essa informação é geralmente desconhecida, a sua identificação pelas técnicas descritas, pode ser difícil ou mesmo impossível. Quando há necessidade de um método mais sensível, pode-se utilizar espectrometria de massa com alta precisão de massa (HRAM)(72).

A LC acoplada a detetores de tempo de voo (do inglês-*time of flight-MS*) (LC-TOF-MS) ou o LC-*orbitrap-MS* são capazes de trabalhar com valores de massa molecular até 0,001 unidades de massa atômica, enquanto a MS convencional é limitada a 1 unidade de massa atômica. Estas técnicas permitem a identificação de compostos sem espectro de massa disponível, deduzindo a forma molecular a partir de bancos de dados de massa precisos (68).

A sensibilidade destas análises toxicológicas pode ser influenciada por diversos fatores, como a técnica de preparação da amostra, a técnica de extração utilizada (extração líquido-líquido (LLE) ou extração em fase sólida (SPE)), tipo e tamanho das colunas cromatográficas, ajuste de parâmetros específicos (por exemplo, precisão, resolução e velocidade de *scan*) do instrumento de MS, podendo mesmo variar entre laboratórios que usem o mesmo método [68].

Em relação à preparação da amostra, uma técnica alternativa, além das supracitadas, é a microextração por seringa empacotada (MEPS). Esta técnica combina extração de amostras, pré-concentração e limpeza num único dispositivo, e além de ser totalmente automatizada, reduzir o tempo total de análise, utilizar pequenos volumes de amostras e facilitar o enriquecimento dos analitos, é uma técnica simples e barata (73,74).

Para além dos fatores analíticos, existem ainda os fatores associados aos compostos, que no caso das NSP são de extrema importância. A dificuldade em detetar NSP surge na informação limitada sobre a sua estrutura química, metabolismo e farmacocinética, para além dos baixos níveis presentes em amostras *postmortem*. Há ainda, que ter em conta que estas NSP são inúmeras vezes mal rotuladas (por exemplo, análogos do fentanil vendidos como “heroína”), ou misturados com outras substâncias como p.ex. estimulantes do SNC (catinonas anfetaminas, derivados anfetamínicos, cocaína), alucinogénicos ou com outros deperessores tornando as histórias clínicas não confiáveis e o método de deteção direcionado menos útil. A existência de metabolitos comuns pode dificultar a deteção de análogos do fentanil, por exemplo, enquanto o fentanil é metabolizado via N-desalquilação no metabolito único norfentanil, o alfentanil e o sufentanil são metabolizados no mesmo produto N-desalquilado, tornando a distinção forense impossível quando apenas este metabolito é identificado (19).

Como mencionado anteriormente, a LC-MS/MS possui um enorme potencial, no que diz respeito à determinação de NOS em amostras biológicas. Recentemente, Marchei et al elaborou uma revisão abrangente sobre os métodos analíticos utilizados para este fim (75). A Tabela 1.3 mostra, a título de exemplo, algumas metodologias de cromatografia que comprovam o grande potencial dessas técnicas.

Tabela 1.3. Detalhes analíticos de métodos utilizados para a detecção de NOS em amostras biológicas.

<i>Analitos</i>	<i>Amostra biológica</i>	<i>Técnica de extração</i>	<i>Técnica analítica/ detalhes</i>	<i>Faixa linear</i>	<i>Limite de detecção ng/mL</i>	<i>Limite de quantificação</i>	<i>Recuperação</i>	<i>Referência</i>
Acetilfentanil b-hidroxitiofentanil Butirilfentanil Carfentanil Furanyl fentanil p-Fluorobutirilfentanil U-47700	Sangue, urina e homogenatos de tecidos	SPE	UHPLC-Ion Trap-MS ⁿ Fase Móvel A: 2 mM Formato de amónio, 0,1% ácido fórmico, e 1% acetonitrilo em água Fase móvel B: 2 mM Formato de amónio, 0,1% ácido fórmico, e 1% água em acetonitrilo Coluna: Acclaim RSLC 120 C18, 100x2.1 mm, 2.2 mm)	0.001 - 5.0 (ng/mL)	0.2 0.1 0.2 0.1 0.5 0.5 0.5	-	-	E.N. Shoff, M.E. Zaney, J.H. Kahl, G.W. Hime, D.M. Boland, Qualitative identification of fentanyl analogs and other opioids in postmortem cases by UHPLC/Ion Trap-MS ⁿ , J. Anal. Toxicol. 41 (2017) 484e492. (76)
Acetilfentanil	Sangue periférico, sangue central, humor vítreo e urina	LLE	GC-MS SIM (Zebron ZB-5MS, 15 m x 0.25 mm, 0.25 mm)	100 - 1000 (ng/mL)	50	100	-	I. M. McIntyre, A. Trochta, R. D. Gary, M. Malamatos and J. R. Lucas, An Acute Acetyl Fentanyl Fatality: A Case Report With Postmortem Concentrations, J. Anal. Toxicol. (2015) 490e494 (31)

<p>Fentanil Norfentanil, Acetilfentanil, Carfentanil U-47700</p>	<p>Urina e fluido oral</p>	<p>LLE</p>	<p>LC-QTOF-MS</p>	<p>-</p>	<p>1</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>M. K. Griswold¹, P. R. Chai, A. J. Krotulski, M. Friscia, B. P. Chapman, N. Varma, E. W. Boyer, B. K. Logan, K. M. Babu, A Novel Oral Fluid Assay (LC-QTOF-MS) for the Detection of Fentanyl and Clandestine Opioids in Oral Fluid After Reported Heroin Overdose, J. Med. Toxicol. (2017), 2 87e292 (77)</p>
<p>Butirfentanil</p>	<p>Sangue periférico, sangue central, secções do lóbulo direito do fígado, humor vítreo, urina e total conteúdo gástrico.</p>	<p>LLE</p>	<p>GC-MS SIM (Zebron ZB-5MS, 15 m x 0.25 mm i.d., 0.25 mm)</p>	<p>-</p>	<p>50</p>	<p>100</p>	<p>-</p>	<p>I. M. McIntyre, A. Trochta, R. D. Gary, J. Wright, and O. Mena, An Acute Butyr-Fentanyl Fatality: A Case Report with Postmortem</p>

								Concentrations, J. Anal. Toxicol. (2016) 162e166 (36)
Butirfentanil	Sangue do ventrículo cardíaco direito e femoral, urina, conteúdo gástrico, cabelo, tecidos (cérebro, pulmão, fígado, rim, baço, músculo e tecido adiposo)	LLE	LC-MS/MS and LC-QTOF Fase móvel A: 10 mM Tampão de f em água contendo 0.1% (v/v) de ácido fórmico (pH 3.5) Fase móvel B: acetonitrilo contendo 0.1% (v/v) de ácido fórmico Synergy Coluna RP polar (100 mm x 2.0 mm, 2.5 mm)	1-2500 (ng/mL)	.	1	-	S. N. Staeheli, M. R. Baumgartn, S. Gauthier, D. Gascho, J. Jarmer, T. Kraemer, A. E. Steuer, Time-dependent postmortem redistribution of butyrfentanyl and its metabolites in blood and alternative matrices in a case of butyrfentanyl intoxication, Forensic Sci. Int. (2016) 170e177 (37)

AH-7921	Urina, sangue central e periférico, fígado, rins, baço, coração, pulmões, cérebro, bilis e conteúdo gástrico	LLE	GC-MS SIM (DB-5MS, 20 m x 0.18 mm, 0.18 mm)	0.05- 2.0 (µg/mL)	-	-	-	S. P. Vorce, J. L. Knittel, J. M. Holler, J. Magluilo, Jr, B. Levine, P. Berran and T. Z. Bosy, A Fatality Involving AH- 7921, J. Anal. Toxicol. (2014) 226e230 (45)
AH-7921 MT-45	Sangue femoral e central, tecido hepático, urina, fluido perocardial e humor vítreo; Também cabelo no caso do AH-7921.	LLE e SPE; Extração ultrassônica para a análise ao cabelo	LC-QTOF-MS Fase móvel A: 5 mM de formato de amônio em água 0.1% de ácido fórmico Fase móvel B: metanol com 0.01% de ácido fórmico Zorbax Eclipse XDB-C8 column (4.6 x 150 mm; 5 µm)	-	-	-	-	H. Fels, J. Krueger, H. Sachs, F. Musshoff, M. Graw, G. Roeder, A. Stoeber, Two fatalities associated with synthetic opioids: AH-7921 and MT-45, Forensic Sci. Int. (2017) (44)
THFF U-49900 MeO-PCP	Sangue periférico e urina		LC-TOF, GC-MS and LC- MS/MS Fase móvel A: 5mM de formato de amônio (pH 3) Fase móvel B: 0.1% de ácido fórmico em metanol Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-18 (3.0mm x 100mm, 2.7µm)	-	-	-	-	A. J. Krotulski1, D. M. Papsun, M. Friscia1, J. L. Swartz, B. D. Holsey, and B. K. Logan, Fatality Following

								Ingestion of Tetrahydrofur anylfentanyl, U-49900 and Methoxy-Phencyclidine , J. Anal. Toxicol. (2017), 1e6 (23)
U-47700	Sangue e urina	LLE	HPLC-DAD, HPLC-MS and UHPLC-QTOF-MS	0.3125-5 (µg/m)	50	315	-	S. P. Elliott, S. D. Brandtb and Christopher Smith, The first reported fatality associated with the synthetic opioid 3,4-dichloro-N-[2-(dimethylamino) cyclohexyl]-N-methylbenzamide (U-47700) and implications for forensic analysis, Drug Test. Analysis (2016) (78)

Furanilfentanil 4-ANPP	Sangue periférico e central, fígado, humor vítreo, urina e conteúdo gástrico.	LLE	GC-MS HP-5MS 5% Fenil-metil-siloxano , 30 m, 250 mm, 0.25 mm,	-	-	-	-	H. F.H. Martuccia, E. A. Inglea, M. D. Huntera, L. N. Rodda, Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report, Forensic Sci. Int. (2018) e13-e17 (79)
Carfentanil Butirilfentanil Fluorobutirilfentanil Furanilfentanil Alfentanil Fentanil	Sangue, urina e humor vítreo	SPE	UHPLC-MS/MS and GC-MS Fase móvel A: 0.1% ácido acético Fase móvel B: acetonitrilo contendo 0.1% de ácido acético	-	-	-	-	L. Hikina, P. R. Smitha, E. Ringlandb, S. Hudsonc, S. R. Morleya, Multiple fatalities in the North of England associated with synthetic fentanyl analogue exposure: Detection and quantitation a case series from early 2017, Forensic Sci. Int.l (2018) 179e183 (72)

<p>(±)-cis-3-metil fentanil 4-ANPP Acetilfentanil Carfentanil Despropionil Fuorofentanil Fentanil Furanilfentanil Furanil norfentanil Norfentanil U-47700</p>	Sangue total	SPE	<p>LC-MS/MS Fase móvel A: 10.0 mM formato de amónio e 0.1% ácido fórmico em água Fase móvel B: 0.1% de ácido fórmico em ACN</p> <p>Coluna Raptor biphenyl LC (150.0 mm x 3.0 mm, 2.7 µm)</p>	0.1-50 (ng/mL)	0.017-0.056	0.100 - 0.500	38-97	<p>K. E. Strayer, H. M. Antonides, M- P. Juhascik, R. Daniulaityte, and I.E. Sizemore, LC-MS/MS- Based Method for the Multiplex Detection of 24 Fentanyl mL -1 Analogues and Metabolites in Whole Blood at Sub ng Concentratio ns ACS Omega (2018), 514e523 (71)</p>
MT-45	Sangue total	LLE	<p>LC-MS-MS (BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 mm)</p>	1.0- 100 (ng/mL)	1.0	-	-	<p>D. Papsun, A. Krywanczy, J.C. Vose, E.A. Bundock, and B.K. Logan, Analysis of MT-45, a Novel Synthetic Opioid, in Human Whole Blood</p>

								by LC-MS-MS and Its Identification in a Drug-Related Death, J. Anal. Toxicol. (2016) 313e317 (6)
Alfentanil p-Fluorofentanil cis-3-Metilfentanil trans-3-Metilfentanil a-Metilfentanil Remifentanil Sufentanil	Sangue e Urina	LLE	LC-MS/MS Fase Móvel A: acetato de amônio a pH 3.2 Fase móvel B: acetonitrilo (Genesis C18, 100x 2.0 mm, 3 mm)	0.05-250 0.1-60 0.03-300 0.04-80 0.03-50 0.2-30 0.2-200 (ng/mL)	0.05 0.06 0.02 0.04 0.01 0.05 0.2	e 0.1 0.03 0.04 0.03 0.2 -	-	M. Gergov, P. Nokua, E. Vuori, I. Ojanpera, Simultaneous screening and quantification of 25 opioid drugs in postmortem blood and urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry, Forensic Sci. Int. 186 (2009) 36e43 (80)
Acetilfentanil Carfentanil Furanilfentanil 3-Metilfentanil	Sangue e humor vítreo	SPE	LC-MS/MS Fase móvel A: 0.1% ácido fórmico em água Fase móvel B: 0.1% ácido fórmico em acetonitrilo (Kinetex® F5, 50 x 2.1 mm, 1.7 mm)	0.1-4.0 (ng/mL)	0.1	-	-	S. Sofalvi, H.E. Schueler, E.S. Lavins, C.K. Kaspar, I.T. Brooker, C.D. Mazzola, D. Dolinak, T.P. Gilson, S. Perch, An

								LC-MS/MS method for the analysis of carfentanil, 3-methylfentanyl, 2-furanyl fentanyl, acetyl fentanyl, fentanyl and norfentanyl in postmortem and impaired-driving cases, J. Anal. Toxicol. 41 (2017) 473e483 (81)
Acrylfentanil	Sangue	LLE	LC-MS/MS Fase móvel A: 0.05% ácido fórmico em 10 mM de formato de amónio Fase móvel B: 0.05% ácido fórmico em metanol (BEH Phenyl, 50 mm x2.1, 1.7 mm)	0.01-10 (ng/g)	-	-	>80	D. Guerrieri, E. Rapp, M. Roman, G. Thelander, R. Kronstrand, Acrylfentanyl : another new psychoactive drug with fatal consequences , Forensic Sci. Int. 277 (2017) 21e29. (41)

Butirfentanil 4- Fluorobutirilfentanil	Sangue e urina	Diluição	LC-MS/MS Fase móvel A: 0.1% ácido fórmico em água Fase móvel B: acetonitrilo (BEH C18, 100 x 2.1 mm, 1.7 mm)	0.5-1000 (ng/mL)	-	0.5	-	M. Backberg, O. Beck, K.H. Jonsson, A. Helander, Opioid intoxications involving butyrylfentanyl, 4-fluorobutyrylfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project, Clin. Toxicol. (Phila) 53 (2015) 609e617 (82)
AH-7921	Sangue total	LLE	HPLC-DAD Fase móvel A: Tampão fosfato trietilamônio (pH 3.0) Fase móvel B: acetonitrilo (Synergi Fusion, 150 x 2 mm, 4 mm) LC-MS/MS Fase móvel A: 1% ácido fórmico em água Fase móvel B: 1% ácido fórmico em acetonitrilo (Gemini, 150 x 2 mm, 5 mm) UHPLC-QToF-MS (Zorbax Eclipse Plus C18,	-	-	-	-	Y.N. Soh, S. Elliott, An investigation of the stability of emerging new psychoactive substances, Drug Test. Anal. 6 (2014) 696e704 (83)

			100 x2.1 mm, 1.8 mm)					
Alfentanil Carfentanil 3-Metilfentanil Alpha-metilfentanil Sufentanil	Urina	SPE	LC-MS/MS Fase móvel A: acetato de amónio em água desionizada Fase móvel B: acetato de amónio em acetonitrilo/metanol (95:5, v/v) (Xterra MS C18, 150 x2.1 mm, 3.5 mm)	0.010-10.0 (ng/mL)	0.024 0.003 0.006 0.006 0.009	-	83.0 98.0 98.0 92.0 114.0	L. Wang, J.T. Bernert, Analysis of 13 fentanils, including sufentanil and carfentanil, in human urine by liquid chromatography by atmospheric-pressure ionization tandem mass spectrometry, J. Anal.

								Toxicol. 30 (2006) 335e341 (84)
Furanilfentanil	Urina	LLE	UHPLC-QToF-MS Fase móvel A: 5 mM de formato de amónio Fase móvel B: acetonitrilo (HSS C18, 150 x 2.1 mm, 1.8 mm)	0.25-50 (ng/mL)	-	0.25	-	M.M. Goggin, A. Nguyen, G.C. Janis, Identification of unique metabolites of the designer opioid furanyl fentanyl, J. Anal. Toxicol. 41 (2017) 367e375 (26)
U-47700	Urina	SPE	LC-MS/MS Fase móvel A: 5 mM Acetato de amónio e 0.01% de ácido fórmico Fase móvel B: 0.01% de ácido fórmico em metanol (Poroshell 120 EC-C18, 100 x2.1 mm, 2.7 µm)	1.0-2500 (ng/mL)	1.0	1.0	-	S.W. Fleming, J.C. Cooley, L. Johnson, C.C. Frazee, K. Domanski, K. Kleinschmidt, U. Garg, Analysis of U-47700, a novel synthetic opioid, in human urine by LC-MS/MS and LC-QTOF, J. Anal. Toxicol. 41 (2017) 173e180 (85)

Abreviaturas: LLE - extração líquido-líquido; SPE - extração em fase sólida; Espectrometria MS - mas; LC - cromatografia líquida; GC - cromatografia gasosa; UHPLC- *ion trap* MSⁿ - cromatografia líquida de ultra performance de captura iônica com capacidade de MSⁿ; GC - MS SIM - espectrometria de massa por cromatografia gasosa em modo de monitoramento seletivo de iões; LC-MS/MS - Cromatografia líquida - espectrometria de massa em tandem; LC-QTOF - Cromatografia Líquida -acoplada a um detetor de tempo de voo; HPLC-DAD - cromatografía líquida de alta precisão com detector *Diode Array*.

1.6 A eficácia da naloxona em intoxicações por NOS

A naloxona é um conhecido antagonista de opioides, aprovado pela FDA para reverter a *overdose* por opioides, como *Evzio*[®] (auto-injetor de naloxona) (86) e *Narcan*[®] (*spray* nasal de naloxona) (87). Pode ser administrada por via intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutânea (SC), endotraqueal, inalatória e intranasal (IN) (27,88). As doses de naloxona recomendadas para iniciar a reversão da depressão respiratória induzida por opióides variam, geralmente, de 0,04 a 2 mg (27).

Quando se trata de NOS, a naloxona provou ser eficaz para reverter a depressão respiratória e eliminar a necessidade de ventilação mecânica, mas muitas vezes são necessárias doses mais altas do que as convencionais. Para o acetilfentanil, foram necessárias três doses separadas de 2 mg de naloxona, além de uma infusão iniciada a 1,5 mg/h (29). Em entrevistas a consumidores de NOS, os indivíduos que admitiram ter recebido ou administrado naloxona, afirmaram ter usado pelo menos duas doses (2 mg cada). Um intervalo de doses entre 0,4 a 12 mg de naloxona foi relatada como necessária para reverter os sintomas fatais dos opioides. Para o carfentanil foram reportadas doses até 18 mg. Por outro lado, conclui-se que outros NOS não relacionados com fentanil respondiam bem às doses tradicionais de naloxona usadas para opioides (27).

Teorizou-se que a naloxona é a causa da LPA relacionada com opioides, que foi descrita com butirfentanil. De acordo com esse argumento, a administração de naloxona, seguida pela rápida precipitação da retirada de opioides, provoca um aumento maciço nas catecolaminas sanguíneas, levando a um tremendo aumento na pós-carga, resultando em tensão cardíaca, e conseqüentemente numa acumulação de líquido nos alvéolos. Esse mecanismo proposto sugere um edema pulmonar cardiogénico. Esta teoria é apoiada por numerosos casos de pacientes que nunca receberam opioides antes, sendo que receberam medicação opioide num procedimento cirúrgico e desenvolveram LPA relacionada a opioides após a administração de naloxona. Caninos que nunca receberam medicação opioide, quando intoxicados com fentanil tiveram aumentos significativos nas concentrações de catecolaminas após a infusão de naloxona (35).

A naloxona parece ser um tratamento eficaz na sobredosagem de NOS, com a consideração de que doses superiores às comumente usadas podem ser necessárias para reverter a depressão respiratória e evitar um desfecho fatal.

1.7 Vacinação

Uma abordagem imuno-farmacológica foi desenvolvida para o fentanil e os seus análogos, com o objetivo de reduzir o risco de dependência e o potencial de *overdose* destas drogas de abuso. Uma vacina conjugada, que induziu altos níveis de anticorpos com reatividade cruzada

para um amplo grupo de análogos do fentanil, foi criada. Esta abordagem visa proporcionar uma vacinação ativa de um conjugado proteína-droga para gerar um "imuno-antagonista" *in vivo*, que deve minimizar as concentrações do fármaco alvo nos locais de ação. De acordo com este estudo, após a imunização, a vacina induziu com sucesso a geração endógena de anticorpos IgG com especificidade para drogas da classe do fentanil. O hapteno formulado incorporou o esqueleto do núcleo N- (1-fenetilpiperidin-4-il) -N-fenilacetamida para adquirir ampla especificidade imunológica para todos os derivados do fentanil. Este composto é capaz de remover pequenas doses destas substâncias, mas também atenua doses grandes e potencialmente letais dos fármacos da classe do fentanil, fornecendo uma proteção significativa contra as doses letais de fentanil administradas em ratos (89).

1.8 Conclusões

Entre a variedade de artigos revistos, incluindo relatos de casos, é notável que as doses letais para as NSP são frequentemente variáveis e as mortes associadas a elas parecem ocorrer tanto em concentrações baixas como altas, provavelmente devido a diferentes graus de tolerância para diferentes indivíduos. Na maioria dos casos, os NOS são vendidos em combinação com outras substâncias psicoativas, como catinonas sintéticas, canabinóides sintéticos, antidepressivos, antipsicóticos, bem como cafeína e paracetamol. Congestão pulmonar e edema cerebral constituem achados comuns nas autópsias.

Os casos sobre análogos de fentanil reportados referem frequentemente vítimas masculinas em vez de mulheres.

Quando uma substância é classificada num dado *Schedule* pela DEA, o tráfico ilícito de NOS não parece diminuir. Na verdade, parece que assim que uma substância é *scheduled*, um novo análogo ocorre no mercado, como resposta para os consumidores, que continuam a procurar alternativas. Este é o caso do U-47700, que é um análogo do AH-7921, e foi imediatamente substituído pelo U-49900, após ser classificado em *Schedule I*.

Indivíduos que sofrem intoxicações por NOS geralmente desconhecem a verdadeira constituição da droga que compraram e consumiram. Os consumidores podem pensar que estavam a consumir heroína, fentanil ou oxicodona, quando, na verdade, estavam perante um NOS, que pode ter uma potência superior, aumentando assim o risco de *overdose*.

Dada a crescente conscientização sobre os NOS e o grande número de mortes relatadas nos últimos anos, assume particular importância a necessidade identificar com precisão estes compostos em matrizes biológicas, a fim de administrar um tratamento eficaz e reverter a depressão respiratória. Os clínicos que lidam com casos de intoxicação pelo fentanil devem ter em conta que, na verdade, a substância pode ser um análogo do fentanil. Por essa razão, seria muito útil incluir os opioides sintéticos nos procedimentos de triagem toxicológica de rotina, incluindo também a análise do cabelo, se disponível, para investigar o uso de drogas a longo prazo e possível tolerância aos opioides.

Para resolver este problema de saúde pública, é necessária uma melhor colaboração internacional, legislação eficaz, investigação e controlo eficaz de fóruns *online* de "produtos químicos de investigação" e garantir o alerta contínuo da comunidade.

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar

2.1 Introdução e Enquadramento Genérico

De forma a complementar a minha formação académica, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, optei por realizar a componente de estágio relativa à farmácia hospitalar. Esta teve lugar nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), Entidade Pública Empresarial (EPE), no período compreendido entre 22 de janeiro e 16 de março. Os SFH apresentam um período de funcionamento compreendido entre as 8h00m e as 17h30m, de segunda a sexta-feira, sendo que nos Sábados, funciona das 9 às 13 horas. Cada fim-de-semana está atribuído a uma farmácia que se encontra de prevenção, função à qual está imputado um telemóvel, de modo a ser possível a comunicação e, em caso de necessidade, a deslocação da farmácia aos SFH. Assim, é possível a garantia da preparação e cedência dos produtos farmacêuticos e certos dispositivos médicos durante 24h, mediante rotatividade das Farmácias.

O estágio em questão foi orientado pela Dr^a Sandra Queimado e pela Dr^a Sofia Jesus, a responsável pela direção técnica dos SFH da ULSCB e a Farmácia que colabora na gestão dos mesmos, respetivamente.

Considero que o estágio na componente hospitalar foi da maior relevância para a minha formação profissional, uma vez que os Serviços Farmacêuticos desempenham, nos hospitais, um papel essencial no que diz respeito à segurança, qualidade e eficácia da terapia medicamentosa dos doentes, constituindo assim um alicerce para o funcionamento hospitalar. Entre as funções do Farmacêutico Hospitalar, encontram-se a gestão (seleção, aquisição, armazenamento e distribuição) do medicamento e outros produtos farmacêuticos (como dispositivos médicos e reagentes), a implementação e monitorização da política de medicamentos, definida pelo Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a produção de medicamentos e a respetiva distribuição, a análise de matérias-primas e produtos acabados, a participação em Comissões Técnicas, a farmácia clínica, farmacocinética, farmacovigilância, a prestação de Cuidados Farmacêuticos, a colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos, a participação nos Ensaio Clínicos, bem como a colaboração na prescrição de Nutrição Parentérica (90).

2.1.1 Constituição e Distribuição Geográfica da ULSCB

O Hospital Amato Lusitano (que contém cerca de 225 camas), em conjunto com nove centros de saúde pertencentes ao distrito de Castelo Branco, constitui uma Unidade Local de Saúde (ULS) - Entidade Pública Empresarial (EPE) (91). Os Centros de Saúde pertencentes à ULSCB dividem-se nos seguintes grupos:

- Agrupamento de Centros de Saúde Beira Interior Sul: Centro de Saúde Idanha-a-Nova, Centro de Saúde Penamacor, Centro de Saúde Castelo Branco (dividido fisicamente em Centro de Saúde São Tiago e São Miguel) e Centro de Saúde Vila Velha de Rodão;
- Agrupamento de Centros de Saúde Pinhal Interior Sul: Centro de Saúde Oleiros, Centro de Saúde Proença-a-Nova, Centro de Saúde Sertã e Centro de Saúde Vila de Rei.

A ULSCB representa um modelo que pretende otimizar a resposta dos serviços através de uma gestão integrada das várias unidades de saúde, assumindo o utente como um ser holístico. Nos Centros de Saúde prestam-se cuidados de saúde primários, no Hospital prestam-se cuidados secundários em caso de agudização do estado de saúde e, articulado à ULSCB, existe também um serviço de gestão de altas, que distribui os utentes pelos centros de Cuidados Continuados quando necessário (92). Os SFH do Hospital Amato Lusitano possuem um papel crucial na garantia do bom funcionamento de todos os serviços associados a esta ULS, uma vez que têm a responsabilidade de gerir a dispensa de medicação, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, para todos os Centros de Saúde pertencentes à ULSCB, além dos serviços clínicos existentes no Hospital.

2.1.2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os SFH da ULSCB funcionam de forma autónoma em termos técnicos e científicos (90), regendo-se de acordo com o Manual de Farmácia Hospitalar (90,93). Estão localizados no piso 2 do Hospital Amato Lusitano, que é o piso de entrada, proporcionando um acesso fácil aos SFH, tanto pelo interior, como pelo exterior do Hospital.

Aquando da realização do meu estágio na Farmácia Hospitalar, a equipa de Farmacêuticas era constituída por 9 elementos, incluindo a Diretora Técnica, a Dr.^a Sandra Queimado; a equipa de Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) era composta por 6 elementos; os SFH disponham ainda de 4 Assistentes Operacionais (AO) que asseguravam auxílio em diversas tarefas. No serviço de Aprovisionamento, encontravam-se disponíveis 4 assistentes técnicos, que trabalhavam no âmbito dos SFH. Os recursos humanos constituem a base essencial dos SFH, sendo, assim, da máxima importância assegurá-los, tanto em termos quantitativos, como em termos qualitativos (90).

De forma a otimizar a produtividade e reduzir possíveis erros, os SFH da ULSCB dispõem de um *software* informático - Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) - *Glintt - Healthcare Solutions S.a.*. Este permite às farmacêuticas visualizar as prescrições médicas imediatamente após a sua elaboração pelo médico, excluindo a necessidade da receita em papel, aquando da dispensa de medicamentos em Ambulatório. Esta abordagem tecnológica permite também às farmacêuticas ter conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, do diagnóstico médico (primário e eventualmente secundário), incluindo possíveis alergias, sendo estes dados atualizados sistematicamente de acordo com as alterações da prescrição médica, aumentando assim a segurança da validação farmacêutica.

Esta validação é realizada tendo por base uma otimização da terapêutica, visando obter uma racionalização da terapêutica.

Quanto à organização física e espacial dos SFH, é relevante destacar algumas divisões:

- Sala das Farmacêuticas: local de trabalho de 7 Farmacêuticas, onde dispõem de recursos informáticos e bibliográficos, que utilizam diariamente no desempenhar das suas funções. Neste local, encontra-se também presente um cofre destinado ao armazenamento psicotrópicos e/ou estupefacientes, assim como, uma parte dos medicamentos dispensados em regime de Ambulatório;
- Sala de Ambulatório: espaço com acesso externo aos SFH e que dispõe de uma campainha. Nesta sala, encontra-se um computador, onde as farmacêuticas podem aceder às prescrições e ao histórico do utente, registando a dispensa informaticamente. Neste espaço encontram-se armazenados uma parte dos medicamentos dispensados em regime Ambulatório. Os utentes podem deixar, neste espaço, as suas considerações em relação aos SFH, numa Caixa de Sugestões implementada para o efeito;
- Sala de Reembalamento: espaço onde se encontra o equipamento necessário ao reembalamento dos medicamentos a serem dispensados, principalmente, para o sistema de distribuição diária por dose unitária. Este espaço encontra-se a uma temperatura que não deve exceder os 23 °C e uma humidade relativa de 75% (94).
- Sala de Preparação de Medicamentos Manipulados: espaço onde se encontram disponíveis diversos materiais e equipamentos laboratoriais, assim como os reagentes destinados à preparação de medicamentos manipulados.
- Sala de Preparação de Citotóxicos: espaço destinado à preparação de medicamentos citotóxicos e medicamentos biológicos. Esta sala encontra-se dividida: uma antecâmara (onde os operadores se equipam devidamente) liga o local de preparação, dotado de uma câmara de fluxo laminar, ao espaço que dá acesso à Sala de trabalho. Nesta parte da Sala de preparação, encontra-se um *transfer*, por onde são transferidos todos os objetos necessários à preparação, depois de pulverizados com álcool.
- Sala de Preparação de Misturas Nutritivas para Alimentação Parentérica: não se encontra em laboração;
- Armazém Central: espaço onde se encontram armazenados os medicamentos em cinco armários deslizantes e quatro frigoríficos permanentemente monitorizados, no que concerne a parâmetros de temperatura e humidade. Nos armários, os medicamentos estão organizados segundo a denominação comum internacional (DCI) por ordem alfabética;
- Zona de Receção de Encomendas: espaço ligado diretamente ao exterior e de fácil acesso pelo armazém de medicamentos;

- Sala de Distribuição Diária em Dose Unitária: espaço onde se localiza o Kardex®, as gavetas da Dose Unitária, o armário que contém as benzodiazepinas, o armário que contém os medicamentos derivados do plasma e ainda um frigorífico onde se armazenam citotóxicos. Nesta sala, decorre a preparação da medicação nos módulos de Dose Unitária pelos TDT, com auxílio de um AO.
- Sala de Direção: espaço reservado à gestão, onde se localiza o gabinete da Dr^a Sandra Queimado e o gabinete da Dr^a Sofia Jesus, que apoia a Diretora Técnica na tarefa de gestão.
- Biblioteca: espaço onde se encontram disponíveis diversos recursos bibliográficos, à disposição dos recursos humanos dos SFH. Este local funciona também como Sala de Ensaio Clínicos e possui um acesso restrito.

2.2 Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

Os recursos humanos são a componente base de uma gestão de qualidade (93). A gestão dos SFH assegura o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos utentes que deles beneficiam (90).

2.2.1 Seleção e Aquisição de medicamentos

A seleção de medicamentos deve orientar-se pelo Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e pelas necessidades terapêuticas dos doentes do Hospital.

A aquisição de bens compete ao serviço de aprovisionamento em articulação com os SFH. Estes devem elaborar previsões, baseando-se, geralmente, no consumo dos 2 anos anteriores + 10%, entre outros indicadores de gestão.

A aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos deve respeitar a legislação portuguesa que rege todas as compras por parte do setor público, nomeadamente o Código do Contratos Públicos, e obedecer à livre concorrência e transparência.

Nos SFH da ULSCB, a compra da maioria dos medicamentos é realizada ao abrigo de acordos quadro realizados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), disponível *online*, respeitando todos os procedimentos concursais obrigatórios. A SPMS tem como objetivo facilitar a aquisição de produtos pelos organismos públicos do Ministério de Saúde, promover a transparência e reduzir o tempo de espera para obtenção dos produtos ou serviços.

A SPMS desenvolve acordos quadro, selecionando previamente, através de concurso, alguns fornecedores para aquisição de diversos produtos. OS Serviços de Aprovisionamento da ULSCB consultam, através do catálogo *online* da SPMS, o produto pretendido, optando pelo

fornecedor economicamente mais vantajoso, tendo em conta os critérios de escolha (possibilidade de adaptação à dose unitária, forma farmacêutica, entre outros).

A SPMS elabora procedimentos com vista à aquisição centralizada, após o pedido de previsões globais aos Hospitais de determinados artigos, de forma a obter descontos financeiros (95).

Existem alguns casos particulares de aquisição, como por exemplo, a aquisição de medicamentos em situações de emergência, medicamentos que requerem Autorização de Utilização Excepcional (AUE), medicamentos sujeitos a receita médica restrita (MSRMR), medicamentos extra-FHNM e a aquisição de medicamentos sujeitos a controlo especial.

A CFT pode acrescentar opções terapêuticas não contempladas pelo mesmo, sustentando-se em critérios baseados na melhoria da qualidade de vida dos utentes e em critérios fármaco-económicos (90). Perante um pedido de medicamento (AD4), é necessário averiguar se o medicamento em questão está incluído no FHNM. Na eventualidade de se tratar de uma nova opção terapêutica, compete à CFT assegurar que existe Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal para o medicamento em questão, ou, caso contrário, garantir uma autorização de utilização, pelo INFARMED, através da elaboração de um pedido de AUE (96).

No caso do medicamento em causa não ser contemplado pelo Catálogo *online* dos SPMS, existem duas possibilidades: ajuste direto e concurso público, ambos com necessidade de critérios de escolha fornecidos pelos SFH. No primeiro caso é escolhido um fornecedor de entre 3 propostas. No caso dos concursos públicos é publicitado o caderno de encargos numa plataforma *online*, onde constam os critérios tidos em conta pelos SFH, de forma a que todos os fornecedores possam concorrer. Os SFH participam no processo de seleção, fazendo parte do júri. Dependendo do valor económico em questão, a aquisição pode requerer ou não a autorização do Conselho de Administração.

Em situações de emergência, no caso de ocorrer rotura de *stock* de algum produto, o mesmo pode ser adquirido através de um pedido de empréstimo a um hospital próximo ou através de uma farmácia local.

No que diz respeito a medicamentos sujeitos a circuito especial, como é o caso dos estupefacientes/psicotrópicos, além da nota de encomenda, deve ser preenchido o Anexo VII. A nota de encomenda é da responsabilidade do serviço de aprovisionamento da ULSCB (93).

No processo de aquisição de medicamentos, devem ser registados como dados mínimos: a data e número do pedido; a descrição de fornecedor; e enumeração e identificação dos produtos e respetivas quantidades (90).

A diretora dos SFH, Dr^a Sandra Queimado, redige uma contagem anual (inventário) de *stocks* e um Plano de Atividades que fundamenta os pedidos de compra e plano de ação para o novo ano. São registados e reportados o Consumo de Medicamentos de Ambulatório trimestral (registo de quanto se gasta com cada patologia), o Consumo por Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM) e por Grupo Farmacoterapêutico, entre outros relatórios.

2.2.2 Receção dos Produtos Farmacêuticos

Os medicamentos, produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos, depois de requisitados, são entregues nos SFH e recebidos e conferidos por um TDT, armazenados por um AO e posteriormente registados por um assistente técnico.

A zona de receção está diretamente ligada ao exterior (cais exterior de acesso), e é facilmente acessível através do armazém dos medicamentos.

Para o processo de Receção de Produtos Farmacêuticos, está disponível um computador, onde é possível aceder às Notas de Encomenda, com a finalidade de comparar as mesmas com as Guias de Remessa, que se fazem acompanhar dos produtos farmacêuticos recebidos. Neste âmbito, as encomendas são conferidas qualitativa e quantitativamente, e são verificados os lotes e prazos de validade. O transportador entrega ao TDT a guia de remessa ou a fatura da encomenda. Esta deve ser assinada pelo TDT e o respetivo triplicado entregue ao transportador. No caso da encomenda se fazer acompanhar da respetiva fatura, o original deve ser entregue no Serviço de Contabilidade, enquanto que se se tratar da guia de remessa, o original fica no Serviço de Aprovisionamento. Os duplicados permanecem nos SFH.

O registo de entrada do produto no *stock* é realizado por um assistente técnico no Serviço de Aprovisionamento. No caso dos medicamentos hemoderivados é exigida a conferência dos boletins de análise e dos certificados de autorização de utilização de lote (CAUL) emitidos pelo INFARMED e os mesmos são arquivados num dossiê por ordem de entrada, na Sala das Farmacêuticas.

As matérias-primas utilizadas na produção de medicamentos são acompanhadas do respetivo boletim de análise, na receção, e o mesmo é conferido quanto à sua concordância com a Farmacopeia Portuguesa IX.

A receção de produtos farmacêuticos na ULSCB ocorre, de acordo com as orientações do Manual da Farmácia Hospitalar (90,93).

2.3 Armazenamento de medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos

O armazenamento dos produtos farmacêuticos na ULCB é realizado por um AO.

Os produtos farmacêuticos são armazenados de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos mesmos. A temperatura é mantida inferior a 25 °C e a humidade a 60 %. Estas variáveis são monitorizadas por sensores distribuídos pela Farmácia, que emitem um alarme caso estes critérios não sejam cumpridos.

O armazém dos SFH é caracterizado pela sua dinâmica, possuindo armários rolantes, permitindo ajustar a distância entre os mesmos consoante as necessidades no momento. No armazém existem também frigoríficos (temperaturas entre os 2-8°C) destinados ao armazenamento de produtos farmacêuticos termossensíveis, assim como uma bancada de trabalho à disposição. Os frigoríficos de armazenamento dos SFH possuem um sistema de

alarme, que caso a temperatura não se encontre nos parâmetros devidos, é ativado e é enviada automaticamente uma SMS para o telemóvel imputado à prevenção e para os Serviços de Instalações e Equipamentos (SIE) da ULSCB.

Todos os medicamentos estão rotulados e arrumados segundo ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI). Os medicamentos são armazenados de modo a respeitar a regra respeitando a regra *First - Expired, First - Out (FEFO)* para que sejam dispensados primeiro os que possuem prazo de validade mais curto.

Na última secção do armazém podem encontrar-se alguns produtos farmacêuticos à parte, como é o caso dos contraceptivos, contrastes radiológicos e bolsas de nutrição. Existe uma sala individualizada em relação ao armazém central, onde se armazena material de penso para feridas.

É importante, sobretudo para garantir a segurança dos utentes, que os prazos de validade dos produtos em *stock* sejam regularmente verificados e controlados. Nos SFH da ULSCB realiza-se uma averiguação dos prazos de validade dos produtos na Farmácia mensalmente e nos serviços clínicos de 3 em 3 meses. Relativamente aos produtos que acabam brevemente a validade, a farmacêutica responsável pelo sector deve, de modo geral, com 3 meses de antecedência, entrar em contacto com o respetivo fornecedor para avaliar a possibilidade do mesmo aceitar o lote e ceder o crédito, ou troca, aos SFH no valor desse medicamento ou, numa segunda hipótese, o fornecedor rejeita a devolução e o medicamento vai ser eliminado nos SFH. O farmacêutico é ainda responsável pela retirada dos produtos farmacêuticos do *stock* do sistema informático.

Os *stocks* de produtos são controlados informaticamente, o que permite uma monitorização constante e em tempo real dos consumos da ULS. Existe uma contagem real mensal de certos medicamentos, como os hemoderivados e as vacinas, e quinzenal para os estupefacientes e para as benzodiazepinas. Nos serviços clínicos, os *stocks* são verificados a cada 3 meses pelos TDT da Farmácia.

Na ULSCB está implementada a metodologia Look Alike, Sound Alike (LASA) - sinalética de letras maiúsculas no meia das palavras, de modo a prevenir os erros passíveis de acontecer com medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhantes. Durante o meu estágio nos SFH, tive oportunidade de verificar e auxiliar o reforço da implementação da sinalética LASA no serviço clínico Psiquiatria (97).

2.3.1 Armazenamento Especial

O armazenamento especial diz respeito aos inflamáveis, gases medicinais, estupefacientes, citotóxicos e medicamentos ou reagentes que necessitem refrigeração.

Os inflamáveis estão armazenados num local individualizado dos restantes produtos farmacêuticos, com acesso fácil ao exterior. Os estupefacientes estão armazenados à parte, num cofre, com acesso restrito, na Sala das Farmacêuticas. O armazenamento dos gases medicinais tem lugar num piso inferior à Farmácia, num local individualizado e ventilado. Os medicamentos citotóxicos estão armazenados na Sala de Trabalho, junto à Sala de Preparação de Citotóxicos, num local individualizado, ou num frigorífico existente na Sala de Distribuição, consoante as características dos medicamentos.

2.4 Distribuição de produtos farmacêuticos

Compete aos SFH a obtenção, distribuição e controlo de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos fornecidos pelo Hospital aos doentes internados, assim como aos doentes em regime ambulatorio. Existe ainda dispensa de medicamentos sujeitos a circuito especial, como os estupefacientes e os hemoderivados. Como em todos os estabelecimentos hospitalares, a distribuição de medicamentos é a componente mais visível, constituindo o denominador comum da atividade farmacêutica. A distribuição farmacêutica visa fornecer o medicamento correto, na quantidade e qualidade corretas, ao doente certo, segundo a prescrição médica e tendo por base a racionalização da terapêutica (93).

2.4.1 Distribuição Tradicional de Medicamentos

A Distribuição Tradicional constitui uma alternativa à distribuição de medicamentos em dose unitária, quando a mesma não é viável. Este sistema consiste na distribuição de medicamentos ou produtos a um serviço clínico que efetua uma requisição para reposição de *stock*, manual ou eletronicamente, por parte de um enfermeiro do respetivo serviço. Este submete o pedido, que depois de validado por uma Farmacêutica, é preparado por um TDT, conferido por amostragem pela Farmacêutica responsável pelo Serviço Clínico e posteriormente transportado até ao serviço clínico por um AO (97).

O *stock* em questão é o que foi previamente acordado entre cada serviço e os SFH, mediante as necessidades quanto a cada medicamento.

Este sistema de distribuição decorre segundo uma escala definida:

- Segunda e Quinta-feira: procede-se à reposição de medicamentos gerais (comprimidos, injetáveis, pomadas, xaropes, colírios,...);
- Terça-feira: reposição de injetáveis de grande volume;
- Quarta-feira: reposição de desinfetantes, detergentes e pensos para feridas.

A distribuição tradicional apresenta algumas desvantagens: acumulação de determinados produtos em *stock*, o desperdício não controlado e a falta de intervenção do farmacêutico no perfil farmacoterapêutico do doente.

2.4.2 Distribuição Tradicional de Medicamentos por com recurso a Armazéns Avançados

A distribuição com recurso a Armazéns Avançados está implementada na ULSCB, apenas no serviço clínico de Ortopedia e no Centro de Saúde S.Miguel de Castelo Branco.

Esta metodologia baseia-se na definição de níveis de *stock* mínimos e máximos previamente definidos consoante a necessidade dos serviços. O consumo dos medicamentos é registado usando um dispositivo com leitor de lotes, de forma a manter o *stock* atualizado. Quando é atingido o *stock* mínimo de um produto, este aparece automaticamente na lista de produtos a ser repostos pelos SFH. Apenas são repostos os produtos registados como consumidos.

Produtos que não estejam contemplados nos *stocks* definidos, podem ser requisitados, mediante um pedido extra-acordo, nos seguintes casos:

- Rotura de *stock* antes da próxima data de reposição;
- Medicação de caráter sazonal;
- Tratamentos específicos;
- Medicação que necessita justificação médica.

O objetivo da implementação dos Armazéns Avançados é beneficiar de uma gestão de *stocks* centralizada em toda a ULSCB, de forma a que os SFH tenham conhecimento em cada momento das existências nos armazéns. Este método permite uma gestão eficiente de *stocks* e diminuição de roturas, o que resulta em melhores níveis de prestação de serviços, e à diminuição dos desperdícios.

2.4.3 Distribuição por Reposição de Stocks nívelados

Na ULSCB está implementado o sistema Pyxis, semi-automatizado, organizado por reposição de *stock* por níveis. Trata-se de um sistema de distribuição semi automatizado, onde estão armazenados fármacos em quantidades pré-estabelecidas (*stock* máximo e mínimo para cada medicamento) pelos serviços clínicos juntamente com os farmacêuticos. Este sistema de armazenamento e distribuição de medicamentos apresenta-se sob a forma de um armário que contém no seu interior a medicação dividida por gavetas, possuindo diferentes níveis de controlo e acesso. Estes equipamentos estão instalados nos serviços de Urgência, Bloco Operatório, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) e Hospital Dia de Hemodiálise,

sendo que todos estes estão conectados com um computador central, localizado nos SFH, na Sala das Farmacêuticas, através do qual, se garante a gestão das restantes unidades (97).

Quando é necessário um medicamento, o enfermeiro identifica-se (sendo necessária a sua impressão digital num leitor desenhado para o efeito), identifica o doente ao qual vai ser administrada a medicação e acede apenas à gaveta e divisória correspondente, que abre automaticamente.

Quando é atingido o *stock* mínimo de um produto farmacêutico, é gerada automaticamente, uma listagem referente a cada serviço clínico para que se proceda à sua reposição. As reposições são, geralmente, realizadas por um TDT, exceto no caso dos medicamentos estupefacientes, em que é a Farmacêutica responsável que procede às reposições.

Este sistema automatizado apresenta as seguintes vantagens: a redução do tempo inerente ao processo de distribuição de medicamentos; controlo de *stocks* mais eficaz; controlo de prazos de validade mais eficaz; obtenção de registo sobre todas os movimentos efetuados, incluindo o nome do doente a que se destina a medicação, o médico prescriptor e o enfermeiro responsável pela administração.

No decorrer do meu estágio, tive oportunidade de acompanhar e ajudar os TDT na reposição dos Pyxis em todos os serviços supra-mencionados.

2.4.4 Distribuição por requisição individualizada

A distribuição por requisição individualizada consiste num sistema de distribuição complementar à distribuição complementar de medicamentos por reposição de *stocks*, em que a requisição é validada por uma Farmacêutica e posteriormente dispensada.

2.4.5 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

A distribuição de medicamentos em sistema de dose unitária (Figura 2.1) surge no sentido de aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir os riscos de interações, racionalizar melhor a terapêutica, os enfermeiros dedicarem mais tempo aos cuidados dos doentes e menos nos aspectos de gestão relacionados com os medicamentos, atribuir mais correctamente os custos e redução dos desperdícios (90).

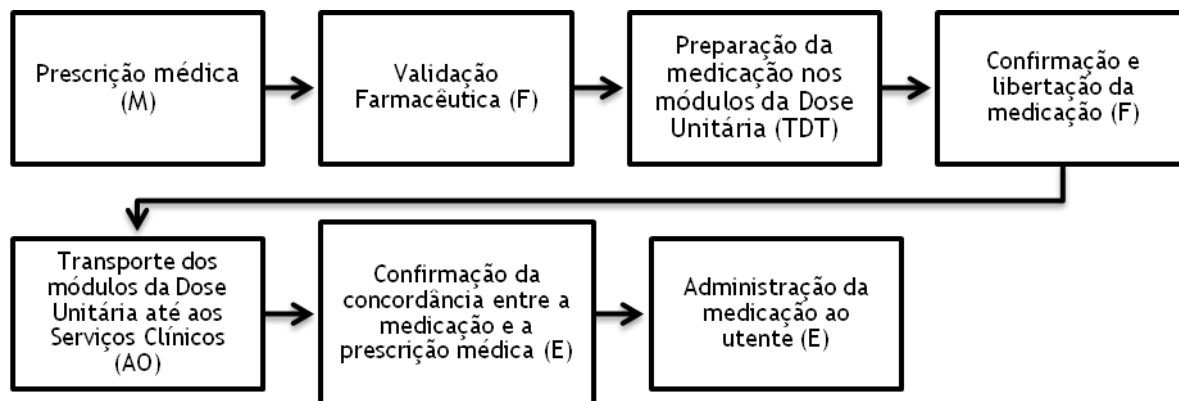


Figura 2.1. Fluxograma da distribuição individual diária em dose unitária. (M) - médico/a; (F) - farmacêutico/a; (TDT) - técnico/a de diagnóstico e terapêutica; (AO) - assistente operacional; (E) - enfermeiro/a.

O procedimento da DIDDU inicia-se com a prescrição médica, que é posteriormente submetida a validação por uma Farmacêutica nos SFH, processo ao qual tive oportunidade de assistir várias vezes durante o meu estágio. Durante a validação, a Farmacêutica tem vários fatores em conta, incluindo o perfil farmacoterapêutico da medicação prescrita tendo em conta o diagnóstico, a dose, a posologia, a duração do tratamento, a vida de administração, possíveis interações e a forma farmacêutica. Estão disponíveis no *software* várias informações, incluindo eventuais alergias do doente, as justificações clínicas e conexão ao prontuário terapêutico. Este processo constitui uma oportunidade para realizar reconciliação terapêutica, uma vez que o contacto com os médicos é facilmente acessível nos SFH, permitindo esclarecer a intenção de eventuais discrepâncias. Depois de validadas as prescrições, estas ficam disponíveis para os TDT, que começam a prepará-las nas gavetas dos módulos de dose unitária, sendo que cada módulo corresponde a um serviço clínico (**Anexo 2.1**) e cada gaveta está identificada com uma etiqueta, na qual constam 3 dados que identificam o doente (nome do doente, o número do processo e a data de nascimento), bem como, o número da cama e o serviço clínico. A preparação da medicação é realizada por um TDT, com auxílio de um AO, recorrendo ao sistema semiautomático Kardex® (**Anexo 2.2**). Este dispositivo apresenta um leque de prateleiras, contendo inúmeras gavetas, e uma rotação vertical. Quando está a ser utilizado, no ecrã associado a este sistema está indicado qual o serviço a ser preparado (pré-seleccionado pelo TDT), o medicamento a ser retirado, a quantidade e a identificação do doente (número da cama e nome) a que se destina, ou seja, a gaveta em deve ser colocado. Para facilitar o processo, a prateleira que contém o medicamento em questão é disposta ao nível do operador e a respetiva gaveta do Kardex® é assinalada com uma luz vermelha.

Existem medicamentos que não estão contemplados neste sistema, pelo que são externos ao Kardex®. Estes são posteriormente adicionados pelos TDT e conferidos na totalidade pela

farmacêutica responsável pelo serviço clínico. Além disto, existem medicamentos que, apesar de estarem incluídos no Kardex®, no momento da preparação, por alguma razão, estão em falta - as incidências do Kardex®. Estas são também conferidas na totalidade pela farmacêutica.

Muitas vezes, após ou durante a preparação, ocorrem alterações nas prescrições médicas, pelo que, após validadas, as gavetas são novamente preparadas de acordo com as novas prescrições. As alterações feitas às gavetas são todas revistas pela farmacêutica responsável pelo respetivo serviço.

Além destas situações, em que a farmacêutica confere a totalidade dos produtos farmacêuticos, os serviços clínicos Obstetrícia, Ginecologia, Pediatria e Gastroenterologia são alvo de revisão total de todas as camas pelas farmacêuticas. Nos restantes serviços clínicos, são revistas pelo menos 10% das gavetas.

Nos SFH da ULSCB, a DIDDU é realizada todos os dias até às 16h, para o dia seguinte (período de 24h). Após a libertação do módulo de dose unitária, este é transportado por um AO até ao respetivo serviço clínico, onde um Enfermeiro deve conferir a concordância entre a medicação enviada e a prescrição médica e, posteriormente, administrá-la ao doente.

Os SFH não laboram de forma contínua, pelo que no caso de ser necessária medicação adicional, após a libertação do módulo de dose unitária dos SFH, deverá ser emitida uma requisição por doente, por parte de um enfermeiro. Após as 17 horas e 30 minutos (hora de encerramento dos SF da ULSCB) apenas é fornecida a terapêutica de carácter urgente, pela farmacêutica em regime de prevenção.

Nas sextas-feiras, a medicação é preparada para as 72 horas seguintes (sábado, domingo e segunda-feira) e nos dias anteriores a feriados, para as 48 horas seguintes.

A medicação que, por alguma razão, não é administrada aos doentes, é devolvida aos SFH e a revertência da medicação ao *stock* é realizada por um TDT.

No decorrer do meu estágio, tive oportunidade de participar na preparação da medicação, incluindo com recurso ao kardex®, assim como na conferência das gavetas e na realização das revertências.

2.4.6 Distribuição de Medicamentos a doentes em Ambulatório

A possibilidade de um número significativo de doentes poder fazer os seus tratamentos em regime ambulatório, proporciona algumas vantagens, como a redução dos custos e dos riscos (como as infeções nosocomiais) associados ao internamento, e a possibilidade do doente poder receber o tratamento que necessita em ambiente familiar. Este regime permite aos

Farmacêuticos monitorizar de forma regular fatores como a adesão à terapêutica, a correta administração da medicação, a possível ocorrência de efeitos secundários, associando uma maior segurança à terapêutica, particularmente relevante para determinados medicamentos com margem terapêutica estreita. Os medicamentos dispensados nos SFH são comparticipados a 100% (90).

Nos SFH da ULSCB, a dispensa de produtos farmacêuticos em regime ambulatorio, é da competência de uma farmacêutica responsável pela área. Este serviço tem lugar numa sala destinada para o efeito, que tem acesso fácil e exterior aos SFH e onde a entrada se faz anunciar pelo som de uma campainha. O horário de funcionamento do serviço de ambulatorio nos SFH da ULSCB é das 9 horas às 16 horas, de segunda a quinta-feira, e das 9 horas às 14 horas, nas sextas-feiras.

Na sala de ambulatorio, está disponível um computador, onde a farmacêutica tem acesso às prescrições médicas e regista a dispensa da terapêutica, bem como uma Caixa de Sugestões e um armário com parte da medicação dispensada neste regime. A restante medicação encontra-se na Sala das Farmacêuticas, e no caso da medicação termolábil, o armazenamento é num frigorífico perto da sala de ambulatorio (no caso dos medicamentos biológicos) ou nos restantes frigoríficos, dispostos no armazém. Este espaço apresenta como desvantagem a falta de privacidade entre os doentes, facto que estava em fase de alteração na altura do estágio.

Os medicamentos são dispensados numa quantidade que corresponda a 30 dias (98), com exceção dos medicamentos referentes ao serviço de Urologia, em que há cedência de medicação para 6 meses, assim como dos medicamentos referentes à oncologia médica, em que há cedência de medicação em quantidade suficiente até à próxima consulta. Consiste ainda exceção, o período pós-cirúrgico, em que a medicação é cedida por um tempo determinado (99).

Os encargos provenientes dos medicamentos dispensados dizem respeito, consoante o enquadramento legal aplicável, às Administrações Regionais de Saúde (ARS/ Unidades Locais de Saúde (ULS), à Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), aos subsistemas de saúde do doente, empresas seguradoras ou outra entidade privada ou pública (100). A medicação sem base legal, pode ser dispensada, caso exista uma autorização do Conselho de Administração e, no caso de não ter indicação ou estudo económico para o efeito, é necessária uma autorização do INFARMED.

Na ULSCB, o processo inicia-se com a introdução de uma prescrição médica no sistema informático, com exceção dos medicamentos referidos no Anexo 1 da Portaria n.º 48/2016, que determina que a prescrição pode ser feita por consultas especializadas no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, desde que centro prescritor esteja

registado no *site* da Direção-Geral da Saúde (101). Nestes casos, na primeira cedência de medicação é necessário preencher os dados de Registo Mínimo e submeter a aprovação do Conselho de Administração. Todos os medicamentos que têm elevado valor económico, ainda que tenham suporte legal, são submetidos a aprovação do Conselho de Administração. No caso de dispensa dos estimulantes da eritropoese, a primeira cedência deve ser acompanhada do relatório médico (102). Quando as eritropoetinas são prescritas a doentes residentes fora da área de influência da ULSCB, o registo informático efetua-se no módulo MED (admissões diretas), alterando o subsistema responsável para a Administração Regional de Saúde (ARS) ou ULS da área de residência (102).

Na primeira visita do utente à Farmácia Hospitalar, este deve fazer-se acompanhar do seu Cartão de Cidadão e assinar o Termo de Responsabilidade providenciado pelos SFH. No caso de não ser o próprio utente a dirigir-se à Farmácia, o/a cuidador/a deve, igualmente, fazer-se acompanhar de identificação e assinar o Termo de Responsabilidade, indicando o grau de parentesco, sendo que estes dados serão registados no sistema informático.

O processo de dispensa inicia-se, com a introdução do nome ou número de processo do utente no sistema informático, que dá imediato acesso à prescrição médica. A Farmacêutica analisa a prescrição e tem sempre possibilidade de contactar o prescritor para esclarecer qualquer dúvida. São tidos em conta fatores chave, como o medicamento prescrito, dose, forma farmacêutica e quantidade, a correta identificação do doente, a entidade responsável, o centro de custo, o tipo de episódio (MED/CON/HDI) e o despacho (grupo) por receita ou por medicamento, no caso em que existem medicamentos com diferentes despachos na mesma receita (100). A medicação é então dispensada pela Farmacêutica, que tem em consideração se o utente vai iniciar tratamento ou se se trata de uma medicação habitual, indicando, em qualquer um dos casos, a posologia, bem como a forma de administração e possíveis efeitos secundários, se considerado relevante. Em todos os casos é registada a quantidade e o lote do medicamento dispensado.

Parte do período do meu estágio nos SFH foi dedicada a esta secção, pelo que tive oportunidade de realizar todos os passos acima descritos.

2.4.7 Circuitos especiais de Distribuição

2.4.7.1 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Os medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos encontram-se armazenados na Sala das Farmacêuticas, num armário individualizado com fechadura de segurança, que contém prateleiras que permitam a arrumação dos medicamentos estupefacientes de forma correcta (separados e rotulados). As Benzodiazepinas são medicamentos sujeitos a uma contagem quinzenal pela Farmacêutica responsável pelo circuito.

A receção dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos é acompanhada do preenchimento do anexo VII, que contém o número da nota de encomenda, o laboratório a que se requisita, a designação, a forma farmacêutica, a dosagem e a quantidade pedida e fornecida. O anexo VII é assinado pela Dr^a Sandra Queimado ou pela farmacêutica responsável e pelo Diretor Técnico da entidade fornecedora. Aquando da dispensa, é preenchido o anexo X, onde consta o medicamento solicitado, a forma farmacêutica, a dosagem, a quantidade, serviço requerente, o/os doente/s a que se destina, a assinatura do médico prescriptor, da Farmacêutica que dispensa, da pessoa que entrega no serviço clínico e de quem recebe. O Enfermeiro que administra, regista e assina no referido, que é posteriormente enviado aos SFH. No que concerne à distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos por *Pyxis*, esta só pode ser realizada pela farmacêutica responsável pelo circuito.

O registo de receção e dispensa destes medicamentos é posteriormente realizado informaticamente pela Farmacêutica responsável pelo serviço, com o intuito de ser enviado ao INFARMED.

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos encontram-se sujeitos a legislação restrita (103).

Durante o meu estágio tive oportunidade de observar este circuito, bem como, participar no registo informático do mesmo.

2.4.7.2 Medicamentos Hemoderivados

Na receção dos medicamentos hemoderivados são conferidos os boletins de análise e dos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED. A distribuição de derivados do sangue ou plasma humano encontra-se regulamentada por legislação específica (104). Os medicamentos hemoderivados, estes são submetidos a estudos por lote pelo INFARMED que emite o CAUL (Certificado de Autorização de Utilização de Lote), de forma a garantir o seu controlo. Para a requisição deste tipo de medicamentos existe um impresso específico a ser preenchido para o efeito, regulado pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro [13].

Deste impresso fazem parte duas vias, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”. A primeira fica armazenada nos SFH e a segunda fica no processo do utente no serviço clínico requisitor. A “Via Farmácia” é composta por três quadros: A, B e C. No quadro A encontra-se a identificação do médico prescriptor e do doente. O quadro B diz respeito à requisição/justificação clínica e deve ser preenchido pelo médico. Quanto ao quadro C, este é da responsabilidade dos SFH, no qual se regista o medicamento hemoderivado a ser dispensado, a dose, a quantidade, o lote, o fornecedor, o número do respetivo CAUL, assim como, a data, a assinatura e o número mecanográfico do farmacêutico que procede à dispensa.

As instruções de preenchimento da requisição encontram-se descritas no próprio impresso. Na dispensa, é colocada uma etiqueta na embalagem dos produtos, onde constam obrigatoriamente a identificação do doente, as condições de conservação e o serviço clínico requisitante. No caso dos medicamentos não serem administrados por alguma razão, devem ser devolvidos aos SFH dentro de 24h.

No decorrer do meu estágio, tive oportunidade de observar e auxiliar a dispensa destes medicamentos.

2.4.7.3 Antibióticos de Reserva

O recurso excessivo de antibióticos de reserva levou a que a resistência bacteriana se tornasse num problema de saúde pública. Neste sentido, a equipa Farmacêutica da ULSCB tem a preocupação de efetuar especial monitorização no que diz respeito ao uso destes medicamentos. De modo a garantir restrição do uso de antibióticos de reserva, a ULSCB tornou obrigatório o preenchimento de justificação clínica para os antibióticos e a realização de antibiograma para os antibióticos de reserva.

Neste âmbito, foi desenvolvido o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), que será descrito em momento oportuno deste relatório.

2.4.7.4 Medicamentos Eritropoietinas

O acesso ao medicamento Eritropoietina Humana Recombinante está regulado pelo Despacho n.º 9825/98, de 13 de Maio, alterado pelos Despachos nºs 6370/2002, de 7 de Março e 22569/2008, de 22 de Agosto. De acordo com o referido despacho todos os doentes com insuficiência renal crónica, em diálise, têm acesso gratuito à metoxi polietilenoglicol-epoetina beta, darbepoetina alfa, epoetina alfa e epoetina beta (105).

Nos SFH da ULSCB é recebida semanalmente uma requisição, solicitada pelo serviço de hemodiálise, com indicação de todas as eritropoietinas específicas para cada doente. Esta dispensa está a cargo de uma farmacêutica que procede à análise do impresso.

Estes medicamentos são também dispensados em regime Ambulatório.

2.5 Produção de medicamentos

De um modo geral, atualmente, as preparações farmacêuticas destinam-se essencialmente a um leque restrito de situações, incluindo doentes individuais e específicos (fórmulas pediátricas, por exemplo), necessidade de reembalagem de doses unitárias sólidas, preparações assépticas (soluções e diluições de desinfetantes), preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas (90).

2.5.1 Medicamentos Citotóxicos

É da responsabilidade do farmacêutico hospitalar a sua intervenção profissional e responsável num conjunto de práticas relacionadas com medicamentos de alto risco e margem terapêutica estreita, específicos do ambiente hospitalar, como é o caso dos medicamentos citotóxicos (106).

Na ULSCB, os doentes recebem tratamento citotóxicos no serviço de Hospital de Dia da Unidade de Administração de Citotóxicos (UAC).

Estes medicamentos são preparados nos SFH, na Sala de Preparação de Citotóxicos. A prescrição médica é validada pela Farmacêutica responsável pelo serviço clínico, com base nos protocolos inseridos no sistema informático, com especial enfoque em dados como o nome do doente, peso, altura e superfície corporal, AUC e relação com a dose, diagnóstico, número e dia do ciclo, calendário de administração, fatores relacionados com o fármaco, solventes dos fármacos e respetivas concentrações, tempo de perfusão e via de administração, nome do prescriptor e data da prescrição. A farmacêutica, na Sala de Trabalho, realiza a preparação da pré-medicação e materiais necessários, juntamente com as fichas de preparação e rótulos (em triplicado), em bandejas, devidamente identificadas com o serviço clínico, o nome do doente, o número do processo, a denominação comum internacional (DCI), quantidade e data de administração. Este processo é duplamente validado por outra farmacêutica (107).

A Sala de Preparação destes medicamentos possui uma pressão de ar negativa.

A preparação de medicamentos citotóxicos na ULSCB é realizada por um TDT e uma das farmacêuticas, com apoio de outra farmacêutica, que se encontra na Sala de Trabalho. As bandejas com a pré-medicação e materiais necessários, juntamente com as fichas de preparação e rótulos são pulverizadas com álcool isopropílico a 70% e depois enviadas pelo *transfer* para a divisão da Câmara de Fluxo Lâminar. A Farmacêutica e o TDT responsável equipam-se devidamente na antecâmara e dirigem-se à divisória onde se prepara a medicação. De modo geral, o TDT prepara os medicamentos na Câmara de Fluxo Lâminar contando a supervisão e apoio de uma farmacêutica. Terminadas e rotuladas as preparações, estas são enviadas pelo *transfer*, acondicionadas num saco opaco, onde é colocado também um rótulo e transportadas ao serviço clínico por um AO.

A Câmara é limpa pelo TDT responsável, todos os dias, de manhã com álcool isopropílico e à tarde com amónio quaternário, processo que me foi permitido auxiliar.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de acompanhar as etapas acima descritas, incluindo equipar-me e entrar para a Sala da Preparação, onde me foi possível observar a preparação de vários medicamentos citotóxicos.

2.5.2 Medicamentos Biológicos

Nos SFH da ULSCB são preparados medicamentos biológicos (por exemplo rituximab, vedolizumab,...). A preparação é efetuada na Sala de Preparação de Citotóxicos e, no caso de também haver prescrições de citotóxicos para esse dia, preparam-se primeiro os medicamentos biológicos.

2.5.3 Medicamentos Manipulados

Nos SFH da ULSCB, estes medicamentos são produzidos, na Sala de Manipulados, destinados a serem entregues diretamente aos utentes ou a serem administrados a estes.

No sistema informático, é criada uma requisição no módulo Manipulados, rececionada a requisição e criada uma guia de produção com base em requisição.

Na dispensa dos medicamentos, é-lhes atribuído um lote, onde consta a identificação do doente (nome, processo e data de nascimento).

Durante o meu estágio, tive oportunidade de observar a preparação de medicamento manipulado de Nistatina, Bicarbonato de Sódio e Lidocaína gel e elaborar uma preparação farmacêutica, que consistia numa Solução de Cafeína, com a supervisão da Farmacêutica responsável pela área.

2.5.4 Nutrição Parentérica

O estado nutricional dos doentes hospitalizados é um fator da maior importância, uma vez que pode condicionar o sucesso da terapia instituída ou a evolução da doença (108).

A Nutrição Parentérica proporciona a administração de quase todos os nutrientes por via intravenosa, constituindo a forma mais sofisticada e complexa de nutrição artificial. Este método só deve ser usado em doentes cujas necessidades metabólico-nutricionais não podem ser satisfeitas por via oral ou parentérica, podendo ser constituir um suplemento a estas vias de administração (109).

Um suporte nutricional completo, neste âmbito, pressupõe a administração intravenosa de azoto, calorias e micronutrientes, em proporções adequadas ao doente e à patologia (109).

Há algumas precauções a ter em conta no que concerne este tipo de nutrição, nomeadamente potenciais interações fármaco-nutriente, interações físico-químicas, formação de possíveis precipitados nas emulsões lipídicas e as incompatibilidades químicas (hidrolise, polimerização, fotólise, redução, oxidação e catálise) (108).

A validação das prescrições médicas é da responsabilidade das farmacêuticas, que devem comprovar a concentração final da mistura, estabilidade, incompatibilidades, posologia e volume prescrito, de acordo com as características do doente, condições de administração e duração do tratamento, assim como, a data de prescrição, os dados do doente e dados de cada componente da mistura (90).

Nos SFH da ULSCB não ocorre preparação de Nutrição Parentérica, pois a Sala de Preparação de Misturas Nutritivas para Alimentação Parentérica não reúne as condições necessárias para o efeito. A aditivação das bolsas de nutrição é realizada pelos Enfermeiros nos serviços clínicos.

2.5.5 Reembalagem de Medicamentos

Os medicamentos são reembalados nos SFH para estarem aptos à DDDU, por identificação insuficiente, ou outra razão pertinente (94).

A folha de reembalagem é elaborada pela farmacêutica responsável, com o respetivo rótulo. O reembalamento e se necessário, fracionamento, é realizado por um AO.

Os medicamentos são acondicionados visando informação completa, proteção mecânica, estanquicidade, proteção da ação da luz e do ar, tendo como finalidade garantir a sua integridade, higiene e atividade farmacológica (94).

Neste contexto, os medicamentos são retirados dos blisters, ou não, consoante o tamanho do comprimido, e envolvidos num invólucro unidose de forma a poder satisfazer as necessidades e pedidos provenientes dos diversos serviços clínicos.

A reembalagem é efetuada recorrendo à máquina de reembalagem semi-automática (*Auto-Print Unit Dose Systems - Medical Package Inc*) ou reembalados manualmente conforme as suas propriedades exijam (94).

Quando os medicamentos são reembalados sem substituição do acondicionamento primário, é atribuído o prazo de validade igual ao prazo de validade original, nos casos em que há substituição do acondicionamento primário, atribuição do prazo de validade depende do processo utilizado para o efeito: se a reembalagem foi efetuada na máquina, então o prazo de 1 ano ou, o prazo original, se este for inferior a 1 ano; se a reembalagem for efetuada manualmente, o prazo atribuído é de 6 meses ou, o prazo original, se este for inferior a 6 meses (94).

A farmacêutica supervisiona todo o período de reembalagem, verifica todos os invólucros e valida, tendo em conta o rótulo, a numeração e a consistência das formas farmacêuticas, e é responsável pela libertação dos lotes.

2.6 Farmacovigilância

O Sistema Nacional de Farmacovigilância é integrado por todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos hospitalares, estando-lhes por isso incumbida a responsabilidade de enviar informação sobre potenciais reações adversas relacionadas com o uso de medicamentos (90). Uma vez que no Hospital se encontram disponíveis medicamentos de estreita margem terapêutica e medicamentos de alto risco, a monitorização do uso dos mesmos assume particular importância. As potenciais reações adversas relacionadas com os medicamentos devem ser reportadas no Portal RAM do INFARMED (110).

Nos SFH da ULSCB, a equipa farmacêutica visa monitorizar ativamente a terapêutica dos utentes, tanto em serviço de internamento, como em regime de ambulatório. Nesse sentido, sempre que considerado pertinente, as farmacêuticas entram em contacto com o/a médico/a em questão, de forma a esclarecer quaisquer dúvidas existentes, intercedendo sempre no sentido do bem-estar do utente.

Neste âmbito, tive oportunidade de colaborar com a equipa farmacêutica em propostas de realização de farmacovigilância ativa.

2.7 Participação do Farmacêutico nos Ensaios Clínicos

Um ensaio clínico define-se como 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 (111).

O Farmacêutico Hospitalar, além das funções inerentes a membro da Comissão de Ética do hospital, é o responsável pelo armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais (90).

Durante o meu estágio curricular, não decorreram ensaios clínicos nos SFH da ULSCB.

2.8 Farmacocinética Clínica

A farmacocinética clínica é um ramo da farmácia hospitalar, que visa garantir uma correta administração de fármacos, baseando-se na medição dos níveis séricos dos mesmos, de modo a obter um controlo terapêutico individualizado. Assim, é possível minimizar o perigo de subdosagem ou sobredosagem, que seria especialmente proeminente em certas classes de

medicamentos, como medicamentos de janela terapêutica estreita ou com variabilidade do comportamento cinético (90).

Atualmente os SF da ULSCB não dispõem de infraestruturas nem de equipamentos (programa informático) que permitam o desempenho desta atividade, pelo que este serviço, quando necessário, é realizado noutras unidades hospitalares, nomeadamente, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

2.9 Acompanhamento na Visita Médica

Durante o meu estágio nos SFH, acompanhei a farmacêutica responsável ao serviço clínico de Ortopedia, com o intuito de participar na Visita Médica. Na ULSCB, a visita é efetuada pela equipa médica, por um/a enfermeiro e uma farmacêutica. São vistos todos os utentes internados no serviço clínico e são discutidas considerações em relação ao estado clínico do utente. Durante a Visita Médica, a farmacêutica faz-se acompanhar do perfil farmacoterapêutico dos utentes.

Após a visita, realiza-se uma reunião, onde os profissionais de saúde discutem particularidades relevantes acerca de cada doente. A farmacêutica, tendo por base o perfil farmacoterapêutico, esclarece dúvidas relacionadas com a medicação prescrita e a medicação que o utente trouxe, procedendo à reconciliação terapêutica e intervindo, sempre que considerado pertinente.

2.10 Comissões técnicas

A participação em Comissões Técnicas faz parte das responsabilidades dos Farmacêuticos Hospitalares (90,93).

As comissões técnicas especializadas permitem garantir a qualidade dos serviços prestados. As comissões técnicas especializadas são órgãos consultivos, constituídos por profissionais de saúde com qualificações e experiência nas respetivas áreas, e atuam com independência técnica e científica, de acordo com as respetivas competências. De um modo geral, as comissões que um Farmacêutico Hospitalar integra são: Comissão de Farmácia Terapêutica, a Comissão de Ética para a Saúde e o Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA).

A equipa Farmacêutica dos SFH da ULSCB participa em diversas comissões técnicas, nomeadamente: Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas e no Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA).

2.10.1 Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA)

O GCL-PPCIRA é constituído por uma equipa multidisciplinar de profissionais da unidade de saúde, e tem como competências: supervisionar as práticas locais de prevenção e controlo de infeção e de uso de antimicrobianos; assegurar o cumprimento dos programas de vigilância epidemiológica de infeção associada a cuidados de saúde e de resistências aos antimicrobianos; garantir práticas locais de isolamentos para contenção de agentes multirresistentes, assegurando a gestão racional dos recursos físicos existentes de acordo com a gestão de prioridades de risco e garantindo o fluxo de informação entre serviços e instituições; colaborar no processo de notificação das doenças de declaração obrigatória; promover e corrigir práticas de prevenção e controlo de infeção, nomeadamente no que se refere à higiene das mãos, ao uso de equipamento de proteção individual e de controlo ambiental, sobretudo a higienização de superfícies frequentemente manuseadas; promover e corrigir as práticas de uso de antibióticos, nomeadamente através da implementação de programa de assistência à prescrição antibiótica, tanto em profilaxia como em terapêutica, permitindo ao grupo de coordenação local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos a anulação do uso de antibióticos em situações em que não estão indicados ou utilizados por tempo superior ao necessário; rever e validar as prescrições de, pelo menos, carbapenemes e fluoroquinolonas, nas primeiras 96 horas de terapêutica; ter como interlocutores privilegiados o diretor de serviço e o enfermeiro chefe de cada serviço clínico, podendo as ações de ordem prática ser dinamizadas por um médico e um enfermeiro de cada serviço, que funcionem como elos do processo; e fazer integrar as suas atividades no plano e relatório anual de atividades da respetiva comissão de qualidade e segurança, e no plano de atividades do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (112).

2.10.1.1 Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA)

Portugal tem-se revelado um dos países da União Europeia com uma das mais elevadas taxas de infeção associada aos cuidados de saúde, estando evidenciado que a nossa prática de prescrição antibiótica apresenta distorções passíveis de correção, que a taxa de resistência a antimicrobianos é preocupante, e que todos estes problemas estão estreitamente relacionados e têm de ser abordados de forma global e integrada. Neste sentido, foi criado o programa de saúde prioritário, o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), sendo assim objeto de fusão o Programa Nacional de Controlo de Infeção com o Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos. Os objetivos gerais deste programa são, assim, a redução da taxa de infeção

associada aos cuidados de saúde, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos resistentes a antimicrobianos, constituindo-se como liderança nacional nestes temas. Tendo em vista estes objetivos, existem os grupos de coordenação regional e local do PPCIRA, substituindo os primeiros os Grupos Coordenadores Regionais de Prevenção e Controlo de Infecção e os segundos as Comissões de Controlo de Infecção e as Comissões de Antibióticos (112).

2.10.3 Comissão de Farmácia e Terapêutica

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) das entidades de natureza hospitalar (hospitais, centros hospitalares e unidades locais de saúde) têm como missão propor 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 assegurando que todos os utentes têm acesso à terapêutica (113).

A Comissão de Farmácia e Terapêutica de um Hospital deve ser constituída por um número de seis a dez membros, em paridade entre médicos e farmacêuticos, tendo em consideração o campo de trabalho (113).

2.10.4 Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas

A Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas exerce funções no âmbito da prevenção e tratamento de feridas de difícil cicatrização e cuidados aos doentes ostomizados (113).

Esta comissão tem como objetivos implementar um procedimento de modo a uniformizar, a prevenção e tratamento de Feridas na ULSCB; promover a formação dos prestadores de cuidados na prevenção e tratamento de Feridas de difícil cicatrização; implementar sistemas de avaliação do risco de aparecimento de feridas de difícil cicatrização; elaborar guias de boas práticas, no sentido de uniformizar procedimentos e reduzir custos na perspetiva da continuidade de cuidados; implementar um sistema de avaliação sistemática das Feridas de difícil cicatrização no âmbito de todas as Unidades de Prestação de Cuidados; promover a investigação clínica e epidemiológica relacionada com a prevenção e tratamento de Feridas de difícil cicatrização (113).

2.10.5 Comissão de Ética para a saúde

As comissões de ética para a saúde exercem funções nas instituições e serviços de saúde públicos e unidades privadas de saúde. Estas comissões visam a observância de padrões de ética no exercício das ciências médicas, de modo a proteger e garantir a dignidade e

integridade humanas, procedendo à análise e reflexão sobre temas da prática médica que envolvam questões de ética (114).

São competências da Comissão de Ética para a saúde zelar, no âmbito do funcionamento do Hospital, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas; emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da ULSCB; pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição ou serviço de saúde respetivo; pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição ou serviço de saúde respetivo e fiscalizar a sua execução, em especial no que respeita aos aspetos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico; pronunciar-se sobre a suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ou serviço de saúde respetivo; garantir a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respetivo; promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição (114).

Na ULSCB, a equipa farmacêutica não está incluída na comissão de ética, mas é chamada, por vezes, a tecer pareceres acerca de assuntos importantes relacionados com determinados medicamentos.

2.11 Informação e Documentação

No decorrer do meu estágio curricular nos SFH da ULSCB, tive oportunidade de colaborar na elaboração de diversos documentos:

- Folhetos de medicamentos dispensados em regime de ambulatório: enquanto na secção de distribuição de medicamentos em regime de ambulatório, elaborei várias propostas de folhetos, que incluíam informação sobre o que era o medicamento, quais as indicações, o esquema terapêutico recomendado, as condições de conservação adequadas e outras considerações consideradas relevantes, bem como, o horário de funcionamento do ambulatório e o contacto dos SFH.

- Inquérito de Satisfação: enquanto na secção de distribuição de medicamentos em regime de ambulatório, elaborei uma proposta de questionário de satisfação a ser entregue aos utentes do ambulatório, de forma a permitir aos SFH evoluir no sentido da melhoria contínua.

- Informação acerca da medicação no peri operatório: elaborei um documento com um compilado de medicação relativamente comum e qual o procedimento a tomar quando o utente vai ser submetido a uma cirurgia.

- Apresentação sobre Medicamentos da ULSCB sujeitos a Monitorização Adicional: elaborei, em conjunto com uma colega de estágio, uma tabela com todos os medicamentos da ULSCB que contém no seu Folheto Informativo o Triângulo Preto Invertido, tendo por base a lista de medicamentos com Triângulo Preto Invertido disponibilizada pela Agência Europeia de Medicamentos e o *software* informático dos SFH. Com a informação recolhida, elaboramos um documento em formato *Microsoft Office PowerPoint*, com a tabela referida, com uma breve introdução acerca de Farmacovigilância e a particular relevância de notificar eventuais reações adversas relacionadas com estes medicamentos. Incluímos também uma proposta de questionário acerca da Teriflunomida (AUBAGIO 14 mg), com as reações adversas incluídas no Folheto Informativo, com o intuito de se assinalar os que os utentes tenham, eventualmente, experienciado. Este documento foi apresentado à equipa farmacêutica dos SFH;

- Folheto acerca de Recomendações sobre o Bom Uso do Medicamento.

- Procedimento interno de Distribuição do Medicamento aos Centros de Saúde: em conjunto com as minhas colegas de estágio, elaborámos um procedimento que descreve o circuito de medicamento desde os SFH até aos centros de saúde, bem como as responsabilidades associadas a cada profissional de saúde. Este procedimento foi elaborado com o intuito de ser implementado e disponibilizado na *intranet* da ULSCB.

2.12 Conclusão

O estágio curricular nos SFH da ULSCB permitiu estabelecer contacto direto com aquilo que é o dia-a-dia do farmacêutico hospitalar. Percebi que é muito exigente e que os SFH constituem um alicerce determinante para o êxito de toda a ULSCB. O Farmacêutico Hospitalar é um profissional de saúde que possui elevadas competências e que desempenha variadas funções descritas ao longo do relatório. Tendo em conta que integra equipas multidisciplinares e acompanha todo o circuito do medicamento, desde a sua seleção até à sua dispensa, constitui um elo fundamental no que diz respeito ao uso racional do medicamento, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos utentes, sendo estes o centro de toda a sua atividade.

Todas as tarefas que me permitiram desempenhar contribuíram para consolidar e adquirir novos conhecimentos e competências. A minha passagem pelos SFH da ULSCB constituiu, sem dúvida, um importante acréscimo à minha formação profissional e pessoal.

Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Comunitária

3.1 Introdução, Localização e Contextualização Histórica

A farmácia comunitária representa um estabelecimento de saúde e de interesse público, com a capacidade de assegurar a continuidade dos cuidados aos doentes, garantindo a prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica. O seu principal objetivo é garantir a cedência de medicamentos em condições que minimizem os riscos do seu uso e que permitam a avaliação dos resultados clínicos dos medicamentos de modo a que possa ser reduzida a elevada morbi-mortalidade associada aos mesmos (115).

Neste âmbito, desempenhei a componente de estágio em farmácia comunitária na farmácia Ferrer, em Castelo Branco, no período temporal de 19 de Março a 1 de Junho, 2018. O estágio em epígrafe foi marcado pela orientação atenta e personalizada da Dra. Sílvia Rodrigues, proprietária e responsável pela direção técnica da farmácia, e cujo acompanhamento e partilha de conhecimentos se assumiu como uma constante ao longo do período em questão.

A farmácia Ferrer conta já com mais de cem anos de existência, tendo o seu nome variado ao longo do tempo entre “Farmácia Rodrigão”, “Farmácia Fonseca e Rocha”, “Farmácia Correia e “Farmácia Ferrer”, cujo nome se perpetua até a atualidade. Este estabelecimento assume-se como um local de promoção da saúde junto da comunidade, onde a primazia pelo bem-estar, segurança inerente à terapia dispensada e satisfação do utente se assumem como as expressões de ordem.

A farmácia Ferrer encontra-se diariamente aberta ao público entre as 9h00m e as 19h00m, sendo o funcionamento aos sábados correspondente ao intervalo das 9h00m às 13h00m.

O estágio a que diz respeito o presente relatório, visa desenvolver, consolidar e aplicar todos os conceitos teóricos e práticos, assimilados no decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, bem como compreender de forma clara e profícua a prática farmacêutica em contexto real, assumindo como linha condutora permanente, uma conduta profissional, de respeito e excelência perante os demais e como objetivo final de qualquer ação, o bem-estar do utente.

3.2 Recursos Humanos

Os recursos humanos constituem a base e também o alvo de maior visibilidade de uma farmácia comunitária. Na farmácia Ferrer, os recursos humanos compreendem 10 profissionais que garantem o mais elevado nível de excelência na sua atividade, nomeadamente:

- ✓ Dra. Sílvia Rodrigues - Proprietária e Diretora Técnica;
- ✓ João Costa Rodrigues - Proprietário e responsável pelos processos de gestão administrativa;
- ✓ Dra. Catharine Falch - Farmacêutica Substituta;

- ✓ Dra. Marta Sousa - Farmacêutica;
- ✓ Dra. Patrícia Ramalho - Farmacêutica;
- ✓ Peres Carvalho - Técnico de Farmácia;
- ✓ César Bento - Técnico Auxiliar de Farmácia;
- ✓ Estelina Silva - Contabilista;
- ✓ Luísa Carvalho - Trabalhadora Indiferenciada;
- ✓ Florinda Nunes - Técnica de Limpeza.

A equipa acima descrita assume, no meu percurso académico, um distinto exemplo de versatilidade, dinamismo, conhecimento técnico-científico, interajuda, proatividade e profundo respeito e dedicação ao utente e ao seu bem-estar.

A farmácia Ferrer cumpre com os requisitos impostos pelo artigo 23º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, nomeadamente, no que diz respeito à obrigatoriedade da existência de, pelo menos, 2 farmacêuticos, sendo 1 deles o diretor técnico, salvo exceção descrita pelo artigo 57º do mesmo Decreto-Lei (116).

3.3 Organização Física

A farmácia Ferrer, caracterizada por uma apresentação que emana uma energia contagiante, disponibiliza várias divisões, que passo a descrever:

- ✓ Sala de atendimento: uma zona bastante ampla, que respeita a privacidade e conforto dos utentes, sendo disponibilizados cinco balcões de atendimento, cada um dos quais devidamente munido de todas as ferramentas necessárias a um atendimento da mais elevada distinção. O acesso ao referido espaço, respeita todas as recomendações e requisitos legais, constantes nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), incluindo a garantia do acesso para crianças, idosos e indivíduos portadores de deficiência (115,116). Neste local, verifica-se a oferta e acesso direto ao utente, de uma vasta gama de produtos de dermocosmética, a par de outros produtos destinados à pediatria, métodos barreira de contraceção, espaço animal e cuidados orais e higiene íntima.
- ✓ Sala de Ortopedia: esta mostra-se genericamente constituída por uma vasta gama de produtos direcionados ao cuidado, saúde, conforto e estética podológica, bem como outros de natureza ortopédica e geriátrica. Contíguo a este espaço encontra-se também uma área semi reservada à determinação de parâmetros bioquímicos, que dispõe de duas cadeiras e uma mesa, onde se

encontram todos os materiais necessários aos testes e outras avaliações rápidas;

- ✓ Gabinete 1: Local dedicado a um atendimento personalizado, onde também é possível realizar testes bioquímicos e antropométricos. Este local é normalmente utilizado pelos profissionais para a realização de alguns dos serviços prestados na farmácia Ferrer como: vacinação, consultas de nutrição e avaliação audiológica. Neste gabinete encontra-se uma cama extensível para ser usada em noites de serviço, sendo que quando o utente toca à campainha da farmácia, neste local ouve-se com particular intensidade;
- ✓ Gabinete 2: este gabinete tem características idênticas ao anterior, com o acréscimo da existência de uma marquesa que permite a disponibilização e realização de outros serviços como: fisioterapia, podologia e vacinação;
- ✓ Casa de banho disponível para os utentes e adaptada a deficientes motores;
- ✓ Bastidor: zona técnica de suporte a todo o funcionamento da farmácia. Neste local encontram-se os equipamentos necessários ao funcionamento integral da farmácia, incluindo um ar condicionado específico para esta área de modo a que a temperatura no local seja a ideal para o funcionamento dos aparelhos.
- ✓ Espaço de *BackOffice*: espaço destinado ao acesso exclusivo por parte dos recursos humanos integrantes na equipa de trabalho. Este local está cuidadosamente organizado. Começo por referir a existência de uma zona especificamente destinada à realização e consequente receção de encomendas (munida de dois computadores para o efeito), contígua ao espaço reservado ao acondicionamento de formas farmacêuticas sólidas, de administração oral, e semissólidas, para aplicação cutânea. Em virtude de a metodologia adotada pela direção técnica, constata-se a existência de dois armários, cada um dos quais devidamente organizado por ordem alfabética e destinados, respetivamente, a medicamentos de marca e medicamentos genéricos. Note-se que este último compreende ainda todas as formas farmacêuticas em saquetas e ampolas (segmento superior do armário), bem como uma considerável variedade de cremes, géis e pomadas (segmento inferior), mantendo-se o princípio da ordem alfabética. Para melhor organização, os medicamentos fabricados por laboratórios mais favoráveis para farmácia, por condições previamente acordadas, encontram-se armazenados separadamente dos restantes genéricos. Outras secções que se encontram destacadas são: os produtos cuja validade vai acabar no presente mês ou dentro em breve; os que existem em elevada quantidade na farmácia; os produtos que estão reservados, acoplados a uma nota com a identificação e contacto do utente; e os produtos que já estão pagos pelo utente e são destinados a entrega imediata. Todas estas secções estão

devidamente identificadas. Posteriormente à parte acima descrita, verifica-se a existência de um armário de gavetas deslizantes, devidamente segmentado, onde figuram uma vasta gama de xaropes, suspensões, produtos inalatórios, gotas orais, colírios, produtos de uso vaginal, injetáveis, produtos de aplicação retal, lancetas, tiras para medição de glicémia e toda uma parafernália de produtos de USO EXTERNO (designadamente, pomadas, cremes, géis, perfumes, adesivos transdérmicos, entre outros). Paralelamente à zona em análise, encontra-se a área de trabalho destinada à contabilidade, bem como o frigorífico reservado ao armazenamento de formas farmacêuticas termolábeis. Existe também um conjunto de prateleiras metálicas, as quais ocupam uma extensão relativamente ampla, destinado ao armazenamento de diversos produtos adquiridos em quantidade avultada, onde são colocados até que seja possível repor a sua quantidade no local destinado a esse efeito. Note-se que muitos destes itens apresentam uma utilização sazonal (protetores solares e pós-solares, bem como diversos produtos de dermocosmética), o que justifica a referida necessidade espacial de acondicionamento. De referir ainda que a zona em questão culmina com a presença de um armário, devidamente segmentado e ordenado por ordem alfabética, onde são armazenados os produtos destinados à suplementação alimentar;

- ✓ Armazém: contíguo ao espaço de *backoffice*, existem constituído por três armários devidamente compartimentados, e onde são armazenados medicamentos genéricos, adquiridos em grandes quantidades, bem como outros produtos em número claramente superior à maioria dos presentes na farmácia. Pode ainda ser encontrada uma zona reservada ao armazenamento de luvas e material de penso. Nesta última secção, encontra-se ainda o acesso traseiro à farmácia, pelo qual se efetua a entrada dos fornecedores, os quais se fazem acompanhar das encomendas solicitadas diária ou instantaneamente. É neste local que estão disponíveis os cacifos reservados aos colaboradores.
- ✓ Laboratório: espaço devidamente equipado para a preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas;
- ✓ Gabinete de direção técnica: espaço reservado à tarefa da gestão;
- ✓ Copa: espaço contíguo ao local de *BackOffice*.
- ✓ Casa de banho: destinada ao uso exclusivo por parte da equipa de trabalho e respetivos balneários.

3.3.1 Secção de Dermocosmética

Considero que a área de dermocosmética assume particular relevância na farmácia Ferrer (Anexo 3.1), uma vez que grande parte do espaço da sala de atendimento é dedicada a esta vertente. Este facto permitiu-me adquirir conhecimentos relativos a esta área, que são essenciais no que diz respeito à intervenção e aconselhamento farmacêutico.

Algumas marcas de produtos cosméticos assumem uma dimensão de destaque na farmácia Ferrer, nomeadamente: Eau Thermale Avène, Uriage, Vichy®, Caudalie, La Roche-Posay e A-Derma.

Dada a formação contínua que tive oportunidade de receber por parte da diretora técnica e de toda a equipa, foi-me possível desenvolver e aprofundar conceitos relativamente a esta temática, que assume um papel tão marcado no quotidiano da farmácia comunitária. Considero que esta é uma importante área de intervenção do farmacêutico, onde o seu aconselhamento é fundamental e pode ser determinante em termos de qualidade de vida e bem-estar do utente, resolvendo na maior parte das situações problemas menores de saúde da população.

Com a aproximação do verão e conseqüente intensificação das radiações solares, tornou-se evidente a necessidade da disponibilização da gama de protetores solares e pós-solares, que estão representados na farmácia Ferrer, principalmente, pelas marcas Eau Thermale Avène, La Roche-Posay, Vichy® e A-Derma.

Posto isto, tive oportunidade de assistir a uma formação da Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, acerca da gama de protetores solares e pós-solares disponibilizados pelas marcas Eau Thermale Avène e A-Derma, bem como quais os produtos mais indicados para cada tipo de pele, conhecimento que apliquei algumas vezes, em virtude dos aconselhamentos que me eram solicitados. Destacam-se da gama de protetores solares, os produtos especificamente desenvolvidos para aplicação infantil, designadamente a linha mineral da Avène (a qual pode ser igualmente utilizada em determinadas terapêuticas antineoplásicas), caracterizada pela ausência de filtros de natureza química.

3.3.2 Secção de Nutrição

A farmácia Ferrer caracteriza-se, perante a população, pela sua dinâmica, dedicação e serviços diferenciados que presta ao utente. Neste âmbito, estão disponíveis duas nutricionistas na farmácia que, consoante marcações, fazem consultas de nutrição e fazem aconselhamento individualizado aos utentes. Estas duas profissionais representam, no entanto, diferentes vertentes da área da nutrição.

Para quem pratica atividade física, estão indicadas as consultas *Viv-Sport* (Anexo 3.2), que estão inseridas num projeto da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e têm como objetivo integrar a categoria de desporto nas farmácias. Neste âmbito, estão disponíveis diversos

suplementos da marca *Viv-Sport*, os quais devem ser integrados no dia-a-dia do utente, consoante o desporto que pratica e as suas características individuais.

Está também disponível uma vasta gama de produtos da marca nacional *EasySlim*®, que se divide em suplementos e produtos de dieta (**Anexo 3.3**). Esta é uma abordagem nutricional que consiste num programa de educação alimentar e acompanhamento nutricional semanal, no âmbito do qual será feito um plano personalizado, tendo em conta os gostos, preferências, intolerâncias e rotina habitual de cada utente. A Dieta *EasySlim*® tem como objetivo a perda de peso, e o desenvolvimento de hábitos saudáveis que assegurem, no futuro, a manutenção do peso. Além disto, as consultas *EasySlim*® têm também uma vertente clínica para utentes que necessitem aconselhamento nutricional devido à sua idade (inferior a 16 anos ou superior a 75 anos) ou devido a uma patologia específica.

Cada uma destas marcas é apoiada pelos serviços de uma nutricionista, como referido acima, que consoante necessidade e perfil do utente, recomendam a suplementação adequada ao seu estilo de vida.

Para além das profissionais externas à farmácia, toda a equipa recebeu formação específica sobre o tema e produtos de modo a poder associar à dispensa do produto todo o aconselhamento necessário.

3.3.3 Espaço Animal

Na sociedade atual, a prática da adoção de animais domésticos no seio do ambiente familiar assume-se como uma tendência crescente e verifica-se uma emergente e correta consciencialização dos direitos inerentes a qualquer forma de vida. Posto isto, é necessária uma atuação proativa das farmácias a este nível, ou seja, no que concerne aos medicamentos e outros produtos destinados a uma utilização veterinária.

De forma a prestar um serviço mais completo possível ao utente, a farmácia Ferrer possui um protocolo com um serviço de veterinária - *GlobalVet* - o qual disponibiliza um Veterinário 24 horas por dia, de forma a que, através de uma chamada telefónica, possamos esclarecer todas as dúvidas, ter um apoio técnico permanente e promover um uso racional do medicamento veterinário.

Neste âmbito, a farmácia Ferrer apresenta um espaço - Espaço Animal - exclusivamente destinado ao cuidado veterinário, que é uma iniciativa da *GlobalVet* em parceria com a ANF. Neste local, podemos encontrar desparasitantes externos, suplementos alimentares, bem como, shampoos e produtos de limpeza para gatos e cães. Fora do alcance dos utentes, a farmácia dispõe também de desparasitantes internos, contraceptivos, entre outros.

Considero a medicação em questão da mais elevada importância e a sua presença absolutamente necessária num ambiente de farmácia comunitária, tendo a sua solicitação sido relativamente frequente aquando do atendimento ao balcão.

3.3.4 Secção de Ortopedia, Geriatria e Lesões Desportivas

Tal como referido neste relatório, a farmácia Ferrer disponibiliza aos seus utentes um espaço exclusivamente destinado a três importantes e distintas áreas dos cuidados em saúde - ortopedia, geriatria e lesões desportivas (**Anexo 3.4**).

Neste espaço, podemos encontrar calçado ortopédico e para diabéticos, disponibilizado aos utentes que visitam esta secção, as coleções caracterizam-se pelo conforto, estética e respeito pelas necessidades podológicas e ortopédicas.

Neste local, está também disponível, uma secção reservada a itens utilizados em situações de lesões desportivas, bem como os destinados ao cuidado geriátrico, onde podemos encontrar produtos, por vezes menos frequentes num contexto de farmácia comunitária, designadamente, cadeiras de rodas, andarilhos, muletas, cintas, almofadas anatomicamente adaptáveis, meias de compressão, colares cervicais, entre muitos outros (**Anexo 3.5**).

Com a finalidade de assegurar um aconselhamento de excelência, um dos membros dos recursos humanos lidera a gestão e atendimento da zona em questão, tendo adquirido, para esse efeito, formação específica.

A existência da secção em análise verifica-se altamente benéfica e pertinente, dada a comodidade e benefícios que proporciona aos utentes, acompanhada da versatilidade e dinamismo preconizados para toda e qualquer farmácia comunitária que pretenda acompanhar o rumo natural da evolução. Face ao desafio epidemiológico que a sociedade onde nos inserimos representa, uma vez que é caracterizada por uma parcela considerável e crescente de população envelhecida, com necessidades de cuidados especializados e adaptados a cada caso, a farmácia tem um importante papel no auxílio do percurso de vida da população.

3.4 Metodologia Kaizen

A farmácia Ferrer apresenta como uma das suas principais características a versatilidade, aliada a um dinamismo particular, pelo que adotou uma prática de melhoria contínua, de origem japonesa, designada *Kaizen*.

Kaizen foi originalmente introduzido por Masaaki Imai com o seu livro “*Kaizen: The Key to Japan’s Competitive Success*” em 1986. Esta prática foca-se na mudança (*kai*) para melhor

(zen), dando lugar a uma melhoria contínua. Atualmente, o *Kaizen Institute Consulting Group (KICG)* é o líder mundial de Consultoria em Excelência Operacional, com escritórios distribuídos por mais de 30 países e a servir clientes em mais de 25 idiomas, incluindo Portugal, com escritórios no Porto e em Lisboa, desde 1999 (117).

A metodologia *Kaizen* apoia-se em princípios como: processos consistentes conduzem aos resultados desejados; ver por si mesmo é a forma de compreender a situação atual; falar com dados e gerir com base em factos; tomar medidas para conter e corrigir as causas raiz dos problemas; trabalhar como equipa (117). Estes princípios são a base orientadora que se traduzirá num aumento da produtividade e motivação dos colaboradores, bem como a melhoria da qualidade dos produtos e serviços, acompanhada por uma redução do desperdício e tempo despendido em tarefas acessórias.

Deste modo, a implementação da metodologia apresentada, permite focar toda a atenção nas necessidades e satisfação do utente, uma vez que a disposição dos produtos e organização espacial da farmácia e dos elementos que a compõem é detalhadamente estudada, garantindo que os aspetos essenciais ao atendimento se conjuguem de forma harmoniosa. Na farmácia Ferrer, é exemplo desta implementação, o facto de existir uma secção da farmácia, denominada *Cockpit*, localizada na zona imediatamente anterior aos balcões de atendimento, na qual estão disponíveis os medicamentos mais frequentemente solicitados pelos utentes, o que possibilita que o tempo investido no processo de recolha dos produtos seja o mínimo possível, direcionando assim toda a atenção para o utente. Adicionalmente, está exposto no *backoffice* um quadro *kaizen*, onde figuram diversos quadros de interesse concentrados em espaço especificamente reservado para o efeito, nos quais constam os objetivos semanais/mensais da farmácia, tarefas a ser executadas e progressão das mesmas, identificação clara de toda a equipa e respetivas funções específicas, lista de presenças em reuniões *Kaizen* (as quais devem assumir uma periodicidade diária) e campanhas promocionais em vigor. É também importante referir que todos os materiais utilizados (agrafadores, furadores, bancos de apoio, *dossiers*, consumíveis, multibancos, entre outros), assim como as encomendas que chegam, têm um lugar específico e devidamente assinalado, por forma a que os operadores os localizem fácil e rapidamente, investindo a maior percentagem do seu tempo na promoção da saúde e bem-estar dos utentes.

A doutrina em questão permite diminuir os desperdícios, aumentar a rentabilidade, aumentando assim a resposta ao utente.

A farmácia Ferrer realiza habitualmente uma reunião *Kaizen* por semana, as quais consistem em reuniões rápidas onde se discutem pequenas informações e orientações relativas aos objetivos propostos.

Considero a aplicação da metodologia de *Kaizen* altamente benéfica e conducente a um aumento notável da produtividade dos colaboradores e da qualidade do atendimento realizado.

3.5 Ferramentas Informáticas

Na farmácia Ferrer vigora o *software* informático Sifarma 2000, desenvolvido pela *Glintt*, que suporta a atividade diária da farmácia, uma vez que este constitui uma importante ferramenta de trabalho, fornecendo ao profissional de saúde diversas informações de maior relevância no âmbito do aconselhamento e da verificação crítica das prescrições, nomeadamente as precauções, reações adversas, indicações terapêuticas, contraindicações, interações, composição qualitativa e quantitativa, dose e posologia do medicamento.

Adicionalmente, o *software* em questão é diariamente utilizado para a gestão e receção de encomendas, monitorização dos *stocks* referentes a cada um dos produtos existentes na farmácia, etiquetagem de produtos de venda livre, consulta de vendas realizadas por cada elemento dos recursos humanos, gestão de devoluções e quebras, controlo de prazos de validade, entre muitas outras funções.

Para utilizar o *software*, cada colaborador dispõe de um código de acesso pessoal, que utiliza diariamente na sua prática profissional, facilitando assim todo o processo de autogestão e monitorização. No meu caso, era utilizado um código de acesso pessoal designado “ES” destinado aos estagiários.

A utilização do *software* Sifarma 2000 contribuiu, sem dúvida, de forma significativa para aprofundar e consolidar conhecimentos científicos, bem como, para descobrir certas funcionalidades de maior relevância. Considero a existência deste programa como absolutamente pertinente e claramente conducente a uma atuação mais segura, fundamentada, eficiente e económica, em todas as atividades a desempenhar na farmácia comunitária.

3.5.1 Videovigilância

A farmácia Ferrer dispõe ainda de um completo sistema de videovigilância, o qual honra o compromisso de segurança assumido perante os seus utentes e permite, aos colaboradores, atuar com máxima prontidão na abordagem ao utente.

No final do meu estágio curricular, foi implementado a partir de 26 de Maio o RGPD (regime geral de proteção de dados) que tem como objetivo salvaguardar toda a informação e dados que as empresas têm acerca dos colaboradores, fornecedores e clientes, existindo também adaptações e alterações adicionais ao nível dos sistemas de videovigilância. A Farmácia Ferrer implementou todas as medidas necessárias ao cumprimento da legislação, nomeadamente ao nível do sistema informático de modo a salvaguardar os dados dos utentes (118).

3.6 Fontes de Informação e Documentação Científica

Tendo sempre como finalidade o uso racional do medicamento e bem-estar do utente, o farmacêutico deve ter acesso a informação científica acerca dos medicamentos (115).

No decorrer do estágio, em situações que se verificou a necessidade, consulte diversas fontes de informação de cariz científico, com o intuito de poder exercer de forma mais fundamentada as minhas funções. Como exemplo disso, passo a referir algumas das fontes de informação por mim consultadas:

- ✓ Prontuário Terapêutico;
- ✓ Formulário Galénico Português;
- ✓ Compêndio de Parâmetros Bioquímicos - ANF;
- ✓ Infomed;
- ✓ Farmacopeia Portuguesa;
- ✓ Livro “Medicamentos não Prescritos - Aconselhamento Farmacêutico” de Maria Augusta Soares
- ✓ Fluxogramas de Indicação Farmacêutica da ANF.
- ✓ Informação cedida pelo Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF)
- ✓ CEDIME (Centro de Documentação e Informação de Medicamentos) - tive oportunidade de, diversas vezes, contactar com os profissionais do CEDIME, com a finalidade de esclarecer dúvidas pertinentes cujo desenlace seria importante para o utente referente a cada situação.

Considero a existência das publicações/fontes de informação em epígrafe absolutamente pertinente e essencial a um contexto de farmácia comunitária, em virtude de auxiliarem o Farmacêutico, no que concerne a todos os aspetos farmacológicos respeitantes aos mais diversos produtos farmacêuticos comercializados ou preparados.

3.7 Submissão e Receção de Encomendas

No que concerne à Submissão e Receção de Encomendas, a farmácia Ferrer trabalha, essencialmente, com dois armazenistas/fornecedores: a PLURAL, Cooperativa Farmacêutica, CRL (interveniente principal) e a Alliance Healthcare, os quais efetuam, respetivamente, três e quatro entregas diariamente.

Diariamente, é realizado um pedido de encomenda, no setor de Gestão de Encomendas no SIFARMA 2000. Este pedido está já pré-preenchido por sugestões do próprio programa, as quais são sujeitas a uma revisão crítica e, se necessário, correção por parte do operador. Além do pedido diário, são ainda efetuadas diversas encomendas instantâneas, ao longo do dia, pelos profissionais que efetuam atendimento ao balcão, sendo esses mesmos produtos

entregues, na sua generalidade, aquando dos que estão incluídos os pedidos diários, por uma questão de exequibilidade do processo.

No âmbito da receção de encomendas, é confirmada a correspondência dos produtos com a respetiva nota de encomenda. Para desempenhar esta tarefa recorre-se ao *software* SIFARMA 2000, no setor “Receção de Encomendas”, identifica-se o código da fatura correspondente à encomenda, destaca-se e seleciona-se a opção “Rececionar”. Os produtos são identificados no sistema recorrendo à leitura ótica do código de barras e é conferida a quantidade, o preço e a data de validade de cada um. Na eventualidade de algum produto estar em falta, o seu pedido é transferido para outro fornecedor. Por fim, é concluído o processo e a fatura é arquivada (119).

Considero igualmente pertinente referir que algumas encomendas, essencialmente respeitantes a produtos de dermocosmética, são entregues pelos transportadores diretamente contratados pela própria casa comercial.

A farmácia Ferrer integra um grupo de farmácias que realizam compras conjuntas, possibilitando um maior poder de negociação junto da indústria farmacêutica, com intuito de aquisição de produtos com preço mais favorável.

3.7.1 Gestão de Benzodiazepinas e Psicotrópicos

Um dos aspetos de maior relevância, uma vez finalizada a receção de uma encomenda, é, no caso de as encomendas incluírem medicamentos psicotrópicos e estupefacientes ou benzodiazepinas, proceder ao registo adequado, como legalmente exigido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). Para este efeito, segue-se o seguinte procedimento: a fatura é fotocopiada; no *software* SIFARMA 2000 na opção “Produtos”, seleciona-se “Gestão de Benzodiazepinas” ou “Gestão de Psicotrópicos”, consoante se aplique; o número de registo é copiado para a cópia da fatura, seguido do medicamento a que se refere. Estes registos são arquivados num dossiê devidamente identificado e destinado ao efeito.

As funções explicitadas nesta secção, que trata a receção de encomendas, foram por mim executadas diversas vezes ao longo do estágio e, de forma contínua, durante cerca de um mês, o que me permitiu ter contacto com todos os produtos comercializados na farmácia Ferrer, bem como proceder a uma consolidação dos meus conhecimentos quando pertinente, recorrendo à “Informação Científica” na “Ficha do Produto” no *software* SIFARMA, aquando da própria receção. Com a execução das tarefas referidas, adquiri a noção clara da importância deste fator inerente à gestão de uma farmácia, bem como o de manter todos os *stocks* devidamente monitorizados e permanentemente atualizados, uma vez que só assim podemos conduzir a evolução do negócio de forma saudável e alicerçada.

3.8 Aprovisionamento e Armazenamento

O serviço de aprovisionamento na farmácia assume-se como uma das tarefas cruciais ao bom funcionamento e conseqüente sucesso no atendimento, garantindo todos os produtos necessários, em condições adequadas no que diz respeito a quantidade, qualidade, custo, tempo e segurança. A farmácia Ferrer prima por fazer todos os esforços para garantir aos seus utentes, dentro do possível, a medicação necessária, no menor tempo possível.

Na farmácia Ferrer, cada tipo de produto apresenta um local específico destinado ao seu armazenamento, como anteriormente descrito. Assim sendo, é da máxima importância que todos os elementos da equipa conheçam esta metodologia de armazenamento, permitindo assim garantir o mínimo tempo possível de atendimento passado no *backoffice*, reservando o máximo de tempo e atenção para o aconselhamento ao utente. Tendo este objetivo em vista, todo o espaço de armazenamento de produtos foi-me apresentado no primeiro dia, conhecimento que tenho vindo a consolidar ao longo do tempo.

Recorrendo ao *software* Sifarma 2000, em pleno atendimento podemos ter acesso ao *stock* atualizado de determinado produto, sendo que esta informação é sempre confirmada em termos físicos.

A tarefa de armazenamento é realizada por todos os elementos pertencentes aos recursos humanos da farmácia Ferrer, o que traduz o intenso espírito de equipa e interajuda instituído, o qual me foi permanentemente transmitido e contribuiu amplamente para a minha integração e conseqüente aquisição de conhecimentos.

3.8.1 Contagem de Benzodiazepinas

A tarefa de contagem das benzodiazepinas é realizada com base sistemática e mensal. Para o efeito, deve ser obtida, a partir do *software* SIFARMA 2000, a listagem de benzodiazepinas existentes, etapa após a qual se segue a contagem individualizada de cada um dos medicamentos pertencentes à classe em questão, por forma a garantir que o *stock* informático coincide com o real. Este mesmo registo deve ser arquivado com um caráter mensal, numa pasta especificamente destinada ao efeito, por forma a ser facilmente acessível em caso de necessidade de consulta ou auditoria pelo INFARMED. A contagem em questão é da responsabilidade da Farmacêutica Substituta, a Dr^a Catharine Falch. O processo é bastante simples e consiste em imprimir a listagem de entradas de benzodiazepinas no *stock* e posterior conferência nos locais de armazenamento.

3.8.2 Controlo de Temperatura e Humidade

De forma a obter a máxima segurança relativamente aos produtos comercializados numa farmácia, devem ser controlados parâmetros como os valores de temperatura e humidade de forma assídua (115). De forma a respeitar este princípio, a farmácia Ferrer dispõe de quatro termohigrómetros, sendo que estão localizados, cada um, na zona de *backoffice*, na zona de atendimento, no laboratório e no frigorífico, sendo este último utilizado para monitorizar a conservação de produtos que careçam de frio para a manutenção da sua estabilidade e/ou efeito terapêutico.

O equipamento em questão efetua duas medições diárias, a partir das quais são traçados gráficos específicos (**Anexo 3.6**), que são extraídos e arquivados mensalmente, após elaboração de uma pequena análise crítica.

De acordo com os requisitos legais, a temperatura ambiente de uma farmácia deve encontrar-se dentro do intervalo compreendido entre os 15 e os 25 °C (sendo recomendado um valor de 21 ± 1 °C para o laboratório), devendo a percentagem de humidade ser constantemente $55 \pm 5\%$, podendo ser aceite um valor até 75%, nos locais onde não há preparação ou armazenamento de substâncias higroscópicas. No que concerne às temperaturas registadas no frigorífico, as mesmas devem encontrar-se no intervalo de 2 a 8 °C. Dada a minha experiência na farmácia Ferrer, posso afirmar que esta cumpre todos os requisitos abordados, os quais tive oportunidade de constatar no decorrer do estágio (120).

3.9 Visão Integrada do Receituário

A atual conjuntura legislativa, inerente ao sistema nacional de saúde, impõe-nos um cenário onde o Farmacêutico deve estar apto a interpretar diferentes modelos de receituário, tal como constatado ao longo do período no qual realizei o estágio em análise.

Assim sendo, verifiquei a existência de três tipos de receitas, designadamente:

- ✓ Receitas em papel manuais - estas receitas assumem uma frequência mínima e decrescente, sendo a tendência a de completa remissão, tendo em conta o avanço da tecnologia;
- ✓ Receitas em papel informatizadas - este tipo de receitas assume uma frequência baixa, apresentando como vantagem o facto da medicação prescrita ser inserida informaticamente, o que potencia a redução de eventuais erros associados à dispensa;

- ✓ Receitas sem papel (RSP) / Desmaterializadas - estas são, sem dúvida, as receitas mais comuns, sendo que representam cerca de 90% do receituário, e com as quais lidei maioritariamente durante o meu estágio. Estas consistem num conjunto de dados numéricos, remetidos via SMS ou constantes numa Guia de Tratamento, da qual os utentes se fazem acompanhar.

No ato do atendimento, tive oportunidade de lidar com todos os tipos de receitas descritas acima. As RSP representam, na minha opinião, o tipo de receituário mais vantajoso para o utente.

Considero o avanço dos sistemas informáticos como uma realidade altamente benéfica e com um contributo demarcado no âmbito do combate à fraude, sendo porém necessária a manutenção de um certo tradicionalismo, por forma a dominar de forma clara e eficaz o modo de atuação, em caso de falência informática (situação com que me deparei pontualmente ao longo do meu estágio).

3.9.1 Planos de Participação

No decorrer de toda a formação gentilmente oferecida pela Dr^a Sílvia e restante equipa da farmácia Ferrer, foram-me dados a conhecer os planos mais comumente utilizados pelos prescritores integrantes do SNS. Deste modo, seguem-se aqueles cuja utilização se assumiu maior frequência durante o meu estágio e, por isso, cuja aplicação se traduziu numa prática diária:

- ✓ Plano 01: regime normal de participação por parte do SNS;
- ✓ Plano 45: regime excepcional de participação para os beneficiários do Plano 01, perante uma situação de existência de Despacho e/ou Portaria associada;
- ✓ Plano 48: Regime especial de participação de medicamentos (RECM) pelo SNS, atribuído de acordo com os rendimentos dos beneficiários;
- ✓ Plano 49: regime excepcional de participação para os beneficiários do Plano 48, perante uma situação de existência de Despacho e/ou Portaria associada.

Além dos planos referidos, foi com alguma frequência que lidei com participações por parte de complementaridades inerentes a entidades/organismos/empresas seguradoras, designadamente Medis-CTT, Multicare, SAMS (Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas), entre outros. Note-se que, com exceção dos casos em que o utente apresenta uma RSP, o profissional de saúde deve assegurar a criação de um duplicado da receita, mediante obtenção de uma fotocópia da mesma conjuntamente com o cartão identificativo da complementaridade associada, no verso da qual será impresso o respetivo registo da medicação dispensada e numeração associada, com subsequente assinatura por parte do utente, carimbo e assinatura do profissional de saúde, documentação essa posteriormente arquivada e submetida ao organismo correspondente. Sempre que se tratar da exceção supra

mencionada, no caso das RSP, o próprio *software* já se encontra formatado para emitir o documento comprovativo do plano de participação associado, o qual deverá ser igualmente assinado pelo adquirente e remetido à entidade implicada no processo.

Ao longo do período em questão, tive oportunidade de aplicar estes conhecimentos inúmeras vezes, pelo que pude constatar que a faturação ao SNS representa a grande maioria da faturação da farmácia, no que diz respeito aos medicamentos comparticipados.

3.9.2 Conferência do Receituário Dispensado

A conferência do receituário manual é uma tarefa de mais elevada pertinência, que é levada a cabo, a farmácia Ferrer, por uma das farmacêuticas, mediante rotatividade. Esta atividade assume um caráter diário, consoante disponibilidade. As farmacêuticas conferem atenta e pormenorizadamente a correspondência entre a medicação prescrita e a dispensada; as doses e quantidades; a correta aplicação do plano de participação; a presença do carimbo da farmácia, da data de dispensa e rubrica do profissional de saúde no verso da receita; o cumprimento dos requisitos legais, nomeadamente, a identificação do utente e médico prescritor, o número de SNS do utente, a data, a seleção da razão pela qual o médico recorre à receita manual e ausência de rasuras não rubricadas pelo médico; entre outros.

No decorrer do estágio, tive oportunidade de participar nesta tarefa, previamente a ter realizado atendimento ao balcão, o que me permitiu compreender de forma fundamentada o modo de atuação correto a ter com cada tipo de receita.

3.10 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

3.10.1 Revisão Teórica e Aconselhamento Farmacêutico

Previamente a que me fosse concedida a confiança de proceder ao atendimento ao balcão, foram-me disponibilizadas diversas bibliografias anteriormente referidas em momento oportuno do presente relatório, que me permitiram consolidar conhecimentos no que diz respeito a todos os aspetos inerentes ao aconselhamento farmacêutico referente a diferentes grupos terapêuticos. Adicionalmente, dada a dedicação e empenho da diretora técnica na minha formação, pela qual estou profundamente grata, tive oportunidade de analisar, estudar e discutir diferentes casos clínicos, elaborados pela própria. A tarefa em questão traduziu-se numa mais-valia evidente para as etapas posteriores, em virtude de me ter permitido fazer uma revisão dos aspetos mais relevantes inerentes a diversos medicamentos, comumente solicitados em ambiente de farmácia comunitária e cujo conhecimento se assume como fulcral a todo e qualquer Farmacêutico.

3.10.2 Atendimento ao Público

O atendimento ao público é, sem dúvida, a tarefa de maior visibilidade em contexto de farmácia comunitária e, adicionalmente, assume-se como uma das tarefas mais frequentes e importantes. Neste âmbito, considero que a componente em questão pressupõe uma postura adequada e concordante com as necessidades, individualidade e características pessoais de cada utente. A par com capacidade de adaptabilidade a cada utente, um conhecimento científico de excelência e baseado nas evidências científicas mais robustas assume-se como um dos trunfos conducentes ao sucesso, isto é, a um atendimento da mais elevada qualidade, o qual se poderá traduzir, em última instância, na fidelização do utente.

Durante o período de estágio na farmácia Ferrer, passei grande parte de tempo no atendimento ao balcão, tarefa que iniciei na quarta semana após o início do período em questão, tendo o período de preparação, sido caracterizado por uma observação atenta da postura, modo de atuação e metodologias adotadas por cada uma das farmacêuticas pertencentes aos recursos humanos, não descuidando a componente de receção de encomendas e as pesquisas por mim efetuadas. Na aplicação prática dos conhecimentos previamente adquiridos, pude compreender que devemos ter sempre em linha de conta características individuais, uma vez que com o decorrer da atividade profissional cada um adquire os seus próprios métodos de trabalho, bem com uma doutrina de atendimento.

Desde os primeiros momentos na farmácia Ferrer, foram-me concedidos ensinamentos que se revelaram da mais elevada importância durante todo o período de estágio, nomeadamente: a premissa do direito de opção do utente, enaltecendo que o utente deve possuir toda a informação ao nosso alcance sobre a medicação em questão e, em última instância, é sua a decisão sobre qual o medicamento a adquirir; a característica que diferencia a farmácia Ferrer, que consiste em recorrer a todas as medidas ao nosso alcance para adquirir o medicamento necessário, em prol do bem-estar do utente; e a garantia de que toda a informação dada ao utente é clara, correta e que possui a certeza sobre a mesma, antes proceder à sua dispensa.

Adicionalmente, uma das premissas que me foram transmitidas, essencialmente por meio de exemplo, diz respeito à simpatia, atenção focada e atendimento personalizado a cada utente, assegurando uma avaliação inicial de cada caso, o qual permitirá conduzir o atendimento de forma alicerçada e congruente com as necessidades de cada indivíduo.

Devo afirmar que a observação atenta e pormenorizada do atendimento de cada uma das farmacêuticas constituiu um importante momento de aprendizagem do meu estágio, o qual me permitiu começar a desenvolver um método de trabalho próprio, tendo sentido um nível de confiança inicial que considero apropriado, apoiado no período de observação e

aprendizagem e na total disponibilidade e amabilidade de todos os profissionais da farmácia para me esclarecer na eventualidade de qualquer dúvida.

Considero que toda e qualquer atividade profissional que implique um contacto direto com o público, carece de uma dinâmica mental e emocional algo desenvolvida, tendo em conta a diversidade de utentes, cada um dos quais com características de personalidade e convivência humana muitas distintas. Neste percurso de aprendizagem, pude desenvolver as valências em questão no decorrer de certos atendimentos, tendo por isso aperfeiçoado a minha conduta e postura, as quais acredito terem servido e representado a filosofia preconizada pela direção técnica da farmácia Ferrer.

No âmbito do atendimento ao público, surgiram algumas particularidades, inerentes à prática em questão, uma das quais consiste na reserva de medicamentos frequentemente efetuada ao balcão, em virtude da falência pontual de *stocks* e absolutamente compreensível de determinados produtos, o que implica uma encomenda instantânea e eventual contacto com os fornecedores, por forma a satisfazer as necessidades do utente. Posto isto, duas situações podem ocorrer:

- O preço de venda ao público - PVP - inerente ao produto pode ser imediatamente saldado pelo utente. Neste caso, o produto é incluído na fatura, juntamente com eventuais produtos que o utente possa adquirir, e é efetuado um registo da ocorrência, para que qualquer um dos profissionais possa proceder à entrega do produto, quando, em momento posterior for solicitado pelo utente. Este registo é efetuado num caderno destinado ao efeito, onde são destacadas informações como a data de venda, o nome do utente, o(s) produto(s) em questão, a indicação de que ficou pago e a rubrica do profissional de saúde que procedeu à sua venda. No momento da chegada do(s) produto(s) à farmácia, o profissional que estiver a desempenhar a atividade de receção de encomendas, irá verificar que o *stock* se encontra a -1, uma vez que o produto já foi vendido, e deverá colocar o produto em local específico e definido para o efeito. Posteriormente e sempre que oportuno, uma das farmacêuticas recolhe os produtos deste local e atribui-lhe um número, o qual deixa escrito no livro de registos, mediante correspondência com a anotação prévia da venda do produto. Os produtos já numerados são colocados num outro local, destinado ao efeito. Quando solicitado pelo utente, o profissional em atendimento deverá encontrar a anotação no livro de registos e encontrar o produto no local mencionado consoante a numeração atribuída ao mesmo, garantido que coloca um risco sobre a anotação, de forma a que seja claro que o produto já foi entregue.
- Na eventualidade do produto não ficar pago, pode ser efetuada a sua reserva para pagamento posterior. Em circunstâncias como a explicitada, o profissional deve entrar na “Ficha do Produto” no SIFARMA e na secção das observações, deve redigir uma pequena explicação sobre qual a conduta a tomar quando o produto chegar, bem

como quem contactar. A observação deverá surgir no momento de receção das encomendas, por forma a que o colaborador responsável por esta tarefa possa colocar o(s) produto(s) em questão em local apropriado e claramente identificado.

Os locais mencionados são distintos e estão claramente definidos e identificados, sendo que ambos se encontram muito próximos do balcão onde é realizada a receção de encomendas e dos balcões de atendimento, de forma a garantir a dinâmica e fluxo natural da farmácia.

Posso afirmar que todas as tarefas em questão foram por mim executadas inúmeras vezes ao longo do período estágio, o que contribuiu para o desenvolvimento de um raciocínio lógico e devidamente encadeado, em virtude da importância demarcada do sucesso das mesmas no natural fluxo da atividade na farmácia, tendo sempre como intuito primordial a saúde e satisfação do utente.

3.10.2.1 G-Cash - Método de Pagamento em Caixa Automática

É bastante evidente que o avanço da tecnologia se traduz em benefícios demarcados para a sociedade, nomeadamente em ambiente de farmácia comunitária, no que concerne ao atendimento ao público, em virtude de disponibilizar determinadas ferramentas facilitadoras de todo o processo, entre as quais destaco o *software* Sifarma 2000, e a *G-Cash*, em vigor na farmácia Ferrer. A G-Cash consiste num aparelho automatizado que funciona como caixeiro automático, para o qual são direcionadas todos os pagamentos que se realizam em dinheiro, de todos os balcões da sala de atendimento. Através do SIFARMA, no momento do pagamento, é possível escolher a opção de pagamento, e, verificado o intuito do utente de pagar em dinheiro, deverá ser escolhida a opção “Caixa Automática”. Assim que esta opção é selecionada, o pagamento estará disponível na G-Cash, devendo ser selecionado pelo profissional em questão, que deve proceder ao depósito do dinheiro e posteriormente à recolha do troco. Considero que o recurso a esta tecnologia agiliza bastante os processos, uma vez que o pagamento decorre com uma celeridade apreciável, permite reduzir bastante eventuais erros de índole humana e proporciona uma experiência de atendimento otimizada, uma vez que permite focar toda a atenção do profissional no utente.

3.10.2.2 Programa de Intervenção de Segurança na Dispensa e Toma dos Medicamentos

Como já fui referindo ao longo do presente relatório, a farmácia Ferrer prima pela dinâmica, versatilidade e pela inovação. Neste sentido, a farmácia aderiu a um serviço da ANF, que está integrado no SIFARMA 2000 e consiste na otimização da intervenção do farmacêutico na dispensa segura de medicamentos, garantindo que todas as informações relevantes são claramente compreendidas pelo utente e monitorizando a adesão a terapêutica, de forma a promover o uso racional do medicamento. Este programa tem como objetivo promover uma

intervenção profissional no uso do medicamento, permitindo ao farmacêutico honrar o seu compromisso enquanto profissional de saúde, garantindo que os utentes, ao deixar a farmácia, têm na sua posse todas as informações acerca de como tomar a medicação e quais as precauções a ter em conta. Adicionalmente, o programa em questão permite à farmácia criar uma ligação cada vez mais próxima com o utente, conduzindo a uma fidelização.

O Programa de Intervenção de Segurança na Dispensa e Toma dos Medicamentos tem como ferramentas de atuação quatro vias de comunicação com o utente:

- **Etiquetas de Posologia:** a emissão de etiquetas de posologia, ao invés do tradicional método de escrita nas caixas dos medicamentos. As etiquetas de posologia contêm o nome do medicamento, o nome do utente, a posologia e uma precaução considerada relevante a ter com o medicamento. Toda a informação contida na etiqueta é editável no decorrer do atendimento, sendo que a posologia está previamente preenchida com os dados herdados da posologia associada à receita médica ou, em alternativa, a indicação da posologia sugerida pelo SIFARMA, não só para medicamentos mas também para outros produtos de saúde e bem-estar (PSBE) contidos no SIFARMA. Ainda assim, esta informação pode ser editada consoante considerado relevante. No que diz respeito às precauções descritas no SIFARMA, o profissional pode escolher uma para ser impressa em conjunto com os restantes dados.
- **Mensagens de texto (SMS):** neste âmbito, estão incluídas um total de três SMS, sendo que a primeira é enviada ao utente no momento da dispensa de medicamentos na farmácia e consiste num agradecimento pela visita à farmácia e na disponibilização do contacto da mesma. A segunda SMS é algum tempo após este momento e tem como intuito garantir a continuidade da terapêutica dispensada e a terceira SMS consiste num memorando de que a medicação adquirida pelo utente está prestes a acabar, lembrando o utente de voltar à farmácia para adquirir mais medicação, de forma a continuar o seu tratamento. Este método é possível, com base na previsão pelo próprio sistema do período de tempo para o qual o número de comprimidos em cada caixa vai chegar, tendo em conta a posologia.
- **Correio eletrónico:** O envio de *e-mails* funciona da forma acima explicada para as SMS, só que neste caso possui um custo zero para a farmácia. Estava ainda, aquando do meu estágio curricular, em análise a possibilidade de incluir no *e-mail*, quando disponível, um folheto iSaúde (função disponível no SIFARMA 2000) acerca da medicação dispensada.
- **TICKET:** pode ser impresso um *TICKET* com a mesma informação das etiquetas de posologia, com a desvantagem que não possibilita a colagem nas caixas dos medicamentos.

As vias de contacto para com o utente podem ser utilizadas em simultâneo, todas ou apenas as seleccionadas, ou pode não ser efetivada nenhuma.

O programa em questão apresenta como requisitos que as farmácias sejam associadas da ANF e que operem segundo o SIFARMA 2000.

Considero que aplicação do programa descrito representa uma mais-valia para os utentes, na medida em que enaltece a informação acerca da posologia de uma forma mais clara e com uma escrita computadorizada, minimizando os erros de perceção. Adicionalmente, está prevista, numa próxima atualização do serviço a disponibilização das posologias em forma de pictogramas para as situações necessárias. O facto de o nome do utente estar referido na etiqueta também constitui, na minha opinião, uma vantagem, pois torna bastante mais improvável que ocorram trocas de medicação entre pessoas que vivam juntas. A metodologia de contactos adotada promove a adesão à terapêutica e também, ao disponibilizar o contacto da farmácia, possibilita que os utentes tenham forma de esclarecer as suas dúvidas, efetuar reservas, bem como marcações de consultas, entre outras situações, apenas pelo contacto telefónico.

No decorrer do meu estágio, utilizei com uma base diária os serviços acima descritos e constatei estes constituem um fator de satisfação o utente, uma vez que ouvi diversas vezes elogios a este nível, principalmente no que toca ao sistema das etiquetas de posologia.

3.10.3 Particularidades Inerentes à Dispensa de Medicamentos

Psicotrópicos

Durante o meu estágio e afeto à tarefa de atendimento ao público, dispensei por diversas vezes medicamentos psicotrópicos.

A dispensa deste tipo de medicamentos encontra-se envolta numa série de peculiaridades legais e pontos-chave, os quais devem ser meticulosamente respeitados, dada a natureza singular das moléculas em questão (103).

Deste modo, na dispensa destes medicamentos é tida especial atenção. No seguimento do atendimento, tudo é efetuado de forma normal, sendo que quando se sai do módulo da receita, o *software* aciona um primeiro quadro que questiona acerca da correspondência entre o utente cujo nome consta na receita e o utente adquirente na altura da dispensa, posteriormente, é acionado um quadro onde devem ser indicados os dados identificadores dos dois indivíduos, caso não sejam a mesma pessoa, bem como do médico prescriptor. Uma vez atingido o término do atendimento, é emitido um documento correspondente ao(s) psicotrópico(s) dispensado(s), o qual deverá ser anexado à cópia do receituário de origem, depois de devidamente rubricada pelo adquirente, no caso de se tratar de uma receita manual, se estes medicamentos forem prescritos por meio de uma RSP, o documento emitido

deverá ser anotado com a sigla RSP pelo profissional em questão e arquivado num dossiê destinado ao efeito.

Tive oportunidade executar diversas vezes durante o período em epígrafe os procedimentos acima descritos, e considero que assumem a mais elevada pertinência, promovendo assim a dispensa segura da medicação em questão, bem como uma proteção do profissional encarregue da dispensa, uma vez que a margem para fatores desviantes é claramente diminuta.

3.11 Casos Particulares de Preparação e Dispensa de Medicação

3.11.1 Agregados Populacionais - Monforte da Beira e Malpica do Tejo

Na farmácia Ferrer, assume-se como uma realidade a dispensa e entrega de medicação às populações anexas à cidade de Castelo Branco, designadamente Malpica do Tejo e Monforte da Beira, uma vez que faz parte dos serviços a prestar pelas farmácias, a entrega ao domicílio.

A preparação e dispensa das prescrições ou pedidos enviados é executada com uma frequência semanal, sendo que a dispensa à aldeia de Malpica do Tejo é realizada todas as quartas e sextas-feiras, e a preparação da medicação destinada ao segundo agregado populacional mencionado, tem lugar às quartas e quintas-feiras.

Todo o ato de dispensa tem por base as prescrições confiadas à farmácia, ou pedidos de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), bem como uma pesquisa pormenorizada na ficha de cada utente no SIFARMA acerca da medicação habitualmente realizada por cada utente, sendo a interpretação e espírito crítico uma constante de todo o processo.

Uma vez finalizada a preparação da medicação, um dos colaboradores da equipa realiza o transporte da medicação a cada uma das aldeias acima mencionadas, honrando o compromisso de respeito permanente e serviço de excelência, assumido pela farmácia Ferrer perante os seus utentes, finalizando assim a cadeia de operações inerente a este processo.

No decorrer do meu estágio curricular, foi-me concedida a oportunidade de preparar, por diversas vezes, a medicação destinada a cada um dos locais em questão anteriormente à minha passagem pelo balcão de atendimento, o que se revelou, sem dúvida, um momento de aprendizagem e preparação, tanto no que diz respeito aos aspetos farmacológicos de cada medicamento, como relativamente à prática com o *software* SIFARMA 2000. Tal facto constituiu um importante fator de crescimento e confiança para o atendimento ao balcão, bem como uma oportunidade no que concerne à consulta de informação científica e consequente revisão de conceitos teóricos, tanto em bibliografias físicas como no SIFARMA.

3.11.2 Associação de Apoio à Criança

A dispensa de medicação à Associação de Apoio à Criança ocorre nas terças-feiras na farmácia Ferrer, em moldes muito similares aos descritos para as aldeias de Malpica do Tejo e Monforte da Beira.

Foi-me também concedida a oportunidade de realizar a dispensa da medicação referente a esta entidade, facto que contribuiu para a consolidação dos conhecimentos previamente adquiridos.

Quando se verifica a finalização da dispensa de toda a medicação, um representante da associação em questão desloca-se à farmácia e transporta a medicação até à entidade.

3.11.3 Santa Casa da Misericórdia

A dispensa de medicação à Santa Casa da Misericórdia de Castelo Branco é realizada mediante um acordo de rotatividade por algumas farmácias em Castelo Branco, incluindo a farmácia Ferrer. O mês de dispensa destinado a esta farmácia havia sido o mês de Janeiro, não se sobrepondo por tanto com o meu período de estágio.

3.11.4 Realização de Orçamentos e Dispensa de Medicação à Cáritas

A Cáritas Interparoquial de Castelo Branco é uma instituição de caridade que prima por ajudar os mais necessitados, e neste sentido, mediante apresentação de um orçamento realizado pelos profissionais da farmácia num documento específico, comparticipa parte dos medicamentos de algumas pessoas.

A farmácia Ferrer assume-se como o ponto de dispensa de medicação à entidade em questão, sendo que a conjuntura económica característica dos membros da referida instituição é tida em conta pelos profissionais da farmácia. Neste sentido, verifica-se uma tentativa constante em dispensar a medicação economicamente mais confortável, mantendo permanentemente elevadíssimos padrões de segurança e efetividade farmacológica, visando sempre, em última análise, uma promoção da saúde e bem-estar dos utentes.

Neste contexto, uma das tarefas de cariz diário, que realizei diversas vezes, inerente à realidade acima descrita, consiste na realização de orçamentos, em impresso próprio, como já descrito, tendo por base as prescrições apresentadas e mantendo a premissa de cedência do medicamento economicamente mais viável. Note-se que todo e qualquer orçamento emitido, deve ser devidamente rubricado, carimbado e datado pelo profissional de saúde, de modo a comprovar a autenticidade e veracidade do mesmo.

A dispensa de medicação aos indivíduos em questão carece de autorização prévia, por parte da Cáritas, e deve ser claro e descrito no referido documento qual o valor do montante

comparticipado. A entidade supra apresentada pode deliberar a participação parcial ou total de cada uma das prescrições. Note-se que, independentemente da situação verificada, deve ser sempre registada uma venda de carácter suspenso e a crédito, ao abrigo da conta da Cáritas especificamente destinada ao efeito, a qual será liquidada posteriormente em função do(s) valor(es) participado(s). O impresso de orçamento referente à dispensa deve ser guardado em local específico pelo profissional de saúde.

O facto de me ter sido concedida, várias vezes, a oportunidade de realizar as tarefas acima descritas, permitiu-me ter contacto com metodologias algo distintas do atendimento tradicional e das demais realidades subjacentes.

3.11.5 Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Tendo em consideração a elevada afluência de utentes e particularidades legais inerentes à aquisição de medicamentos por parte dos organismos de saúde pública, nomeadamente, a Unidade Local de Saúde (ULS) de Castelo Branco, a farmácia Ferrer é frequentemente chamada a colmatar determinadas falhas de *stocks*, respeitantes a certos medicamentos.

Os episódios em questão implicam um procedimento próprio de faturação, sendo os valores em questão liquidados posteriormente, mediante uma simbiose plena entre os serviços de contabilidade de cada um dos intervenientes.

Ao longo do período de estágio, deparei-me com diversas situações como a supra mencionada, o que permitiu verificar uma interação profícua entre profissionais de saúde a exercer em áreas diferentes.

3.12 Preparação de Medicamentos

3.12.1 Medicamentos Manipulados

A farmácia Ferrer, enquanto espaço de promoção da saúde, revela-se um ponto de referência ao nível da cidade de Castelo Branco, no que concerne à preparação de medicamentos manipulados. Deste modo, é relativamente frequente que surjam prescrições de medicamentos manipulados. De notar que as regras de prescrição e participação destes medicamentos são diferentes e específicas.

Um medicamento manipulado define-se, segundo as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (121).

Perante a realidade supra mencionada no que concerne à frequência de preparação de medicamentos manipulados, tomo a liberdade de enumerar os medicamentos manipulados nos quais tive oportunidade de participar ativamente, a título de exemplo:

- ✓ Papéis medicamentosos de fosfato de sódio di-básico anidro 0,5g;
- ✓ Solução Oral de Cloridrato de Propranolol a 5 mg/mL;
- ✓ Pomada de Enxofre 6%;
- ✓ Papéis medicamentosos de Biotina 1,5g;
- ✓ Solução de Ácido Bórico à saturação;
- ✓ Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V);
- ✓ Papéis medicamentosos de Nitrofurantoína a 50 mg;
- ✓ Solução aquosa de Ácido Cítrico a 25% (m/V).

Os medicamentos manipulados carecem de uma prescrição em receita manual ou informatizada em papel, pois aquando do meu período de estágio, as RSP ainda não apresentavam opção que permitisse aplicar a comparticipação deste tipo de medicamentos. Nas condições referidas, os medicamentos manipulados são comparticipados, ou não, mediante a sua presença no ANEXO a que se refere o nº 3 do Despacho nº 18694/2010, ou que cumpram os requisitos do nº 1 do mesmo despacho (122). A comparticipação destes produtos é de 30% (122).

Tal como permanentemente subentendido ao longo do presente relatório, a qualidade assume-se como uma das características mais demarcadas da farmácia em epígrafe, motivo pelo qual a preparação de todos os medicamentos manipulados decorre em espaço próprio - laboratório devidamente destinado e equipado, de acordo com todos os requisitos legais (115).

Todas as farmacêuticas da farmácia Ferrer dispõem de competências científicas, legais e éticas, bem como a autorização pela diretora técnica necessária à preparação destes medicamentos (121), pelo que exclusivamente as Farmacêuticas preparam medicamentos manipulados. Sob a supervisão das profissionais em questão, tive oportunidade de participar na preparação e elaborar sozinha alguns dos medicamentos manipulados acima descritos.

Os medicamentos manipulados eram preparados tendo por base Fichas de Preparação do Formulário Galénico Português, sempre que possível. Aquando de alguma dúvida, as farmacêuticas recorriam ao LEF (Laboratório de Estudos Farmacêuticos), que enviava posteriormente um esclarecimento fundamentado.

O cálculo do preço do manipulado é realizado de acordo com as instruções da Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho (123). O laboratório da farmácia apresenta condições de iluminação, ventilação, espaço, condições de limpeza, temperatura e humidade adequados, permitindo a prática da atividade em análise de forma eficaz e segura (121).

Previamente à minha participação no ato de elaboração das preparações, foram-me transmitidas todas as noções de segurança, higiene e conduta a adotar antes, durante e após a tarefa em questão. Tive oportunidade de desempenhar todas as etapas inerentes a este processo, desde o preenchimento da ficha de preparação, registo no copiador de receituário, ato de “dar baixa” das matérias-primas (numa ficha elaborada no momento da chegada das matérias-primas e arquivadas juntamente com o boletim de análise das mesmas), elaboração do rótulo, cálculo do preço ao público, preparação do manipulado em si, até à dispensa do mesmo.

Considero a atividade de preparação de medicamentos manipulados como uma das componentes mais interessantes no âmbito da farmácia comunitária, dado o tradicionalismo e conexão com a génese da profissão que representa, foi com bastante agrado que participei nas preparações em que foi concedida essa oportunidade.

3.12.2 Preparações Extemporâneas

Algumas moléculas carecem de cuidados especiais no que diz respeito à sua estabilidade, condicionando assim a sua formulação, motivo pelo qual certas preparações necessitam de uma reconstituição prévia à sua dispensa e consequente toma - preparações extemporâneas - como forma de garantir a sua estabilidade durante o tratamento do utente.

No decorrer do meu estágio, pude constatar que a farmácia Ferrer é chamada a preparar, com alguma frequência, diversas formulações desta natureza, sobretudo no âmbito dos medicamentos de uso pediátrico. A título de exemplo, refiro o medicamento Clamoxyl 250mg/5mL pó para suspensão oral, o qual tive a oportunidade de preparar e dispensar diversas vezes.

Considero pertinente enaltecer a importância de indicar ao utente, de forma clara e objetiva, a posologia recomendada pelo clínico e condições indicadas para a conservação, a par do conselho de agitação forte, prévia a cada toma, em virtude de se tratar de uma suspensão, uma vez que só assim podemos garantir uma disposição uniforme do princípio ativo, no momento da administração.

3.13 Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Ferrer

3.13.1 Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Físicos

A farmácia Ferrer disponibiliza aos seus utentes um vasto conjunto de testes de natureza bioquímica, bem como a medição de certos parâmetros físicos, sendo que tive oportunidade de os realizar, inúmeras vezes. As medições em questão são realizadas num espaço já descrito em momento oportuno deste relatório, que reúne todas as condições de privacidade e harmonia necessárias ao efeito.

No decorrer do estágio em questão, pude observar e elaborar os seguintes testes disponibilizados pela farmácia:

- ✓ Colesterol Total;
- ✓ Glicémia;
- ✓ Triglicéridos;
- ✓ Pressão arterial e Pulsação;
- ✓ Pesagem;
- ✓ Medição da altura;

Anteriormente à realização de qualquer teste, foi-me solicitada uma revisão de todos os fundamentos teóricos, bem como dos valores de referência correspondentes a cada teste disponibilizado e posteriores medidas não farmacológicas a aconselhar ao utente. Um dos aspetos tidos em conta foi o que concerne aos procedimentos de segurança e conduta a adotar, consoante a medição efetuada. Uma vez concluídos os testes, a farmácia Ferrer oferece aos seus utentes um cartão de registo onde são incluídos os valores, a data e a hora, por forma a cada um possa conduzir sua própria monitorização e/ou, apresentar os dados correspondentes ao clínico, para análise posterior.

Considero que a possibilidade dos testes em questão na farmácia comunitária se revela como sendo da mais elevada relevância, traduzindo-se no papel ativo do farmacêutico na comunidade, onde a promoção de estilos de vida saudáveis se apresenta como um objetivo.

3.13.2 Serviços Disponibilizados

O Farmacêutico tem todas as capacidades tecnocientíficas para assumir um papel cada vez mais ativo, no que concerne à promoção de uma sociedade próspera, saudável e composta por uma população educada e consciente.

A par com os serviços farmacêuticos já anteriormente praticados nas farmácias comunitárias (124), foram recentemente reconhecidos como serviços farmacêuticos passíveis de serem prestados nas farmácias: as consultas de nutrição; programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos, assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos; realização de testes rápidos para o rastreio de infeções por VIH (vírus da imunodeficiência humana), VHC (vírus da hepatite C) e VHB (vírus da hepatite B), incluindo o aconselhamento pré e pós-teste e a orientação para as instituições hospitalares dos casos reativos, de acordo com as redes de referenciação hospitalar aprovadas e os procedimentos estabelecidos pelas entidades do Ministério da Saúde com competência na matéria; serviços simples de enfermagem, nomeadamente tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados; cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético (125). Neste âmbito, na farmácia Ferrer são

realizados diversos serviços com o intuito de disponibilizar ao utente o máximo de condições e contribuir o tanto possível para o bem-estar do utente e para a adoção de um estilo de vida saudável.

Os serviços em questão realizados na farmácia Ferrer são:

- Por profissionais externos à farmácia:
 - ✓ Consultas de podologia;
 - ✓ Consultas de nutrição;
 - ✓ Fisioterapia;

- Pela equipa farmacêutica pertencente aos recursos humanos da farmácia:
 - ✓ Administração de vacinas e injetáveis: sendo que no âmbito das vacinas não integrantes do Plano Nacional de Vacinação (PNV), a sua administração é assegurada por duas das Farmacêuticas pertencentes aos recursos humanos da farmácia, as quais possuem formação específica na área;
 - ✓ Preparação Individualizada da Medicação (PIM);
 - ✓ Testes de Audiologia.

No decorrer dos serviços acima mencionados, foi-me solicitado o agendamento de diversas sessões, bem como o pagamento das mesmas ao balcão e venda de produtos recomendados pelos profissionais aos utentes.

Tendo em conta o facto de a mobilidade de certos cidadãos poder estar condicionada por diversos fatores, é igualmente disponibilizado um serviço de entrega de medicação ao domicílio, operacionalizado por um dos membros da equipa, consoante um preço adicional.

Dos referidos acima, o serviço com que tive mais contacto foi o de Preparação Individualizada da Medicação (PIM), que se trata de um serviço farmacêutico disponibilizado aos doentes que necessitam de receber a sua medicação de modo individualizado com o objetivo de garantir o uso racional do medicamento e evitar erros de medicação. Este serviço permite a melhoria da adesão à terapêutica, a diminuição da incidência de efeitos adversos causados por erros na toma/administração da medicação; a diminuição no número de hospitalizações devido ao mau uso da medicação e uma possível redução de custos por evitar a acumulação da medicação. Esta tarefa consiste no reacondicionamento da medicação, por uma farmacêutica responsável pelo serviço, numa embalagem descartável, selada, dividida nos 7 dias da semana e 4 horários de toma - Dispositivo Organizador da Terapêutica (DOT) (Anexo 3.7). Este serviço é direcionado para um público-alvo específico. Na execução deste serviço, é preenchida uma ficha relativa ao serviço por utente, para registo da data de preparação do DOT e medicamentos incluídos (com menção aos dados de lote e validade)(126). Neste âmbito, na farmácia Ferrer, este serviço é efetuado numa base mensal para dois utentes, sendo que

participei diversas vezes na preparação dos dispositivos organizadores da terapêutica. Considero que este serviço farmacêutico se revela bastante útil e constitui uma ferramenta que se pode revelar fulcral na monitorização da terapêutica e na promoção do bom uso do medicamento.

3.14 Ações de Cariz Comunitário

3.14.1 Campanha “Dê troco a quem precisa” - Programa *Abem*

O programa *abem* de cariz solidário é da autoria da associação Dignidade. Este programa tem como foco minimizar os encargos económicos ao nível da aquisição de medicamentos, já que as doenças e os problemas físicos afetam indiscriminadamente todas as pessoas, mas nem todos têm possibilidades para comprar a medicação necessária à sua cura e/ou tratamento (127).

A campanha “Dê troco a quem precisa” ocorreu durante duas semanas, que se sobrepuseram ao meu período de estágio, pelo que contactei com a mesma. Como o nome indica, o movimento em questão consistia em solicitar aos utentes, no ato do pagamento, se desejavam contribuir para a causa, arredondando o seu troco para um valor à escolha.

Neste período de tempo pude constatar o caráter solidário de grande parte das pessoas e ao mesmo tempo, tomar consciência da realidade das pessoas que não têm possibilidades de adquirir a sua medicação.

3.14.2 Quinta Caminhada Farmácia Ferrer

O período de tempo durante o qual decorreu o estágio em análise, coincidiu com a data de realização da Quinta Edição da Caminhada da Farmácia Ferrer (13 de Maio). O evento teve lugar numa manhã de domingo meticulosamente planeada, com o intuito de promover hábitos de vida saudáveis junto da comunidade e alertar todos os participantes para os benefícios da prática de exercício físico, proporcionando, além da caminhada, momentos de convívio e diversão.

A atividade em questão contou com a presença de cerca de cento e setenta participantes, decorreu durante o período da manhã, sendo que foi completado um percurso de aproximadamente doze quilómetros, num ambiente de alegria e descontração. Foi disponibilizada pela equipa da farmácia Ferrer a distribuição de águas e pequenos reforços alimentares ao longo do percurso, tendo o evento terminado com a realização de duas aulas de caráter lúdico (designadamente *Body balance* e *Body Combat*), no Parque de Merendas junto ao Lago da cidade de Castelo Branco. Neste local estava também preparado um pequeno lanche que determinou o culminar da atividade.

Além do caráter saudável e lúdico do evento, a Quinta Caminhada da Farmácia Ferrer contou também com uma componente solidária, pelo que os participantes foram convidados, durante as inscrições, a contribuir com um bem alimentar. O conjunto de alimentos obtidos foi, por sua vez, doado à Associação de Apoio à Criança de Castelo Branco.

No que diz respeito a todo o processo organizacional, devo referir que a atividade descrita se revelou como uma forma de fortalecer o espírito de equipa e bom ambiente de trabalho que, aliás, caracterizam a equipa de recursos humanos da farmácia Ferrer.

3.15 Programa VALORMED

A farmácia Ferrer assume-se como uma farmácia aderente ao conhecido programa VALORMED, o qual apresenta como premissa a de garantir uma recolha e destruição em segurança, de acordo com todos os requisitos de respeito ambiental, de todos os produtos farmacêuticos (compreendendo não apenas a forma farmacêutica em si, como também todo o tipo de acondicionamento - cartonagem, *blisters*, frascos, ampolas - e respetivos folhetos informativos).

O programa é conhecido pela maior parte dos utentes, que cumprindo o seu dever cívico, entregam na farmácia os produtos farmacêuticos com validade expirada ou que já não utilizam. De seguida, o profissional que recebe os produtos em questão deve colocá-los num contentor (facultado pela própria VALORMED) o qual se encontra num local expressamente destinado ao efeito, próximo da zona de atendimento, porém inacessível ao público em geral. Uma vez atingida a capacidade máxima do contentor, é efetuado o procedimento de “dispensa” do contentor, no SIFARMA, através da leitura do código de barras e do número de série, em momento apropriado. O contentor é colocado no local destinado às encomendas, com um documento anexado assinado pela farmacêutica que procede à dispensa e posteriormente é levado pelo armazenista.

No decorrer do estágio em epígrafe, tive oportunidade de contribuir ativamente para o projeto descrito, mediante recolha de produtos farmacêuticos inutilizados e subsequente fecho e efetivação do procedimento de saída do contentor. Considero esta ação como sendo da mais elevada pertinência, em virtude das crescentes preocupações ambientais com que nos deparamos.

3.16 Cartão de Pontos e Revista - Saúde

A farmácia Ferrer constitui parte integrante da rede das Farmácias Portuguesas associadas à ANF, a qual contempla o Projeto Saúde - cartão de pontos e revista.

Relativamente ao cartão saúde, este permite a acumulação de pontos, os quais são passíveis de ser trocados por vales monetários ou produtos constantes em catálogo próprio disponibilizado aos utentes, consoante o patamar de pontos atingido. Importa ressaltar que cada MNSRM oferece uma acumulação correspondente ao total do seu PVP, enquanto que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) conferem 1 ponto por dia. O cartão em questão apresenta um carácter absolutamente gratuito, podendo o mesmo ser associado a mais do que uma pessoa, ou até ser um cartão familiar. Há ainda a possibilidade de associar determinado cartão saúde à ficha de um ou mais utentes da farmácia, o que facilita bastante o processo de identificação e também permite a acumulação de pontos, sem a necessidade do cartão presente.

No que concerne à revista Saúde, a mesma exibe uma publicação mensal, sendo o seu intuito primordial o de promover práticas saudáveis junto da população, oferecendo informações úteis sobre saúde e ainda um carácter comercial positivo para os utentes com a oferta de vales com descontos na aquisição de certos produtos.

Ao longo do período de estágio em análise, foi-me solicitada a criação e/ou atualização das fichas inerentes ao cartão Saúde, bem como a concessão de inúmeros vales de desconto, tanto em descontos monetários no ato do atendimento, tratando-se ou não de MNSRM, como em rebates de pontos em produtos contidos no catálogo.

No âmbito da revista Saúde, tomei a liberdade de distribuir diversos exemplares, aquando do atendimento, como é, aliás, uma prática comum na farmácia Ferrer.

3.17 Procedimentos Administrativos de Gestão

3.17.1 Gestão de Devoluções

Quando se verifica a emissão de circulares informativas, emitidas pelo INFARMED, as quais referem particularidades impeditivas da permanência de determinados lotes de medicamentos no mercado, a farmácia deve emitir uma nota de devolução, por forma a que o armazenista correspondente possa proceder à recolha do(s) lote(s) em questão. Este processo decorre com recurso ao SIFARMA 2000, indicando-se o produto em questão, o fornecedor e o motivo que leva à devolução.

A mesma situação decorre por motivos diversos, de que são exemplos as seguintes situações: a chegada de um produto diferente do encomendado; que não consta na nota de encomenda; que se apresenta danificado, entre outros.

3.17.2 Gestão de Quebras

A gestão de quebras refere-se à necessidade da utilização de produtos a nível interno, de que é exemplo álcool etílico, bem como, a água purificada, pensos rápidos, entre outros. Estes produtos devem ser eficaz e prontamente removidos dos *stocks* informáticos. Deste modo, procede-se à gestão de quebras de um determinado produto. Recorrendo ao *software* SIFARMA 2000, basta seleccionar o produto no setor “Gestão de Quebras” e aprovar esta ação.

Considero esta como uma tarefa da mais distinta pertinência, coma finalidade de garantir a manutenção de *stocks* corretos e atualizados, respeitantes a todos os produtos existentes na farmácia, uma vez que apenas deste modo é possível gerir de forma fundamentada e lógica todo o processo de aquisição de itens aquando da sua falta.

3.18 Contabilidade

A componente de faturação e contabilidade representa um fator essencial ao bom funcionamento, desempenho e obtenção da maior rentabilidade para a farmácia, motivo pelo qual todos os processos são regrados.

No final de cada mês é efetuado o fecho da faturação, através de um procedimento automático do SIFARMA, o fecho de lotes. Também recorrendo ao *software*, procede-se à emissão dos documentos de faturação. As receitas possuem um número e um lote, sendo que, no âmbito da matéria em questão, o receituário é organizado por lotes, que são constituídos por um máximo de 30 receitas. A cada lote é atribuído um verbete. Importa referir que toda a faturação correspondente ao SNS deve ser enviada, com um carácter mensal, até ao dia cinco de cada mês, para o Centro de Conferências de Faturação (CCF), fazendo-se acompanhar do respetivo receituário, verbetes associados e documentos de faturação. O Centro em questão é responsável pela conferência de todo o receituário, bem como da faturação associada, sendo que em caso de serem detetadas inconformidades, as receitas em causa são devolvidas à farmácia. De notar que sempre que o receituário não faça parte do SNS, este deve ser enviado para a ANF, a qual encaminhará cada receita para o organismo correspondente (Medis-CTT, Caixa Geral de Depósitos, EDP, Multicare, Sindicato dos Bancários Sul e Ilhas, entre outros), por forma a que estes possam devolver a respetiva comparticipação à ANF.

No caso das receitas sem papel, devo mencionar o facto de os procedimentos supra mencionados não serem aplicados, dada a componente eletrónica que as caracteriza.

Durante o estágio em questão, tive oportunidade de acompanhar as tarefas e processos relativos à componente de gestão e contabilidade, o que me conferiu uma visão holística da realidade económica, legal e burocrática das farmácias comunitárias. Numa perspetiva crítica, considero que a área de atuação em questão se assume como sendo da mais elevada

importância e claramente fulcral à componente económica da farmácia, sendo por isso essencial ao Farmacêutico o seu entendimento e subsequente atuação.

3.19 Conclusão

Sendo a sociedade em que nos inserimos pautada pelos mais elevados padrões de exigência, são cada vez mais valorizados os aspetos como a proatividade, versatilidade, dinamismo, multidisciplinariedade e dedicação. Estes foram alguns dos valores que pude desenvolver intensamente durante o período de estágio em farmácia comunitária.

A realização deste estágio final caracterizou-se por um período de grande aquisição de conhecimentos, dado o desempenho da componente prática, após todo o percurso académico focado na teoria.

A oportunidade que me foi concedida, de realizar o estágio na farmácia Ferrer, a qual se destaca e diferencia na população por diversos motivos que fui referindo ao longo do presente relatório, traduziu-se num período de crescimento tanto a nível pessoal como profissional, aprendizagem intensa e consciencialização para áreas de intervenção até então menos exploradas e cujo potencial não dominava de forma tão clara.

Deste modo, é com profundo respeito e carinho que agradeço a toda a equipa de profissionais, com especial destaque para a Dr^a Sílvia Rodrigues, por toda a formação prestada, a dedicação incansável, a integração tão confortável na equipa e pelo exemplo de profissionalismo que admiro e, por certo, influenciará a minha conduta profissional.

4 Bibliografia

1. Brook K, Bennett J, Desai SP. The Chemical History of Morphine: An 8000-year Journey, from Resin to de-novo Synthesis. *J Anesth Hist*. Abril de 2017;3(2):50-5.
2. Ghelardini C, Di L, Mannelli C, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids.
3. UNODC New Psychoactive Substances Portal and International Collaborative Exercise Portal [Internet]. [citado 28 de Dezembro de 2017]. Obtido de: <https://www.unodc.org/LSS/Home/BothAreas>
4. Dolengevich-Segal H, Rodríguez Salgado B, Gómez-Arnau Ramírez J, Sánchez-Mateos D. New Psychoactive Drugs. *Adicciones*. 15 de Setembro de 2015;27(3):231-2.
5. Soussan C, Kjellgren A. The users of Novel Psychoactive Substances: Online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *Int J Drug Policy*. Junho de 2016;32:77-84.
6. Papsun D, Krywaczyk A, Vose JC, Bundock EA, Logan BK. Analysis of MT-45, a Novel Synthetic Opioid, in Human Whole Blood by LC-MS-MS and Its Identification in a Drug-Related Death. *J Anal Toxicol*. 18 de Maio de 2016;40(4):313-7.
7. World Drug Report 2016 [Internet]. [citado 28 de Dezembro de 2017]. Obtido de: <http://www.unodc.org/wdr2016/>
8. UNODC. World Drug Report 2017-Market Analysis of Synthetic.
9. EUR-Lex - ST_9566_2017_INIT - EN - EUR-Lex [Internet]. [citado 28 de Dezembro de 2017]. Obtido de: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/HIS/?uri=consil:ST_9566_2017_INIT
10. EUR-Lex - ST_9567_2017_INIT - EN - EUR-Lex [Internet]. [citado 28 de Dezembro de 2017]. Obtido de: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/HIS/?uri=CONSIL:ST_9567_2017_INIT
11. New legislation published today to bring faster response to new drugs | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu/news/2017/16/new-legislation-response-new-psychoactive-drugs_en) [Internet]. [citado 28 de Dezembro de 2017]. Obtido de: http://www.emcdda.europa.eu/news/2017/16/new-legislation-response-new-psychoactive-drugs_en
12. Huestis MA, Brandt SD, Rana S, Auwärter V, Baumann MH. Impact of Novel Psychoactive Substances on Clinical and Forensic Toxicology and Global Public Health. *Clin Chem*. Outubro de 2017;63(10):1564-9.
13. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain*. Elsevier; 1 de Dezembro de 2014;15(12):1215-26.
14. Misailidi N, Papoutsis I, Nikolaou P, Dona A, Spiliopoulou C, Athanaselis S. Fentanyls continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil. *Forensic Toxicol*. 18 de Janeiro de 2018;36(1):12-32.
15. Report: fentanyl's increasing flows fuel steep rise in overdose deaths [Internet]. [citado 10 de Janeiro de 2018]. Obtido de: http://www.unodc.org/unodc/en/press/releases/2017/March/report_-increasing-

- flows-of-fentanyl-fuel-a-steep-rise-in-overdose-deaths.html
16. 2018 - Temporary Amendment; Temporary Scheduling Order: Temporary Placement of Cyclopropyl Fentanyl in Schedule I [Internet]. [citado 21 de Abril de 2018]. Obtido de: https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2018/fr0104_3.htm
 17. Gillespie TJ, Gandolfi AJ, Davis TP, Morano RA. Identification and quantification of alpha-methylfentanyl in post mortem specimens. *J Anal Toxicol.* 6(3):139-42.
 18. Fairbairn N, Coffin PO, Walley AY. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: Challenges and innovations responding to a dynamic epidemic. *Int J Drug Policy.* Agosto de 2017;46:172-9.
 19. Feasel MG, Wohlfarth A, Nilles JM, Pang S, Kristovich RL, Huestis MA. Metabolism of Carfentanil, an Ultra-Potent Opioid, in Human Liver Microsomes and Human Hepatocytes by High-Resolution Mass Spectrometry. *AAPS J.* 5 de Novembro de 2016;18(6):1489-99.
 20. Fattore L, Papanti D, Orsolini L, Zawilska JB. An expanding world of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Psychiatry.* 2000;8(8).
 21. Almeida A, Christie R, Danielsson HV, Evans-Brown M, Gallegos A, Jorge R, et al. THF-F I Acknowledgements.
 22. Watanabe S, Vikingsson S, Roman M, Green H, Kronstrand R, Wohlfarth A. In Vitro and In Vivo Metabolite Identification Studies for the New Synthetic Opioids Acetylfentanyl, Acrylfentanyl, Furanylfentanyl, and 4-Fluoro-Isobutyrylfentanyl. *AAPS J.* 5 de Julho de 2017;19(4):1102-22.
 23. Krotulski AJ, Papsun DM, Friscia M, Swartz JL, Holsey BD, Logan BK. Fatality Following Ingestion of Tetrahydrofuranylfentanyl, U-49900 and Methoxy-Phencyclidine. *J Anal Toxicol.* 24 de Novembro de 2017;1-6.
 24. Expert Peer Review for Tetrahydrofuranylfentanyl (THF-F).
 25. Logan BK, Mohr ALA, Friscia M, Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, et al. Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2013-2016: A Review. *J Anal Toxicol.* 1 de Setembro de 2017;41(7):573-610.
 26. Goggin MM, Nguyen A, Janis GC. Identification of Unique Metabolites of the Designer Opioid Furanyl Fentanyl. *J Anal Toxicol.* 1 de Junho de 2017;41(5):367-75.
 27. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology.* 14 de Outubro de 2017;
 28. Guerrieri D, Rapp E, Roman M, Druid H, Kronstrand R. Postmortem and Toxicological Findings in a Series of Furanylfentanyl-Related Deaths. *J Anal Toxicol.* 17 de Janeiro de 2017;41(3):242-9.
 29. Rogers JS, Rehrer SJ, Hoot NR. Acetylfentanyl: An Emerging Drug of Abuse. *J Emerg Med.* Março de 2016;50(3):433-6.
 30. Lozier MJ, Boyd M, Stanley C, Ogilvie L, King E, Martin C, et al. Acetyl Fentanyl, a Novel Fentanyl Analog, Causes 14 Overdose Deaths in Rhode Island, March-May 2013. *J*

- Med Toxicol. 2 de Junho de 2015;11(2):208-17.
31. McIntyre IM, Trochta A, Gary RD, Malamatos M, Lucas JR. An Acute Acetyl Fentanyl Fatality: A Case Report With Postmortem Concentrations. *J Anal Toxicol*. Julho de 2015;39(6):490-4.
 32. Allibe N, Richeval C, Phanithavong M, Faure A, Allorge D, Paysant F, et al. Fatality involving ocfentanil documented by identification of metabolites. *Drug Test Anal*. 23 de Novembro de 2017;
 33. Dussy FE, Hangartner S, Hamberg C, Berchtold C, Scherer U, Schlotterbeck G, et al. An Acute Ocfentanil Fatality: A Case Report with Postmortem Concentrations. *J Anal Toxicol*. 20 de Setembro de 2016;40(9):761-6.
 34. Quintana P, Ventura M, Grifell M, Palma A, Galindo L, Fornís I, et al. The hidden web and the fentanyl problem: Detection of ocfentanil as an adulterant in heroin. *Int J Drug Policy*. Fevereiro de 2017;40:78-83.
 35. Cole JB, Dunbar JF, McIntire SA, Regelman WE, Slusher TM. Butyrfentanyl Overdose Resulting in Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Pediatrics*. 1 de Março de 2015;135(3):e740-3.
 36. McIntyre IM, Trochta A, Gary RD, Wright J, Mena O. An Acute Butyr-Fentanyl Fatality: A Case Report with Postmortem Concentrations. *J Anal Toxicol*. Março de 2016;40(2):162-6.
 37. Staeheli SN, Baumgartner MR, Gauthier S, Gascho D, Jarmer J, Kraemer T, et al. Time-dependent postmortem redistribution of butyrfentanyl and its metabolites in blood and alternative matrices in a case of butyrfentanyl intoxication. *Forensic Sci Int*. Setembro de 2016;266:170-7.
 38. Almeida A, Christie R, Jorge R, De Morais J, Sola S, Natoniewska K, et al. EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl] cyclopropanecarboxamide (cyclopropylfentanyl).
 39. Almeida A, Christie R, Jorge R, De Morais J, Sola S, Natoniewska K, et al. EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 2-methoxy-N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl]acetamide (methoxyacetylfentanyl).
 40. Breindahl T, Kimergård A, Andreasen MF, Pedersen DS. Identification of a new psychoactive substance in seized material: the synthetic opioid N -phenyl- N -[1-(2-phenethyl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide (Acrylfentanyl). *Drug Test Anal*. Março de 2017;9(3):415-22.
 41. Guerrieri D, Rapp E, Roman M, Thelander G, Kronstrand R. Acrylfentanyl: Another new psychoactive drug with fatal consequences. *Forensic Sci Int*. Elsevier; 1 de Agosto de 2017;277:e21-9.
 42. Cole JB, Nelson LS. Controversies and carfentanil: We have much to learn about the present state of opioid poisoning. *Am J Emerg Med*. Novembro de 2017;35(11):1743-5.
 43. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S. AH-7921: the list of new psychoactive opioids is expanded. *Forensic Toxicol*. 21 de Julho de

- 2015;33(2):195-201.
44. Fels H, Krueger J, Sachs H, Musshoff F, Graw M, Roeder G, et al. Two fatalities associated with synthetic opioids: AH-7921 and MT-45. *Forensic Sci Int*. Agosto de 2017;277:e30-5.
 45. Vorce SP, Knittel JL, Holler JM, Magluilo J, Levine B, Berran P, et al. A Fatality Involving AH-7921. *J Anal Toxicol*. Maio de 2014;38(4):226-30.
 46. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. AH-7921 - RISK ASSESSMENTS.
 47. Sedefov R, Evans-Brown M, Cunningham A, Gallegos A, Almeida A, Dudek D. AH-7921 - JOINT REPORTS.
 48. SEWELL RDE, SPENCER PSJ. Biogenic amines and the anti-nociceptive activity of agents with a non-opiate structure. *J Pharm Pharmacol*. Blackwell Publishing Ltd; 1 de Dezembro de 1974;26(S1):92P-93P.
 49. Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Pang S, Zhu M, Castaneto M, Kronstrand R, et al. Metabolic characterization of AH-7921, a synthetic opioid designer drug: in vitro metabolic stability assessment and metabolite identification, evaluation of in silico prediction, and in vivo confirmation. *Drug Test Anal*. Agosto de 2016;8(8):779-91.
 50. Ruan X, Chiravuri S, Kaye AD. Comparing fatal cases involving U-47700. *Forensic Sci Med Pathol*. 2024;12.
 51. Armenian P, Olson A, Anaya A, Kurtz A, Ruegner R, Gerona RR. Fentanyl and a Novel Synthetic Opioid U-47700 Masquerading as Street “Norco” in Central California: A Case Report. *Ann Emerg Med*. Janeiro de 2017;69(1):87-90.
 52. Fabregat-Safont D, Carbón X, Ventura M, Fornís I, Guillamón E, Sancho J V., et al. Updating the list of known opioids through identification and characterization of the new opioid derivative 3,4-dichloro-N-(2-(diethylamino)cyclohexyl)-N-methylbenzamide (U-49900). *Sci Rep*. 24 de Dezembro de 2017;7(1):6338.
 53. U-47700 Critical Review Report Agenda Item 4.1 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-eighth Meeting.
 54. Rohrig TP, Miller SA, Baird TR. U-47700: A Not So New Opioid. *J Anal Toxicol*. 11 de Outubro de 2017;1-3.
 55. Rambaran KA, Fleming SW, An J, Burkhart S, Furmaga J, Kleinschmidt KC, et al. U-47700: A Clinical Review of the Literature. *J Emerg Med*. Outubro de 2017;53(4):509-19.
 56. Krotulski AJ, Mohr ALA, Papsun DM, Logan BK. Metabolism of novel opioid agonists U-47700 and U-49900 using human liver microsomes with confirmation in authentic urine specimens from drug users. *Drug Test Anal*. 26 de Julho de 2017;
 57. TDGreyn. U-49900 - Experiment and Warning: researchchemicals [Internet]. [citado 24 de Janeiro de 2018]. Obtido de: https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/5gbo3e/u49900_experiment_and_warning/

58. Alzghari SK, Amin ZM, Chau S, Fleming SW, Cho K, Fung V. On the Horizon: The Synthetic Opioid U-49900. *Cureus*. 12 de Setembro de 2017;9(9):e1679.
59. Amin ZM, Rambaran KA, Fleming SW, Cho K, Chacko L, Alzghari SK. Addressing Hazards from Unscheduled Novel Psychoactive Substances as Research Chemicals: The Case of U-50488. *Cureus*. 6 de Dezembro de 2017;9(12):e1914.
60. Mohr ALA, Friscia M, Papsun D, Kacinko SL, Buzby D, Logan BK. Analysis of Novel Synthetic Opioids U-47700, U-50488 and Furanyl Fentanyl by LC-MS/MS in Postmortem Casework. *J Anal Toxicol*. Oxford University Press; 1 de Setembro de 2016;40(9):709-17.
61. Papsun D, Krywaczyk A, Vose JC, Bundock EA, Logan BK. Analysis of MT-45, a Novel Synthetic Opioid, in Human Whole Blood by LC-MS-MS and its Identification in a Drug-Related Death. *J Anal Toxicol*. Maio de 2016;40(4):313-7.
62. Maurizio Coppola M, Raffaella Mondola M. *Journal of opioid management*. Vol. 10, *Journal of Opioid Management*. Prime National Pub. Corp; 2005. 301-302 p.
63. Helander A, Bradley M, Hasselblad A, Norlén L, Vassilaki I, Bäckberg M, et al. Acute skin and hair symptoms followed by severe, delayed eye complications in subjects using the synthetic opioid MT-45. *Br J Dermatol*. Abril de 2017;176(4):1021-7.
64. Helander A, Bäckberg M, Beck O. MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness. *Clin Toxicol*. Setembro de 2014;52(8):901-4.
65. Montesano C, Vannutelli G, Fanti F, Vincenti F, Gregori A, Rita Togna A, et al. Identification of MT-45 Metabolites: In Silico Prediction, In Vitro Incubation with Rat Hepatocytes and In Vivo Confirmation. *J Anal Toxicol*. Oxford University Press; 1 de Outubro de 2017;41(8):688-97.
66. Huang X-P, Che T, Mangano TJ, Le Rouzic V, Pan Y-X, Cameron MD, et al. Fentanyl-related designer drugs W-18 and W-15 lack appreciable opioid activity in vitro and in vivo. *JCI Insight*. 16 de Novembro de 2017;2(22).
67. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction. EMCDDA-Europol 2014 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA.
68. Liu L, Wheeler SE, Venkataramanan R, Rymer JA, Pizon AF, Lynch MJ, et al. Newly Emerging Drugs of Abuse and Their Detection Methods. *Am J Clin Pathol*. 29 de Janeiro de 2018;149(2):105-16.
69. Milone MC. Laboratory Testing for Prescription Opioids. *J Med Toxicol*. 1 de Dezembro de 2012;8(4):408-16.
70. CDRH. 510(k) SUBSTANTIAL EQUIVALENCE DETERMINATION DECISION SUMMARY ASSAY ONLY TEMPLATE.
71. Strayer KE, Antonides HM, Juhascik MP, Daniulaityte R, Sizemore IE. LC-MS/MS-Based Method for the Multiplex Detection of 24 Fentanyl Analogues and Metabolites in Whole Blood at Sub ng mL⁻¹ Concentrations. *ACS Omega*. 31 de Janeiro de 2018;3(1):514-23.
72. Hikin L, Smith PR, Ringland E, Hudson S, Morley SR. Multiple fatalities in the North of England associated with synthetic fentanyl analogue exposure: Detection and

- quantitation a case series from early 2017. *Forensic Sci Int.* Janeiro de 2018;282:179-83.
73. Moein MM, Abdel-Rehim A, Abdel-Rehim M. Microextraction by packed sorbent (MEPS). *TrAC Trends Anal Chem.* Elsevier; 1 de Abril de 2015;67:34-44.
 74. Montesano C, Simeoni MC, Curini R, Sergi M, Lo Sterzo C, Compagnone D. Determination of illicit drugs and metabolites in oral fluid by microextraction on packed sorbent coupled with LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem.* 15 de Maio de 2015;407(13):3647-58.
 75. Marchei E, Pacifici R, Mannocchi G, Marinelli E, Busardò FP, Pichini S. New synthetic opioids in biological and non-biological matrices: A review of current analytical methods. *TrAC Trends Anal Chem.* Elsevier; 1 de Maio de 2018;102:1-15.
 76. Shoff EN, Zaney ME, Kahl JH, Hime GW, Boland DM. Qualitative Identification of Fentanyl Analogs and Other Opioids in Postmortem Cases by UHPLC-Ion Trap-MSn. *J Anal Toxicol.* 1 de Julho de 2017;41(6):484-92.
 77. Griswold MK, Chai PR, Krotulski AJ, Friscia M, Chapman BP, Varma N, et al. A Novel Oral Fluid Assay (LC-QTOF-MS) for the Detection of Fentanyl and Clandestine Opioids in Oral Fluid After Reported Heroin Overdose. *J Med Toxicol.* 2 de Dezembro de 2017;13(4):287-92.
 78. Elliott SP, Brandt SD, Smith C. The first reported fatality associated with the synthetic opioid 3,4-dichloro- *N* -[2-(dimethylamino)cyclohexyl]- *N* -methylbenzamide (U-47700) and implications for forensic analysis. *Drug Test Anal.* Agosto de 2016;8(8):875-9.
 79. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN. Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. *Forensic Sci Int.* Fevereiro de 2018;283:e13-7.
 80. Gergov M, Nokua P, Vuori E, Ojanperä I. Simultaneous screening and quantification of 25 opioid drugs in post-mortem blood and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 15 de Abril de 2009;186(1-3):36-43.
 81. Sofalvi S, Schueler HE, Lavins ES, Kaspar CK, Brooker IT, Mazzola CD, et al. An LC-MS-MS Method for the Analysis of Carfentanil, 3-Methylfentanyl, 2-Furanyl Fentanyl, Acetyl Fentanyl, Fentanyl and Norfentanyl in Postmortem and Impaired-Driving Cases. *J Anal Toxicol.* 1 de Julho de 2017;41(6):473-83.
 82. Bäckberg M, Beck O, Jönsson K-H, Helander A. Opioid intoxications involving butyrfentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol.* 9 de Agosto de 2015;53(7):609-17.
 83. Soh YNA, Elliott S. An investigation of the stability of emerging new psychoactive substances. *Drug Test Anal.* Julho de 2014;6(7-8):696-704.
 84. Wang L, Bernert JT. Analysis of 13 fentanils, including sufentanil and carfentanil, in human urine by liquid chromatography-atmospheric-pressure ionization-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* Junho de 2006;30(5):335-41.
 85. Fleming SW, Cooley JC, Johnson L, Frazee CC, Domanski K, Kleinschmidt K, et al.

- Analysis of U-47700, a Novel Synthetic Opioid, in Human Urine by LC-MS-MS and LC-QToF. *J Anal Toxicol.* Oxford University Press; 29 de Dezembro de 2016;41(3):173-80.
86. Research C for DE and. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Evzio (naloxone auto-injector) Approved to Reverse Opioid Overdose. Center for Drug Evaluation and Research;
 87. Research C for DE and. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Narcan (naloxone nasal spray) Approved to Reverse Opioid Overdose. Center for Drug Evaluation and Research;
 88. Kerensky T, Walley AY. Opioid overdose prevention and naloxone rescue kits: what we know and what we don't know. *Addict Sci Clin Pract.* 7 de Dezembro de 2017;12(1):4.
 89. Bremer PT, Kimishima A, Schlosburg JE, Zhou B, Collins KC, Janda KD. Combatting Synthetic Designer Opioids: A Conjugate Vaccine Ablates Lethal Doses of Fentanyl Class Drugs. *Angew Chemie Int Ed.* 7 de Março de 2016;55(11):3772-5.
 90. Maria Helena Lamas Brou José António Feio Eduardo Mesquita Dr^a Rosa Maria P F Ribeiro Eng^a Maria Cecília Mendonça Brito Dr^a Célia Cravo Dr^a Edetilde Pinheiro DL. MANUAL DA FARMÁCIA HOSPITALAR.
 91. Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE - SNS [Internet]. [citado 1 de Março de 2018]. Obtido de: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-de-castelo-branco-epe/>
 92. Cuidados Continuados Integrados Categoria - Unidade Local de Saúde Castelo Branco [Internet]. [citado 21 de Abril de 2018]. Obtido de: <http://www.ulscb.min-saude.pt/category/servicos/cuidados-continuados-integrados/>
 93. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual Boas Praticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farm. 1999;111.
 94. ULSCB. Procedimento Interno de Reembalagem em Dose Unitária de Medicamentos Sólidos para Administração Oral.
 95. Unidade Ministerial de Compras - SPMS [Internet]. [citado 25 de Abril de 2018]. Obtido de: <http://spms.min-saude.pt/unidade-ministerial-de-compras/>
 96. Autorização de Utilização Excecional (AUE) - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado 25 de Abril de 2018]. Obtido de: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial
 97. Direção-Geral da Saúde - Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes [Internet]. [citado 22 de Abril de 2018]. Obtido de: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014.aspx>
 98. Portaria n.º 210/2018 - Diário da República n.º 61/2018, Série II de 2018-03-27 - DRE.
 99. Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de Janeiro. 2009.
 100. Viegas, Érica. Falcão, Fárima. Cabrita J. Tópicos em Farmácia Clínica e Intervenção Farmacêutica. MJGS, Man José Guedes da Silva, Lds. :107-204.

101. Portaria n.º 48/2016 - Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22 - DRE.
102. Serviços Farmacêuticos Hospitalares. Procedimento Interno - Distribuição de Medicamentos a doentes em Ambulatório.
103. Legislação Farmacêutica Compilada Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
104. Despacho n.º 28356/2008, de 13 de Outubro.
105. Infarmed. Despacho n.º 9825/98, de 13 de Maio.
106. Especialidade C De, Hospitalar DF. Manual de Preparação de Citotóxicos. Ordem dos Farmacêuticos, Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia, editores. 2013.
107. ULSCB. Manual de Procedimentos Unidade Centralizada de Preparação de Medicamentos Citotóxicos.
108. Souza A, Martins C, Freitas O, Lourenço R. Manual de Nutrição Artificial. Ordem dos Farmacêuticos; 2003.
109. Camilo ME. Manual Prático de Nutrição Clínica No Adulto. Coleção Saúde e Med. 2001;101-40.
110. Notificar Reação - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado 28 de Março de 2018]. Obtido de: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
111. Diário da República. Lei n.º 21/2014. 2014.
112. Despacho n.º 15423/2013 - Diário da República n.º 229/2013, Série II de 2013-11-26 - DRE.
113. Despacho n.º 2325/2017 - Diário da República n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17 - DRE.
114. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio.
115. Santos HSHBPF para a farmácia comunitária. [citado 9 de M de 2018]; O de: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Em.
116. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. 2007.
117. Kaizen Institute Portugal Página Principal [Internet]. [citado 16 de Maio de 2018]. Obtido de: <https://pt.kaizen.com/home.html>
118. REGULAMENTO (UE) 2016/ 679 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO - de 27 de abril de 2016 - relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados.
119. Farmácia Ferrer. Procedimento Interno de Gestão de Encomendas. 2013.
120. Capítulo 3 - Recomendações Gerais. Em: Formulário Galénico Português. 2001. p. 7-8.
121. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho.
122. Despacho nº 18694/2010. 2010.
123. Ministro da Economia O, Manuel Tavares da Silva -Pelo Ministro da Saúde C, José das Neves Martins C, de Estado da Saúde S. Portaria n.º 769/2004.

124. Portaria n.º 1429/2007 - Diário da República n.º 211/2007, Série I de 2007-11-02 - DRE.
125. Portaria n.º 97/2018 - Diário da República n.º 69/2018, Série I de 2018-04-09 - DRE.
126. Farmácia Ferrer. Preparação Individualizada da Medicação (PIM).
127. Campanha Dê Troco a Quem Precisa - Abem Dignidade [Internet]. [citado 25 de Maio de 2018]. Obtido de: <https://abem.dignidade.org/campanha-de-troco-a-quem-precisa-2/>

Anexos

Anexo 1.1 - *Novel Synthetic Opioids - Toxicological Aspects and Analysis*

Anexo 2.1 Módulo de Dose Unitária de Pediatria

Anexo 2.2. *Kardex*®

Anexo 3.1 - Secção de Dermocosmética na farmácia Ferrer

Anexo 3.2 Secção de Nutrição *Viv-Sport* da farmácia Ferrer

Anexo 3.3 Secção de Nutrição *EasySlim*® da farmácia Ferrer

Anexo 3.4 - Secção de Ortopedia

Anexo 3.5 - Secção de Ortopedia II

Anexo 3.6 - Gráfico resultante de medições com termohigrómetro no frigorífico na farmácia Ferrer.

NOVEL SYNTHETIC OPIOIDS - TOXICOLOGICAL ASPECTS AND ANALYSIS

Inês Tabarra¹, Tiago Rosado^{1,2}, José Restolho^{1,3}, Mário Barroso⁴, Eugenia Gallardo^{1,2}

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

²Laboratório de Fármaco-Toxicologia - UBIMedical, Universidade da Beira Interior (Covilhã, Portugal).

³nal von minden GmbH, Regensburg, Germany.

⁴Serviço de Química e Toxicologia Forenses, Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, Delegação do Sul (Lisboa, Portugal).

Abstract

Over the past few years, there has been an emerging number of new psychoactive drugs. These drugs are frequently mentioned as 'legal highs', 'herbal highs', 'bath salts' and 'research chemicals'. They are mostly sold and advertised on online forums and on the dark web. The emerging new psychoactive substances are design to mimic the effects of psychoactive groups, which are often abused drugs. Novel synthetic opioids are a new trend in this context and represent an alarming threat to public health. This paper aims to review diverse reported fatalities associated with new synthetic opioids, in order to describe them in terms of pharmacology, metabolism, posology, available forms, as well as their toxic effects, highlighting the analytic techniques available for their detection and quantification in biologic matrices. Given the wide number of fatalities, related to these compounds, reported within the last few years, it is an important task to accurately identify these compounds in biologic matrices, in order to administer an effective treatment and reverse the respiratory depression caused by opioid related substances. Clinicians dealing with fentanyl intoxication cases should take into account, that it could, in fact, be a fentanyl analog. For this reason, it is a helpful recommendation to include synthetic opioids in the routine toxicological screening procedures, including hair analysis, if available, to investigate poly-drug use and possible tolerance to opioids. To address this public health problem, better international collaboration, effective legislation, effective investigation, control of suspicious 'research chemicals' online forums and continuous community alertness are required.

Keywords: new synthetic opioids; biological specimens; toxicity; analysis

Research Methodology

This bibliographic research was performed on the PubMed database, using the following terms: "novel synthetic opioid", "new synthetic opioid", "novel psychoactive substances" combined with Boolean operators, as well as, the name of each NSO described in this paper combined with the term "synthetic opioid". This research occurred in the period between December of 2017 and April of 2018.

Introduction

The *Papaver somniferum*, or opium poppy, is the plant from which opium can be obtained, as its resin. Opium poppy medicinal effects have been known since the early men, and pharmacologic formulations were being sold in the mid-1800s, although the active substance of opium had not been identified yet. The isolation of opium's active ingredient, the alkaloid morphine, was published for the first time in 1805 by the German apothecary Friedrich Wilhelm Adam Sertürner [1]. Opioids are chemical substances that are able to bind to opioid receptors. Endogenously, human body produces opioid-like substances, which are also capable of binding to these receptors, namely, enkephalins. When an opioid binds to its receptor, a mechanism involving the inhibition of cAMP is induced due the activation of G-protein coupled to these receptors, leading to opioid's known effects: analgesia, miosis, respiratory depression, sedation, constipation and a significant sense of euphoria [2].

Given this sense of euphoria and well-being, opioid users often tend to overuse them. Opioids have been one of the therapeutic groups, whose chemical structure has been illegally modified, leading to the so-called novel synthetic opioids (NSO).

Over the past few years, the number of emerging new psychoactive drugs has increased. According to the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), the term New Psychoactive Substances (NPS) refers to 'substances of abuse, either in a pure form or a preparation, that are not controlled by the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs or the 1971 Convention on Psychotropic Substances, but which may pose a public health threat'. NPS are not necessarily recent synthesized, but its use on the market is recent. These drugs are frequently mentioned as 'legal highs', 'herbal highs', 'bath salts' and 'research chemicals'. [3]. They are often formulated and sold online as 'water pipe cleaners', 'mystical incense', 'dietary supplements', 'bath salts', 'collector's items' or 'fertilizers for plants'. Although these products usually bring the warning 'not suitable for human consumption', in many websites it is possible to find a description of the dosage form, posology, method of administration, possible complications and expected effects, which suggests the purpose for human use. The term *psychonaut* which referred to individuals who use 'entheogens to explore their psyche' has been substituted for the term *e-psychonaut* to emphasize the

importance of the network in the acquisition of psychoactive substances, as well as the information about how to use them [4].

A study regarding people's motivations to use NPS using an online questionnaire on the international drug discussion forum bluelight.org, provided 1551 reports of NPS use described by 619 participants between November 2014 and February 2015 and concluded that individuals claim to use synthetic opioids mainly because of the 'pleasure and enjoyment' they experienced, followed by 'coping with life challenges' and also because of the addictive character of these substances. Although the participants of this study were mainly young males, a broad range of ages up to 75 years of both genders (16% females and 84% males) was identified [5]. Also, individuals on opioid medication seem to be substituting it with the new synthetic opioids, on a growing trend [6].

According to the World Drug Report 2016 of the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), between 2008 and 2015, a total of 644 NPS were reported by 102 countries and territories to the UNODC early warning advisory on NPS. By December of 2015, Europe had the larger number of countries and territories that reported the emerging of NPS. In 2014, NPS seizures reached 34 tons, showing an increasing tendency. The first group to be target of notification was the synthetic cannabinoids, between 2012 and 2014, followed by synthetic cathinones and other substances including synthetic opioids, in 2015. New synthetic opioids represented 2% of the NPS, up to 2015 [7], whereas by the end of 2016 this percentage was 4% [8]. In the European Drug Report 2017 from European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) it is evidenced that they there were seized almost 2 liters of synthetic opioids in 2015, showing an increase of 240 ml over the previous year. Of these, 85% are represented by fentanyl analogues [9].

Given the growing awareness about NPS market, a legal response was required. As these drugs were not documented in the Conventions of 1961 or 1971, their legal situation has been up to each country [3]. The European Union published on 21-11-2017 a new legislation regarding NPS, which provides a stronger EU Early Warning System (EWS), a Regulation considering 'information exchange on, and an early-warning system and risk-assessment procedure for, new psychoactive substances' [10] and a Directive 'including new psychoactive substances in the definition of 'drug' [11][12]. The new legislation maintains the three steps method to manage NPS - early warning, risk assessment and control measures - and hopes to strengthen the response to the emerging NPS [12].

The emerging NPS are design to mimic the effects of psychoactive therapeutic groups, which are often abused drugs. NSO are a new trend in this context and represent an alarming threat to public health. In this group are included high-potency analogs of fentanyl such as acetylfentanyl, butyrylfentanyl, carfentil, alfentanil, alpha-methylfentanyl, beta-hydroxythiofentanyl, *cis*-3-methylfentanyl, 4-chloroisobutyrylfentanyl, 4-fluorofentanyl (or *para*-fluorofentanyl), 4-fluorobutyrylfentanyl (or *para*-fluorobutyrfentanyl), 4-Fluoroisobutyrylfentanyl (or *para*-fluorobutyrylfentanyl), 3-methylfentanyl, remifentanil sufentanil, *trans*-3-Methylfentanyl and furanylfentanyl, as well as non-fentanyl analogs like U-47700, AH-7921, U-49900, U-50488 and MT-45. These substances are synthesized in Asian laboratories and marketed via the Internet. NSO are marketed not only as stand-alone products but also as adulterants in heroin packages and as counterfeit opioid medications [13].

Fentanyl and its analogs

Fentanyl (**Figure 1**) was synthesized for the first time in Belgium, December 1960, by Dr. Paul Janssen and the Janssen Company f Beerse. Later, some derivatives were synthesized (the so-called Fentanyls), such as sufentanil, alfentanil, and remifentanil approved for pharmaceutical use in humans, and carfentanil and thiofentanil approved for wild animals [14]. Most of fentanyl illicit analogs are usually manufactured in China and exported to all over the world [15]. Fentanyl was placed under international control as a Schedule I substance in 1964 under the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961, and the referred analogs were also included later [16]. Nowadays, fentanyl is considered a Schedule II substance [17].

Due to the high potency of these analogs, overdoses may occur at low doses. This fact unables fentanyl analogs to be detected in routine toxicological analysis [18].

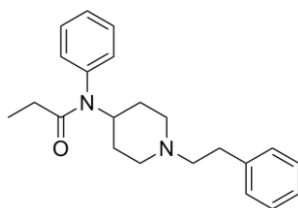


Figure 1. Fentanyl

Fentanyl is a high potency opioid, which is widely used as an anesthetic, sedative and analgesic, with about the 100 times the potency of morphine and 40 times the potency of heroin. Such drugs often produce high dependence among the users, and are susceptible to abuse. It was found that the risk of overdose with a fentanyl injection was two times higher than that with heroin, and eight times higher than other prescription opioids [16, 19]. Significant analgesia may occur with fentanyl plasma concentrations of 0.2 to 1.2 ng/mL in opioid-naïve patients and often at concentrations only slightly higher in some opioid-tolerant patients, or much higher in some patients with more marked tolerance. Fentanyl undergoes metabolism via the human cytochrome P450 isoenzyme system, specifically, CYP3A4. Given this, when fentanyl is co-administered with drugs that affect or are metabolized by this isoenzyme, potential drug interactions may occur [14]. Remifentanyl is the only member of the fentanyls which is apparently ~95% metabolized in the blood and tissues by non-CYP enzymes [20].

Common doses of fentanyl are 25-50 µg/h with transdermal patches and 25-50 µg with intranasal administration [21]. Illicit fentanyl and its analogs are produced in the so-called “pill mills”, where there aren’t submitted to any quality control and are subject of calculation and measurement errors. As expected, these pills can be fatal, especially with new fentanyl analogs, whose properties or potency are not well known. The toxic effects of fentanyl can become evident with its misuse, as in the increase of the administered dose, or the use of a different route of administration (e.g. extracting the drug from a transdermal patch into liquid to prepare an injection or nasal spray, inhaling volatilized fentanyl, or placing a transdermal patch on oral mucous membranes) [16]. Fentanyl and its analogs have been sold in Europe as ready-to-use nasal sprays and e-liquids for vaping, making its use easier and more socially acceptable [22].

Fentanyl analogs are usually obtained by modification or replacement of fentanyl’s propionyl chain (acetylfentanyl, acrylfentanyl, butyrylfentanyl, isobutyrylfentanyl, furanylfentanyl, ofentanyl) or replacement of the ethylphenyl moiety (isofentanyl, B-hydroxythiofentanyl) [23].

Tetrahydrofuranylfentanyl (THFF)

Tetrahydrofuranylfentanyl (THFF), also known as tetrahydrofuran fentanyl or N-phenyl-N- [1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl] tetrahydrofuran-2-carboxamide is a fentanyl derivative and belongs to 4-anilidopiperidine class, as do fentanyl and its analogs [24], and it is also an agonist of the µ-opioid receptors [25]. THFF (**Figure 2**) has a chemical structure very similar to furanylfentanyl (**Figure 3**), but the furan-ring is saturated, in the case of THFF [24].

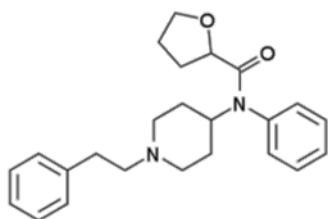


Figure 2. Tetrahydrofuranylfentanyl (THFF)

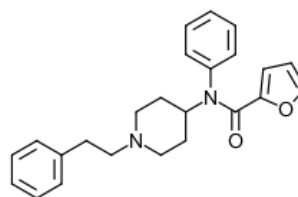


Figure3. Furanylfentanyl

THFF is one of the fentanyl analogues reported to the UNODC Early Warning Advisory (EWA) between 2012 and 2016, in Europe [16]. Information related to this fentanyl analog seems to be confined to reports from Sweden and there were a total of 14 reports of death related to THFF between 2016 and 2017. Reduced consciousness, respiratory depression, and miosis were some of the symptoms associated with fatalities. THFF has been seized as a liquid, in powder form, and as disk-shaped tablets [19, 16]. When overdose occurred, signs were consistent with an opioid overdose as the individuals showed pulmonary congestion and edema, as well as mild cerebral edema [24].

Seven metabolites of THFF have been identified, namely, 4-ANPP (a known precursor and intermediate in the synthesis of fentanyl and its analogs), OH-4-ANPP (which resulted from the hydroxylation of the latter), THF-norfentanyl (THFF suffered N-Dealkylation), hydroxylation of THFF resulted in two other metabolites and two minor metabolites were identified for THFF (one resulting from di-hydroxylation and the other from internal hydrolyses). THF-norfentanyl was found to be a unique biomarker for the ingestion of THFF [24].

Furanylfentanyl

Furanyl fentanyl (N-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl)-N-phenylfuran-2-carboxamide) (**Figure 3**) was synthesized and patented in 1986, but only made its appearance in illicit market in 2015 [26]. This NSO was reported in Asia, Europe and North America [16]. Furanylfentanyl common doses for oral administration include 0.5-0.9 mg and for insufflation include 0.4-0.8 mg [21].

Although, the majority of fentanyl analogs are mainly metabolized by N-dealkylation, the major metabolite of furanylfentanyl, undergoes amide hydrolyses to produce an intact phenethylpiperidine moiety. This particularity is due to furanylfentanyl's structure [27, 28], specifically the aromatic heterocyclic furan that undergoes characteristic bioactivation reactions (such as epoxidation and ring scission). Furanylfentanyl has 14 metabolites, which were obtained through N-dealkylation, hydroxylation, amide hydrolysis followed by hydroxylation with glucuronidation or sulfation, dihydrodiol formation followed by hydroxylation or N-dealkylation, oxidative N-dealkylation and reduction of the keto group, and furanyl ring opening and carboxylation [23].

Reports of intoxication with furanylfentanyl usually show brain edema and pulmonary edema, in the autopsy. Survivors to fentanyl intoxication, received treatment promptly, what suggests that, if a person is treated immediately, a fatal outcome might be avoided [29].

Acetylfentanyl

Acetylfentanyl (N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacetamide) (**Figure 4**) is a NSO, a fentanyl analog with a substitution of the N-propionyl moiety for an acetyl moiety [26]. It was first reported to the UNODC Early Warning Advisory in 2013, in Asia, Europe and North America and was placed under international control in 2016 [16]. This fentanyl analog has some similarities with heroin, namely, color, consistency and pharmacologic activity. It shows greater activity on μ -receptors than morphine (about 15 times) and heroin (5 times) and 3 times lower than fentanyl and other analogs [24, 25].

Acetylfentanyl has been sold as powder form and declared as acrylic paint phenolic resin, as counterfeit Xanax® tablets, mislabeled pills and "bath salts" [16]. Other reports include the use of propylene glycol electronic cigarettes filled with acetylfentanyl, labeled as "synthetic opium", as well as its mixture with alcoholic beverages. "China town" and "Synthetic heroin" are some of the street names used to refer to acetylfentanyl [30]. It is often administered intravenously, and seems to be more liable to cause death when consumed through this route of administration [32]. Common oral doses for oral administration of acetylfentanyl include 3-5 mg [21].

Symptoms description from case reports include weak response, altered mental status, followed with respiratory depression, pinpoint pupils, hypoxemia, and a Glasgow Coma Scale score of 6. This medical condition was further diagnosed with opioid toxidrome. Acetylfentanyl seems to have the same pharmacologic effects of other opioids, like analgesia, euphoria, miosis and potentially fatal respiratory depression [30].

Acetylfentanyl has 32 metabolites obtained through N-dealkylation, followed by hydroxylation, monohydroxylation preferably at the ethyl linker, followed by glucuronidation or sulfation, dihydroxylation followed by glucuronidation or sulfation, monohydroxylation and carbonylation, dihydrodiol formation, dihydroxylation with methylation at the phenyl ring followed by glucuronidation or sulfation, as well as amide hydrolysis followed by hydroxylation. The major metabolite seems to be nor-acetylfentanyl, which is generated by N-dealkylation at the piperidine nitrogen resulting in a loss of the phenethyl moiety [23].

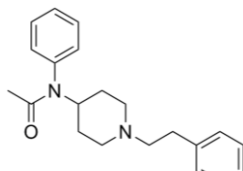


Figure 4. Acetylfentanyl

Ocfentanil

Ocfentanil (N-(2-fluorophenyl)-2-methoxy-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]acetamide), also known as A-3217 (Figure 5), is a fentanyl analog reported to the UNODC Early Warning Advisory in 2013, in Europe [16]. It has a similar structure to fentanyl with the addition of a methoxy group instead of a methyl group on the acetamide function and a fluorine atom on the benzene ring (Figure 5) [33].

Ocfentanil has dose-dependent analgesic and respiratory depression effects and 3 µg/Kg seems to produce the same level of analgesia as 5 µg/Kg of fentanyl, in humans [33]. Ocfentanil was found to be 2.5 times as potent as fentanyl as an analgesic and around 200 times as potent as morphine, concerning its analgesic properties [34]. Users report that ocfentanil is less able to produce euphoria when compared to other opioids, which is a factor of discontent [35]. Reports of this analog include the following routes of administration: sniffing, smoking and intravenous injection [27, 29].

Concerning biotransformation, ocfentanil undergoes O-demethylation followed by hydroxylation, O-demethylation followed by glucuronidation, hydroxylation and O-demethylation. The major metabolite of ocfentanil seems to be O-desmethyl ocfentanil [33].

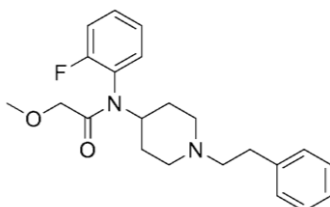


Figure 5. Ocfentanil

Butyrfentanyl

Butyrfentanyl (N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-phenylbutramide) (Figure 6) is a potent short-acting fentanyl analog which was reported to the UNODC Early Warning Advisory in 2015, in Asia, Europe and North America [16]. Its chemical structure differs from fentanyl only by 1 methyl group [36].

A report of overdose with butyrfentanyl describes symptomatology like hemoptysis, acute lung injury (ALI), hypoxic respiratory failure, and diffuse alveolar hemorrhage. Pulmonary edema and ALI are commonly described in opioid overdose, but diffuse alveolar hemorrhage is far less common [36]. When combined with acetylfentanyl, even with relative low doses of the latter, the intoxication resulted in death, probably due to the double action of CNS depression, which increases the liability of life-threatening hypoventilation and/or fatal respiratory depression following abuse [37]. Studies on animals provide evidence that suggests that butyrfentanyl is 7 times more potent than morphine but only 0.13 the potency of fentanyl. Butyrfentanyl can be snorted and has been sold as what users believed to be acetylfentanyl [36, 38].

Concerning its metabolism, carboxy and hydroxybutyrfentanyl were identified as the most abundant metabolites. Butyrfentanyl seems to undergo postmortem redistribution and concentrations in forensic death cases should be interpreted with this in mind [38].

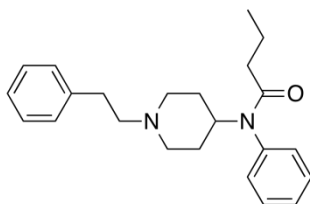


Figure 6. Butyrfentanyl

Cyclopropylfentanyl

Cyclopropylfentanyl (N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl] cyclopropanecarboxamide) (Figure 7) differs from fentanyl by replacement of the propionamide group of fentanyl with a cyclopropanecarboxamide group. This NSO is also structurally related to butyrfentanyl [39]. Street names of cyclopropylfentanyl include ‘cyclopropyl’ (Belgium), ‘synthetic heroin’ (Belgium), ‘4-me-MAF’ (Sweden), ‘MAF’ (Poland). It has been detected in powders and, to a lesser extent, in liquids and in tablets. An amount of 1.6 kg of powder containing cyclopropylfentanyl was seized in 26 cases that were reported by Latvia (18 cases), Poland (2), Sweden (4), and the United Kingdom (2). The seized powders were reported to be white or off-white in colour [39].

Cyclopropylfentanyl is expected to have the opioid-like effects of SNS depression. The risk of severe respiratory depression may be greater due to difficulty in diluting the substance, lack of experience with its effects and dosing, the use of other central nervous system depressants at the same time (such as other opioids, benzodiazepines, gabapentanoids, and alcohol), lack of tolerance to opioids, and using the substance alone (such as at home) which would make it more difficult for individuals to call for help in the case of overdosing. This NSO does not have a recognized human or animal medical use [39].

Drug Enforcement Administration temporarily placed Cyclopropylfentanyl in Schedule I, to be effective from January 4, 2018, until January 4, 2020 [17].

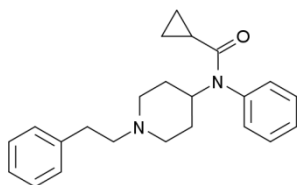


Figure 7. Cyclopropylfentanyl

Methoxyacetylfentanyl

Methoxyacetylfentanyl (2-methoxy-N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl]acetamide) (Figure 8) differs from fentanyl due to the replacement of the propionamide group with a 2-methoxyacetamide group. It is also structurally related to ofentanyl [40]. This NSO was reported to the UNODC EWA between 2012 and 2016, in Europe [16].

Street names for methoxyacetylfentanyl include ‘MAF’ (Belgium), ‘methoxy’ (Belgium), ‘synthetic heroin’ (Belgium). It has been identified in the form of powders and liquids, and, to a lesser extent, tablets [40].

According to the EMCDDA, 33 seizure cases were reported by 7 Member States: Belgium (1 case), Denmark (1), Hungary (1), Latvia (7), Sweden (20), Slovenia (1), the United Kingdom (1), and Norway (1) [40].

Similar to other opioid analgesics, the most serious acute health risk related to methoxyacetylfentanyl is expected to be respiratory depression, which in overdose could lead

to apnoea, respiratory arrest, and death. This NSO does not have a recognized human or animal medical use [40].

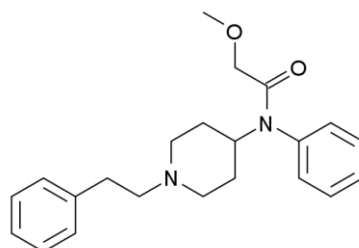


Figure 8. Methoxyacetylfentanyl

Acrylfentanyl

Acrylfentanyl (N-phenyl-N-[1-(2-phenethyl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide) (Figure 9), also known as acryloylfentanyl, is a fentanyl analog reported to the UNODC Early Warning Advisory in 2016, in Asia and Europe [16, 41].

Regarding its analgesic properties, it was reported that acrylfentanyl is 160 times more potent than morphine and has greater affinity for the μ -receptor than fentanyl. This analog seems to have a greater ability to induce long lasting analgesia when compared to fentanyl or morphine [42].

Acrylfentanyl has been administered in the form of nasal spray, containing only acrylfentanyl or mixed with other drugs; in the form of tablets, which can be crushed and snorted, besides the conventional form of administration; by intravenous injection; and in the form of capsules [42]. Common doses for insufflation with acrylfentanyl range from 12.5 to 25 μ g [21].

Intoxication with acrylfentanyl has resulted in the classic opioid intoxication symptoms (respiratory depression, breathing arrest, partial or complete loss of consciousness and miosis). This analog seems to have the particularity to exert on first time users, rather than on regular users only, like the other fentanyl analogs [42].

Acrylfentanyl's metabolism has been studied, suggesting that it undergoes N-dealkylation at the piperidine nitrogen producing a major nor-metabolite. Monohydroxylated metabolites were either hydroxylated at the ethyl linker, the N-phenyl ring or acryl moiety, or the piperidine ring. One of the two dihydroxy metabolites was dihydroxylated at the N-phenyl ring or the acryl moiety, while the other one, was hydroxylated once each at the ethyl linker and the adjacent phenyl group. Two dihydrodiol metabolites were detected, one carrying the two hydroxy groups at the ethylphenyl ring, while the other one on the N-phenyl ring. Both dihydroxylated/methylated metabolites carried the hydroxy and methoxy group at the phenyl ring of the phenethyl moiety. A desacrylated metabolite was also identified, which is generated by amide hydrolysis, and characterized by the intact phenethylpiperidine moiety. Three glucuronic metabolites were also identified in non-hydrolyzed urine samples [23].

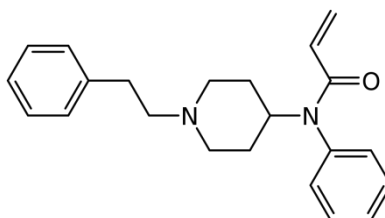


Figure 9. Acrylfentanyl

para-Fluoroisobutyrfentanyl

para-fluoroisobutyrfentanyl(N-(4-fluorophenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]butanamide; 4-FBF) (Figure 10) is a fentanyl analog that was reported to the UNODC Early Warning Advisory in 2016, in North America [16].

Regarding its metabolism, a study described 17 metabolites. The metabolites were generated by N-dealkylation, hydroxylation (six metabolites), followed by glucuronidation, dihydroxylation, dihydrodiol formation, dihydroxylation with methylation (two metabolites) followed by glucuronidation, amide hydrolysis, oxidative N-dealkylation, and further reduction of the keto group, carboxylation, and carbonylation. Nine metabolites were observed in the hepatocytes, of which the nor-metabolite was the major metabolite in the 5-h sample, followed by the monohydroxylated metabolites. In hydrolyzed urine, 11 metabolites were detected and the only difference from the hepatocytes was that that hydroxymethoxy 4-fluoro-isobutyrylfentanyl was also abundant. In non-hydrolyzed urine, two additional glucuronides were detected, being completely cleaved by hydrolysis [23].

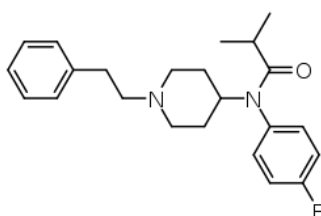


Figure 10. *para*-Fluoroisobutyrylfentanyl

Carfentanil

Carfentanil (methyl 1-(2-phenylethyl)-4-(N-propanoylanilino)piperidine-4-carboxylate) (**Figure 11**) was synthesized for the first time in 1974. This synthetic opioid is considered the most potent opioid commercially available in the world and it is not under international control. Carfentanil is approved for veterinary use in large animals and is estimated to be about 10,000 times more potent than morphine, 4,000 times that of heroin, and 100 times that of fentanyl [16, 21]. It is the active ingredient of *Wildnil* [15]. This NSO has been increasingly sold mixed with or under the guise of heroin [21] and has been identified in mixtures with cocaine, heroin, fentanyl, furanylfentanyl, acrylfentanyl, caffeine and antihistamines, as well as laced with ketamine [15].

Since the therapeutic index of Carfentanil is higher than that for morphine and fentanyl, the uncontrolled dosing is probably the reason of the massive overdosing. This fentanyl analog has already been weaponized in the past (October 2002) and used to control a hostage situation in a Moscow Theater. Besides incapacitating everyone in the room, it also resulted in the death of 15% of the hostages, due to unavailability of naloxone for several hours [43].

Carfentanil's metabolism has been studied on human hepatocytes. According to this study, carfentanil seems to undergo, as expected, N-dealkylation (three metabolites), monohydroxylation (three metabolites), N-oxidation (two metabolites) and a combination of N-oxidation and hydroxylation (one metabolite). Other metabolites result from carbonylation, or ketone formation, ester hydrolysis, and glucuronidation. In total, 12 metabolites of carfentanil were identified [20].

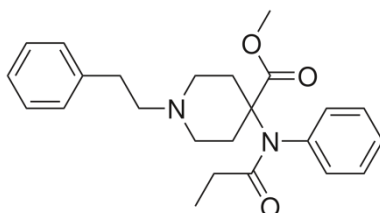


Figure 11. Carfentanil

The emerging NSO pose an alarming threat to public health. There are still fentanyl analogs which are not placed under control, as evidenced by **Table 1**.

Fentanyl analogues reported to the UNODC Early Warning Advisory - not yet placed under control	Fentanyl and analogues controlled under the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs
Acrylfentanyl; Para-fluoroisobutyrfentanyl; Butyrfentanyl; Furanylfentanyl; Ocfentanil; Carfentanil.	Remifentanil; Acetylfentanyl; Alpha-methyl-thiofentanyl; Beta-hydroxyfentanyl; Beta-hydroxy-3-methylfentanyl; 3-methylthiofentanyl; Para-fluorofentanyl; Thiofentanyl; Acetyl-alpha-methylfentanyl; Alpha-methylfentanyl; 3-methylfentanyl; Alfentanil; Sufentanil; Fentanyl.

4-ANPP

Table 1. Fentanyl analogs reported to the UNODC Early Warning Advisory, not yet placed under control and Fentanyl and analogs controlled under the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs.

Expectations for new fentanyl analogs that might emerge are that the normetabolite, one or several hydroxy metabolites, and/or a hydroxymethoxy metabolite will be prevalent. Despite this, some analogs can show a significantly different metabolism, therefore, it is important to confirm the predictions with comprehensive metabolite identification studies [23].

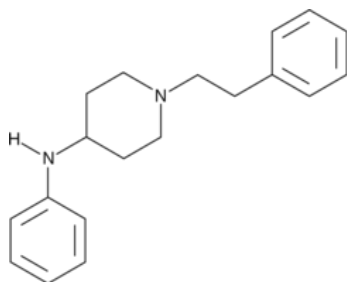


Figure 12. 4-ANPP

Other synthetic opioids

AH-7921

AH-7921 (3,4-dichloro-N-(1-(dimethylamino)cyclohexylmethyl) benzamide) (**Figure 13**) is an analgesic agonist of the μ -opioid receptors, with some action on κ -opioid receptors, and was patented by Allen and Hanburys Ltds. in the mid 1970s. The name 'doxylam' was proposed for this analgesic but it was never sold commercially. Also, this synthetic opioid has no industrial use. Besides 'doxylam', names like 'doxylan' and 'CN 2924 29 98' (CAS - Chemical Abstracts Service - Number) are used to refer to AH-7921 [44-46]. The hydrochloride salt of AH-7921 is a white solid and the free amine of AH-7921 is also reported to be a solid [47].

AH-7921 was first identified in July 2012, in the United Kingdom, who formally notified the Early Warning System in August 2012. Following an assessment of the available information on AH-7921, the EMCDDA and Europol submitted a Joint Report on AH-7921 to the Council of the European Union, the European Commission and the European Medicines Agency [47, 48].

The minimal dose of AH-7921 required to suppress pain seems to be 1.25±0.8 mg/kg, which is approximately the same as for morphine, and lower than that for codeine [46]. Animal studies have concluded that AH-7921 has an activity comparable to morphine regarding analgesia, hypothermia, addictive behavior and respiratory depression properties [44, 45]. AH-7921 has half of the safety margin of morphine, suggesting that it has a greater ability to cause adverse effects. This NSO has a structure similar to fentanyl and phencyclidine, therefore being a potent analgesic [44].

As unwanted effects were reported by users nausea and vertigo induced by movement (that could be minimized by having a meal 2-4 h prior to ingestion), 'opiate glow', alertness, occasional itching, nausea, and tremors after sublingual administration and re-dosing of a solution of powder AH-7921 in lemon juice and warm water. Experience with AH-7921 was described as predictable and repetitive. Withdrawal symptoms have been described as feelings of depression and mild insomnia, and have been classified to be worse than those for morphine [44].

Results from a study in mice indicate that AH-7921 interacts in vivo with brain-penetrating serotonergic and adrenergic drugs. The antinociceptive effects of this synthetic opioid seems to be prolonged when co-administrated with intracerebroventricular serotonin, while noradrenaline seems to attenuate the antinociceptive effects of AH-7921, and the same for morphine [49].

AH-7921 is often used as substitute for heroin, and also combined with synthetic cannabinoids and α -pyrrolidinobutiophenone in an illegal herbal-type drug sold over the internet in Japan [45, 46]. Seizures of this compound usually report the form of powder [44, 47].

Regarding its metabolism, AH-7921 seems to undergo demethylation, less pronounced hydroxylation, and combinations of different biotransformations [50].

Possible forms of administration are nasal insufflation, sublingual application, intravenous injection, a combination of insufflation and oral consumption, or rectal administration (in the form of powder, tablet, or capsule) and the available doses range from 10 to 150 mg [44].

There are some concerns about the similarity of AH-7921 street name "doxylam" with "doxylamine" which refers to an antihistaminic with sedative properties. The consumption AH-7921 instead of doxylamine could lead to an unintentional overdose [44, 47].

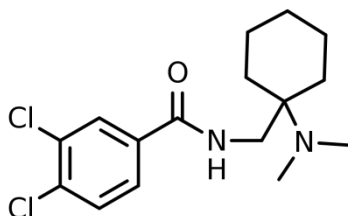


Figure 13. AH-7921

U- 47700

U-47700 (3,4-dichloro-N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]N-methylbenzamide) (**Figure 14**) is a non-fentanyl based synthetic opioid developed by Upjohn in the 1970s and it is a structural isomer of the opioid analgesic AH-7921 (3,4-dichloro-N-[1-(dimethylamino)cyclohexyl]methylbenzamide) [51, 52].

U-47700 binds to the μ opioid receptor with high affinity, much less well to the κ opioid receptor and poorly to the δ opioid receptor. The opioid morphine has a much lower affinity to the three receptors. U-47700 is reported to be the compound most selective for the μ -opioid receptor among all studied [53]. This synthetic opioid seems to have opiate-like adverse effects including pinpoint pupils, respiratory depression, cyanosis, and depressed consciousness [52, 54]. U-47700 is thought to be approximately 7.5 times more potent than morphine [51, 52, 54].

U-47700 has been on the online market, promoted as a heroin or as an oxycodone substitute, as itself, or in combination with other drugs such as fentanyl, under the street names 'U-47700', 'Fake morphine', 'U4', 'pink' and sometimes referred to as 'synthetic cocaine' [54, 55]. This drug is usually sold as a powder or as liquid to use in inhalers. Users report the use

of administrations routes like oral, insufflation, intravenous, rectal, and via an inhaler using a liquid solution [54]. Common doses of U-47700 used range from 7.5 to 15 mg [21, 55]. This opioid analog has a duration of action of 5 to 7 hours when taken orally, 3 to 4 hours when snorted and 1 to 2 hours when administered intravenously [55].

Regarding its metabolism, the demethylated metabolite was found to be the most abundant, followed by the bisdesmethyl, desmethyl hydroxyl, and bisdesmethyl hydroxy forms [54]. Postmortem findings of intoxication with U-4700 include pulmonary edema, cardiomegaly and cerebral edema [56].

U-47700 analytical identification has been performed by targeted LC-MS and untargeted Accurate-Mass Quadrupole Time-of-Flight (QTOF-LC-MS), which results were initially misinterpreted as AH-7921, because of similarities in transition ions and retention times. High-Performance Liquid Chromatography with Diode-Array Detection (HPLC-DAD), on the other hand, showed different retention time and UV spectra. Analysis by triple quadrupole/linear ion trap LC-MS showed that U-4700 and its precursor AH-7921 share some primary product ions, therefore, when relying on a targeted ion transition method, specific transients m/z 329>81 and m/z 329>204 are recommended for accurate identification of U-47700. Analysis through high accuracy QTOF-MS was able to determine the empirical formulae of N-desmethyl and N,N-didesmethyl metabolites [57].

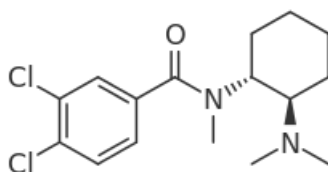


Figure 14. U-47700

U-49900

U-49900 (3,4-dichloro-N(2-(diethylamino)cyclohexyl)-N-methylbenzamide) (**Figure 15**) is the diethyl analog of U-47700, also developed by the Upjohn Company [53]. Two months after the Drug Enforcement Administration (DEA) has placed U-47700 into Schedule I of the Controlled Substances Act, U-49900 was identified through online drug forums and research chemical vendor websites [58]. Other NSO are scheduled by DEA, mostly as level I, as evidenced by **Table 2**.

There are very few references of this synthetic opioid. A warning posted on *Reddit*, which is an online forum, reports some adverse effects of this NSO, like loss of taste, loss of smell, nerve damage specially on the left side of the body and the appearance of a 'foam-like substance' in the lungs that ended up to be excreted by cough. This report concludes that U-49900 is not a good substitute for U-47700, since the user considered it inert in terms of euphoria and analgesia, even at high doses [59].

Doses of U-49900 required for bioaction are reported to be much higher than those for U-47700 [53]. Individuals who described their experience on the referred forum, attributed little or no effect to U-49900 at doses ranging from 5 mg to 75 mg by intravenous injection, insufflation, or oral ingestion, and consider its odor as caustic [60].

A study regarding its metabolism, concluded that N-Desethyl-U-49900 was the primary metabolite of U-49900 following microsomal incubations, while N,N-didesethyl-N-desmethyl-U-49900 was the most abundant in a urine specimen. U-47700 and U-49900 seem to undergo similar metabolic pathways, resulting in common metabolite and isomeric species: N,N-Didesmethyl-U-47700 and N,N-didesethyl-U-49900 (similar in formula and structure and result in a common metabolite 3,4-dichloro-N-(2-aminocyclohexyl)-N-methylbenzamide). This consideration should be taken into account in cases involving these two analogs [58].

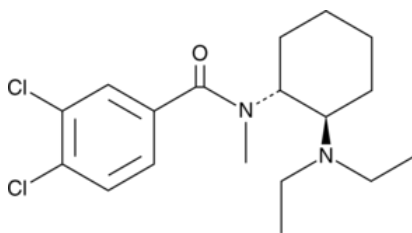


Figure 15. U-49900

U-50488

U-50488 or (2-(3,4-dichlorophenyl)-*N*-methyl-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-pyrrolidin-1-ylcyclohexyl] acetamide) (**Figure 16**) is a NSO developed by the Upjohn Company in the 1970s as a κ -selective derivative of U-47700 [61].

Studies in animals have shown that U-50488 causes diuresis and dysphoria rather than respiratory depression or constipation [61]. It shows agonist activity on the κ -opioid receptor, with some reported μ -opioid receptor respiratory antagonist effects [62]. Although the the toxicological profile and toxicoepidemiology of U-50488 are unknown, the structural similarity of U-50488 to U-47700 poses a risk [61].

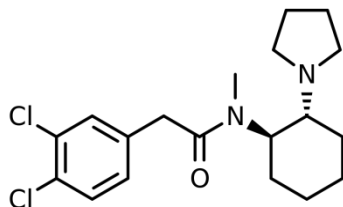


Figure 16. U-50488

MT-45

MT-45 (1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine) (**Figure 17**), also known as IC-6, is a *N,N*-disubstituted 4-(1,2-diphenylethyl) piperazine, shows a different chemical structure from other opioid agonists [45, 63]. This synthetic opioid was developed in the 1970s by the Daiinippon Pharmaceutical Co. in Japan [63].

Like other NPS, MT-45 is often sold online as a ‘research chemical’ and has been combined with synthetic cannabinoids, cathinones and a phenethylamine derivate in chemical and herbal products [45, 63]. It is usually sold in its dihydrochloride salt form [63].

Regarding its analgesic properties, it seems to be comparable to morphine [45]. *S*(+) enantiomer and racemate MT-45 were found to be more potent than morphine. Also, the *S*(+) isomer seems to be more potent than the racemate and highly more potent than *R*(-) isomer. Regarding its structure-activity, the nitrogen at 4 position seems to play a key role in determining the morphine-like effect of MT-45 [64]. This NSO has a complex and not totally understood action, since it affects the opioid and other non-opioid receptors [63].

Possible administration routes include oral, insufflation, intravenous and intramuscular and intrarectal. MT-45 has been reported as a white powder. Common dosages of oral administration usually range from approximately 50 mg for opioid naive users up to 250 mg for highly tolerant individuals [63].

Adverse effects reported by users include CNS depression typical effects, nausea, itching, bilateral hearing loss, possible withdrawal symptoms and dissociative-like symptoms [63].

Case reports regarding the use of MT-45 described unexpected reactions like dry and scaly skin, angular cheilitis, cracks on the fingers and under the feet, redness and moist maceration of the groins and armpits, and total alopecia, as well as, loss of taste, smell and chills almost constantly, hair depigmentation, transverse white Mees’ lines on the fingernails, eyebrows and eyelashes turned completely white, elevated levels of the enzymes aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT), sudden hearing loss and deafness,

irritated and dry eyes, culminating in loss of vision and almost blindness, imposing the need for cataract surgery performed on both eyes [65]. MT-45 has also been associated with cases that resulted in deeply unconsciousness, apnea, decreased respiratory rate, cyanosis, neurological disturbances such as paraesthesia in hands and feet, difficulties to grip and coordinate hand movements, balance disturbances, and vision impairment [66].

MT-45's metabolism has been studied, using rat hepatocytes and LC-HRMS. Phase I and II metabolites were identified, products of monohydroxylation, dihydroxylation and N-dealkylation, as well as, glucuronide conjugation of mono- and dihydroxylated metabolites. Hydroxylated MT-45 has demonstrated to be bioactive, suggesting it may contribute to the overall pharmaco-toxicological profile of MT-45 reported [67].

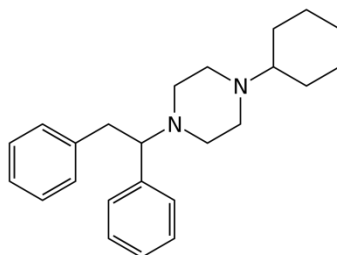


Figure 17. MT-45

W-18

W-18 (4-chloro-N-[1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2-piperidinylidene]-benzenesulfonamide) (Figure 18) and W-15 (4-chloro-N-[1-(2-phenylethyl)-2-piperidinylidene]-benzenesulfonamide) previously thought to be analogs of the opioid fentanyl, have some differences in key respects chemically from fentanyl. The presence of an aryl sulfonamide group, instead of the tertiary amine, renders the piperidine nitrogen atom nonbasic [68].

W-18 was first reported to the Early Warning System in 10 September 2014, Sweden [69]. This substance, as well as W-15, shows no significant activity in opioid receptors, even at high concentrations. For this reason it is not considered a synthetic opioid. As a matter of fact, they seem to have some affinity to non-opioid receptors, such as, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, and 5-HT₆ serotonin receptors, mostly as antagonists; benzodiazepine receptors (BZP and PBR); and other miscellaneous targets. When administered to mice, these didn't show the classical opioid behavior (hyperlocomotion or Straub tail) and naloxone failed to reverse the burrowing behavior observed [68].

W-18 seems to be extensively metabolized, which results in multiple monohydroxylated and dihydroxylated metabolites as well as a dealkylated and an amino metabolite from reduction of the nitro group [68].

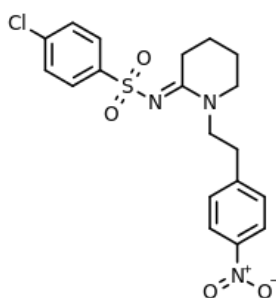


Figure 18. W-18

Substance	Schedule
3-Methylfentanyl	I
3-Methylthiofentanyl	I
Acetyl fentanyl	I
Acetyl-alpha-methylfentanyl	I
Acetyldihydrocodeine	I
AH-7921	I
Alpha-Methylfentanyl	I
Alpha-Methylthiofentanyl	I
Acrylfentanyl	I
Beta-hydroxy-3-methylfentanyl	I
Beta-hydroxyfentanyl	I
Beta-hydroxythiofentanyl	I
Butyryl Fentanyl	I
Carfentanil	II
Cyclopropylfentanyl	I
Fentanyl	II
Furanyl fentanyl	I
Isobutyryl fentanyl	I
Methoxyacetylfentanyl	I
Ocfentanil	I
Para-Fluorofentanyl	I
U-47700	I
Valeryl fentanyl	I

Table 2. NSO schedule by DEA (2018). Schedule I means the drug has a high potential for abuse, has no currently accepted medical use in treatment in the United States or lacks of accepted safety for use of the drug or other substance under medical supervision; Schedule II means the drug has a high potential for abuse, has a currently accepted medical use in treatment in the United States or a currently accepted medical use with severe restrictions, or abuse of the drug may lead to severe psychological or physical dependence.

Toxicological Identification of NSO

Given the emerging fatalities resulting from intoxication with NSO, it is important to assess the drug exposure, using techniques that allow the determination of these drugs and their metabolites in biological specimens. The most commonly used human biological matrices are blood and urine, and there are also unconventional ones, such as, oral fluid, hair, and meconium [70].

In terms of initial screening, the immunoassays based techniques, like ELISA or Homogeneous immunoassays, are still the mostly used ones [24, 70]. Opioid immunoassays provide a fast outcome using a simple procedure and there is a wide availability of immunoassay platform which are able to detect multiple drugs within the same class, due to cross-reaction with the antibody. On the other hand, these immunoassays may fail to detect synthetic opioids due to little or no cross-reactivity with traditional opioids. For instance, fentanyl and related synthetic compounds are not detected by commercial morphine- or oxycodone-specific opiate immunoassays [70, 71]. As a number of fentanyl analogs demonstrate substantial cross-reactivity for the fentanyl antibody on enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), it seems

to be an effective method to detect synthetic opioids, but it won't be able to distinguish between fentanyl and acetylfentanyl [30, 32]. Commercial immunoassays have been studied concerning their ability to detect of fentanyl and its analogs, including the Thermo DRI® Fentanyl Enzyme Immunoassay, the ARK™ Fentanyl Assay homogeneous enzyme immunoassay, and the Immunalysis® Fentanyl Urine SEFRIA™ Drug Screening Kit. This study concluded that the three assays provide a rapid, preliminary screening of a large number of structurally similar designer fentanyls [62].

Afterwards, highly specific methods such as gas chromatography (GC) or liquid chromatography (LC) coupled with mass spectrometry (MS) are performed and serve to confirm the screening result. The sample is prepared using multiple steps (extraction, derivatization, clean-up, etc) before running GC-MS-based assays. GC requires molecules to be volatile and non polar, which might be a problem, since the compounds are usually metabolized in the liver to more hydrophilic molecules. LC-MS is an alternative analytical technique for drug screening, which has a wider sensitivity for larger and nonvolatile molecules, and allows a simpler sample preparation. LC provides more flexibility, accuracy, and efficiency [70, 72]. This method is often equipped with two quadrupole detectors in tandem (LC-MS-MS), in which the parent ions are produced in the first detector, and then selectively enter in the second detector where the daughter ions are produced. LC-MS-MS is a more recent and sensitive technique, which is often used rather than GC-MS. The drug screening can be targeted, when a selected ion monitoring (in GC-MS) or selected reaction monitoring (in LC-MS-MS) mode is used to monitor only selected ions (or their ion transition) to detect only the compounds of interest. This type of method provides better sensitivity than the untargeted method and is suitable for the detection of frequently abused drugs and monitoring of prescription compliance, as long as the mass spectral libraries for compound identification are available. Since, for NPS, this information is usually unknown, their identification through this method may not be possible. LC-time of flight-MS (LC-TOF-MS) or LC-orbitrap MS are able to resolve molecular mass to 0.001 atomic mass units, while the conventional MS resolves at 1 atomic mass unit. These techniques allow the identification of compounds lacking mass spectral, by deducing the molecular formula from accurate mass databases [70]. The triple-quadrupole mass spectrometry (QQQ) capability enables the simultaneous identification and quantification of fentanyl analogs. It allows a multiple-reaction monitoring (MRM) mode scan due to the ability of both mass analyzers simultaneously monitor quantitative and qualitative transition ions [72]. An LC-MS/MS-based method has been developed for the multiple detection of 24 fentanyl analogues and metabolites in postmortem blood at sub ng/mL concentrations. This method was successfully implemented at the Montgomery County Coroner's Office/Miami Valley Regional Crime Laboratory in Dayton, Ohio, and demonstrated flexibility and cost- and time-efficiency, as it requires 13.5 min scan time for a single sample and 5– 10 min for quantitative and qualitative analysis, with limits of quantification as low as 0.100 ng/mL [72].

The standard toxicology includes the, more recent and sensitive, liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry technology (LC-MS(MS)) on the whole blood and gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) confirmatory drug screen on urine. Afterwards, positive results are confirmed by one of referred methods. When there is a need for a more sensitive method, high resolution accurate mass (HRAM) mass spectrometry can be used, which can detect both synthetic fentanyl analogues and synthetic cannabinoid receptor agonists [73].

The sensitivity of drug testing can be influenced by various factors, such as the sample preparation, the extraction technique used (liquid-liquid extraction (LLE) or solid-phase extraction (SPE)), type and size of chromatography columns, parameter setting (eg, voltage and frequency), specifics (eg, accuracy, resolution, and scanning speed) of the MS instrument and even between laboratories using the same method [70]. Regarding the sample preparation, an alternative technique beside the ones mention above, is microextraction by packed sorbent (MEPS). This technique combines sample extraction, pre-concentration and clean-up in a single device, also, it is fully automated, provides a reduced total analysis time, small sample volumes are used, it facilitates the enrichment of the analytes and it is simple and inexpensive [74, 75].

Various factors contribute to the difficulty to detect NPS in screening analyses, such as the limited information about the chemical structure, metabolism and pharmacokinetics of these

compounds, the low levels in post mortem blood and urine samples reported with NSO, the lack of cross-reactivity between these new compounds and their metabolites and the existing classes of drugs of abuse, the unavailability of mass spectrum of the compound, which is necessary for MS-based screening assays and the mislabeled illicit drugs (eg, fentanyl analogs sold as “heroin”), making the clinical histories unreliable and the targeted drug screening less useful. Common metabolites might difficult the detection of fentanyl analogs, for instance, while fentanyl is metabolized via N-dealkylation into the unique metabolite norfentanyl, alfentanil and sufentanil are metabolized to the same N-dealkylated product, making forensic distinction impossible when only this metabolite is identified [20].

As previously mentioned, LC-MS/MS holds enormous potentials for improvements, concerning the determination of NSO in biological specimens. Recently, Marchei et al has made a comprehensive review about the analytical methods used for this purpose [76]. Table 3 shows, as an example, some chromatography methodologies that prove the great potential of these techniques.

Table 3. Analytical details of methods for determination of NSO in biological specimens.

Analytes	Biologic specimen	Extraction technique	Analytic technique /conditions	Linear range	Limit of Detection (LOD) ng/mL	Limit of Quantitation (LOQ)	Recovery	Reference
Acetylfentanyl b-Hydroxythiofentanyl Butyrylfentanyl Carfentanil Furanyl fentanyl p-Fluorobutyrylfentanyl U-47700	Whole blood and urine samples and tissue homogenates	SPE	UHPLC-Ion Trap-MS ⁿ Mobile phase A: 2 mM ammonium formate, 0.1% formic acid, and 1% acetonitrile in water Mobile phase B: 2 mM ammonium formate, 0.1% formic acid, and 1% water in acetonitrile Column: Acclaim RSLC 120 C18, 100x2.1 mm, 2.2 mm)	0.001 - 5.0 (ng/mL)	0.2 0.1 0.2 0.1 0.5 0.5 0.5	-	-	E.N. Shoff, M.E. Zaney, J.H. Kahl, G.W. Hime, D.M. Boland, Qualitative identification of fentanyl analogs and other opioids in postmortem cases by UHPLC-Ion Trap-MS ⁿ , J. Anal. Toxicol. 41 (2017) 484e492. [77]

Acetyl Fentanyl	Peripheral blood, central blood, vitreous humor and urine	LLE	GC-MS SIM (Zebron ZB-5MS, 15 m x 0.25 mm, 0.25 mm)	100 - 1000 (ng/mL)	50	100	-	I. M. McIntyre, A. Trochta, R. D. Gary, M. Malamat os and J. R. Lucas, An Acute Acetyl Fentanyl Fatality: A Case Report With Postmortem Concentrations, J. Anal. Toxicol. (2015) 490e494 [32]
Fentanyl, Norfentanyl, Acetylfentanyl, Carfentanil and U-47700.	Urine and Oral fluid	LLE	LC-QTOF-MS	-	1	-	-	M. K. Griswold 1, P. R. Chai, A. J. Krotulski, M. Friscia, B. P.

								Chapman, N. Varma, E. W. Boyer, B. K. Logan, K. M. Babu, A Novel Oral Fluid Assay (LC-QTOF-MS) for the Detection of Fentanyl and Clandestine Opioids in Oral Fluid After Reported Heroin Overdose, J. Med. Toxicol. (2017),
--	--	--	--	--	--	--	--	---

								2 87e292 [78]
Butyrfentanyl	Peripheral blood, central blood; Sections of the right lobe of liver; Vitreous humor; Urine; Entire gastric content.	LLE	GC-MS SIM (Zebron ZB-5MS, 15 m x 0.25 mm i.d., 0.25 mm)	-	50	100	-	I. M. McIntyre, A. Trochta, R. D. Gary, J. Wright, and O. Mena, An Acute Butyrfentanyl Fatality: A Case Report with Postmortem Concentrations, J. Anal. Toxicol. (2016) 162e166 [37]

Butyrfentanyl	Blood of the right heart ventricle and femoral; urine, gastric contents, hair, tissues (brain, lung, liver, kidney, spleen, muscle and adipose tissue)	LLE	LC-MS/MS and LC-QTOF Mobile phase A: 10 mM ammonium formate buffer in water containing 0.1% (v/v) formic acid (pH 3.5) Mobile phase B: acetonitrile containing 0.1% (v/v) formic acid Synergy Polar RP column (100 mm x 2.0 mm, 2.5 mm)	1-2500 (ng/mL)	.	1	-	S. N. Staeheli, M. R. Baumgartn, S. Gauthier, D. Gascho, J. Jarmer, T. Kraemer, A. E. Steuer, Time-dependent postmortem redistribution of butyrfentanyl and its metabolites in blood and alternative matrices in a case of butyrfentanyl
---------------	--	-----	--	----------------	---	---	---	--

								intoxication, Forensic Sci. Int. (2016) 170e177 [38]
AH-7921	Urine, Heart blood, Peripheral blood, Liver, Kidney, Spleen Heart, Lung, Brain Bile and Stomach conten	LLE	GC-MS SIM (DB-5MS, 20 m x 0.18 mm, 0.18 mm)	0.05- 2.0 (µg/mL)	-	-	-	S. P. Vorce, J. L. Knittel, J. M. Holler, J. Magluilo , Jr, B. Levine, P. Berran and T. Z. Bosy, A Fatality Involvin g AH- 7921, J. Anal. Toxicol. (2014) 226e230 [46]

AH-7921 and MT-45	emoral blood and heart blood; liver tissue; urine, pericardial fluid and vitreous humor; hair for AH-7921.	LLE and SPE; Ultrasonic extraction for hair analysis	LC-QTOF-MS Mobile phase A: 5 mM ammonium formate in water 0.1% formic acid Mobile phase B: methanol with 0.01% formic acid Zorbax Eclipse XDB-C8 column (4.6 x 150 mm; 5 µm)	-	-	-	-	H. Fels, J. Krueger, H. Sachs, F. Musshoff, M. Graw, G. Roeder, A. Stoever, Two fatalities associated with synthetic opioids: AH-7921 and MT-45, Forensic Sci. Int. (2017) [24]
THFF, U-49900 and MeO-PCP	Peripheral blood, Urine		LC-TOF, GC-MS and LC-MS/MS Mobile phase A: 5mM ammonium formate (pH 3) Mobile phase B: 0.1% formic acid in methanol	-	-	-	-	A. J. Krotulski 1, D. M. Papsun, M. Friscia1, J. L. Swartz,

			Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-18 (3.0mm × 100mm, 2.7µm)					B. D. Holsey, and B. K. Logan, Fatality Following Ingestion of Tetrahydrofentanyl, U-49900 and Methoxy-Phencyclidine, J. Anal. Toxicol. (2017), 1e6 [24]
U-47700	Blood and Urine	LLE	HPLC-DAD, HPLC-MS and UHPLC-QTOF-MS	0.3125-5 (µg/m)	50	315	-	S. P. Elliott, S. D. Brandtb and Christopher Smith, The first reported fatality

								associated with the synthetic opioid 3,4-dichloro-N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-methylbenzamide (U-47700) and implications for forensic analysis, Drug Test. Analysis (2016) [57]
Furanylfentanyl and 4-ANPP	Peripheral blood; Central blood; Liver; Vitreous humor; Urine; Gastric content	LLE	GC-MS HP-5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 30 m, 250 mm, 0.25 mm,	-	-	-	-	H. F.H. Martucci a, E. A. Inglea, M. D. Huntera , L. N. Rodda, Distribution of

								<p>furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report, Forensic Sci. Int. (2018) e13-e17 [79]</p>
<p>Carfentanil, butyryl fentanyl, fluorobutyrylfentanyl, furanylfentanyl, alfentanil and fentanyl</p>	<p>Blood, urine and vitreous humour</p>	<p>SPE</p>	<p>UHPLC-MS/MS and GC-MS Mobile phase A: 0.1% acetic acid Mobile phase B: acetonitrile containing 0.1% acetic acid</p>	-	-	-	-	<p>L. Hikina, P. R. Smitha, E. Ringland b, S. Hudsonc, S. R. Morleya, Multiple fatalities in the North of England associated with synthetic fentanyl analogu</p>

								e exposur e: Detectio n and quantita tion a case series from early 2017, Forensic Sci. Int.l (2018), 179e183 [73]
(±)-cis-3-methyl fentanyl, 4- ANPP, acetyl fentanyl, carfentanil, despropionyl fluorofentanyl, fentanyl, furanyl fentanyl, furanyl norfentanyl, norfentanyl and U-4770	Whole blood	SPE	LC-MS/MS Mobile phase A: 10.0 mM ammonium formate and 0.1% formic acid in water Mobile phase B: 0.1% formic acid in ACN Raptor biphenyl LC column (150.0 mm x 3.0 mm, 2.7 μm)	0.1-50 (ng/mL)	0.017-0 .056	0.100 - 0.500	38-97	K. E. Strayer, H. M. Antonid es, M- P. Juhascik , R. Daniulai tyte, and I.E. Sizemor e, LC- MS/MS- Based Method for the Multiple x Detectio

								n of 24 Fentanyl mL ⁻¹ Analogues and Metabolites in Whole Blood at Sub ng Concentrations ACS Omega (2018), 514e523 [72]
MT-45	Whole blood	LLE	LC-MS-MS (BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 mm)	1.0- 100 (ng/mL)	1.0	-	-	D. Papsun, A. Krywanczy, J.C. Vose, E.A. Bundock, and B.K. Logan, Analysis of MT-45, a Novel Synthetic Opioid,

								in Human Whole Blood by LC-MS-MS and Its Identification in a Drug-Related Death, J. Anal. Toxicol. (2016) 313e317 [63]
Alfentanil p-Fluorofentanyl cis-3-Methylfentanyl trans-3-Methylfentanyl a-Methylfentanyl Remifentanil Sufentanil	Blood and urine	LLE	LC-MS/MS Mobile phase A: ammonium acetate at pH 3.2 Mobile phase B: acetonitrile (Genesis C18, 100x 2.0 mm, 3 mm)	0.05-250 0.1-60 0.03-300 0.04-80 0.03-50 0.2-30 0.2-200 (ng/mL)	0.05 0.06 0.02 0.04 0.01 0.05 0.2	e 0.1 0.03 0.04 0.03 0.2 -	-	M. Gergov, P. Nokua, E. Vuori, I. Ojanperä, Simultaneous screening and quantification of 25 opioid drugs in postmortem

								blood and urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry, Forensic Sci. Int. 186 (2009) 36e43. [80]
Acetylfentanyl Carfentanil Furanyl fentanyl 3-Methylfentanyl	Blood and vitreous humor	SPE	LC-MS/MS Mobile phase A: 0.1% formic acid in water Mobile phase B: 0.1% formic acid in acetonitrile (Kinetex® F5, 50 x 2.1 mm, 1.7 mm)	0.1-4.0 (ng/mL)	0.1	-	-	S. Sofalvi, H.E. Schueler, E.S. Lavins, C.K. Kaspar, I.T. Brooker, C.D. Mazzola, D. Dolinak, T.P. Gilson, S. Perch, An LCeMSe

								MS method for the analysis of carfentanil, 3-methylfentanyl, 2-furanyl fentanyl, acetyl fentanyl, fentanyl and norfentanyl in postmortem and impaired-driving cases, J. Anal. Toxicol. 41 (2017) 473e483 . [81]
Acrylfentanyl	blood	LLE	LC-MS/MS Mobile phase A: 0.05% formic acid in 10 mM ammonium formate	0.01-10 (ng/g)	-	-	>80	D. Guerrieri, E. Rapp, M.

			Mobile phase B: 0.05% formic acid in methanol (BEH Phenyl, 50 mm x2.1, 1.7 mm)					Roman, G. Theland er, R. Kronstra nd, Acrylfen tanyl: another new psychoa ctive drug with fatal consequ ences, Forensic Sci. Int. 277 (2017) 21e29. [42]
Butyrfentanyl 4- Fluorobutyrylfent anyl	Blood and urine	dilution	LC-MS/MS Mobile phase A: 0.1% formic acid in water Mobile phase B: acetonitrile (BEH C18, 100 x 2.1 mm, 1.7 mm)	0.5-1000 (ng/mL)	-	0.5	-	M. Backber g, O. Beck, K.H. Jonsson, A. Helande r, Opioid intoxica tions involvin

								g butyrylf entanyl, 4- fluorobu tyrylfent anyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project, Clin. Toxicol. (Phila) 53 (2015) 609e617 . [82]
AH-7921	Whole blood and plasma	LLE	HPLC-DAD Mobile phase A: Triethylammonium phosphate buffer (pH 3.0) Mobile phase B: acetonitrile (Synergi Fusion, 150 x 2 mm, 4 mm) LC-MS/MS Mobile phase A: 1% formic acid in water Mobile phase B: 1%	-	-	-	-	Y.N. Soh, S. Elliott, An investig ation of the stability of emergen g new psychoa ctive substanc es, Drug Test.

			formic acid in acetonitrile (Gemini, 150 x 2 mm, 5 mm) UHPLC-QToF-MS (Zorbax Eclipse Plus C18, 100 x2.1 mm, 1.8 mm)					Anal. 6 (2014) 696e704 . [83]
Alfentanil Carfentanil 3-Methylfentanyl Alpha-methylfentanyl Sufentanil	Urine	SPE	LC-MS/MS Mobile phase A: ammonium acetate in deionized water Mobile phase B: ammonium acetate in acetonitrile/methanol (95:5, v/v) (Xterra MS C18, 150 x2.1 mm, 3.5 mm)	0.010-10.0 (ng/mL)	0.024 0.003 0.006 0.006 0.009	-	83.0 98.0 98.0 92.0 114.0	L. Wang, J.T. Bernert, Analysis of 13 fentanils, including sufentanil and carfentanil, in human urine by liquid chromatography atmospheric-pressure ionization tandem mass spectro

								metry, J. Anal. Toxicol. 30 (2006) 335e341 . [84]
Furanyl fentanyl	urine	LLE	UHPLC-QToF-MS Mobile phase A: 5 mM ammonium formate Mobile phase B: acetonitrile (HSS C18, 150 x 2.1 mm, 1.8 mm)	0.25-50 (ng/mL)	-	0.25	-	M.M. Goggin, A. Nguyen, G.C. Janis, Identific ation of unique metabol ites of the designer opioid furanyl fentanyl , J. Anal. Toxicol. 41 (2017) 367e375 . [27]
U-47700	Urine	SPE	LC-MS/MS Mobile phase A: 5 mM ammonium acetate and 0.01% formic acid	1.0-2500 (ng/mL)	1.0	1.0	-	S.W. Fleming, J.C. Cooley, L. Johnson

Vaccination

An immunopharmacotherapeutic approach was developed for fentanyl and its analogs, in order to reduce the addiction liability and overdose potential of these drugs. A conjugate vaccine, that induced high levels of antibodies with cross-reactivity for a wide panel of fentanyl analogs, was created. This approach aims to provide an active vaccination of a protein-drug conjugate to generate an in vivo 'immunoantagonist', which should minimize concentrations of the target drug at the sites of action. According to this study, after immunization, the vaccine successfully induced endogenous generation of IgG antibodies with specificity for fentanyl class drugs. The hapten formulated incorporated the core N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacetamide scaffold to acquire wide immune specificity for virtually all fentanyl derivatives. This compound is able to remove small doses needed to achieve a normal drug-induced 'high' but also attenuates large, potentially lethal doses of fentanyl class drugs, providing significant protection from lethal fentanyl doses administered to mice [86].

The effectiveness of naloxone in NSO cases

Naloxone is a known opioid antagonist, approved by the FDA to reverse opioid overdose, as *Evzio* (naloxone auto-injector) [87] and *Narcan* (naloxone nasal spray) [88]. It can be administered via intravenous (IV), intramuscular (IM), subcutaneous (SC), endotracheal, inhalational and intranasal routes (IN) [28, 89]. Naloxone doses recommended to start reversion of opioid-induced respiratory depression range from 0,04 to 2 mg [28].

When it comes to NSO, naloxone has proven to be effective to reverse respiratory depression and to eliminate the need for mechanical ventilation, but often, higher doses than conventional ones are needed. For acetylfentanyl, three separated doses of 2 mg of naloxone were needed, plus an infusion that started at 1,5 mg/h [30]. In interviews to NSO users, individuals who admitted to have received or administered naloxone, stated to have used at least 2 doses (2 mg each) of the antidote. A range of doses from 0,4 to 12 mg of naloxone was reported to be necessary to reverse opioid fatal symptoms. Carfentanil was reported to require doses of the antidote up to 18 mg. On the other hand, other non-fentanyl related NSO, were reported to respond to well to traditional naloxone doses used for opioids [28].

Naloxone has been found to be the cause of opioid-related ALI, which was described with butyrfentanyl. According to this theory, the administration of naloxone, followed by rapid precipitation of opioid withdrawal causes a massive increase in blood catecholamines, leading to a tremendous afterload increase, with resulting cardiac strain, resulting into fluid accumulation in the alveoli. This proposed mechanism suggests a cardiogenic pulmonary edema. This theory is actually supported by numerous cases in of opioid-naïve patients who were given opioids while undergoing surgery and developed opioid-related ALI after the administration of naloxone and opioid-naïve canines intoxicated on fentanyl had significant increases in catecholamine concentrations after naloxone infusion [36].

Naloxone seems to be an effective treatment in NSO overdose, with the regard that greater doses than those commonly used could be necessary to reverse respiratory depression and avoid a fatal outcome.

Conclusions:

Among the variety of articles reviewed, including case reports, it is notable that lethal doses for NPS are often variable and deaths associated with these seem to occur at both low and high concentrations, probably due to different degrees of tolerance for different individuals. In most cases, NSO are found to be combined with other psychoactive substances, such as synthetic cathinones, synthetic cannabinoids, antidepressants, antipsychotics, as well as, caffeine and acetaminophen. Common autopsy findings are pulmonary congestion and cerebral edema.

Case reports regarding fentanyl analogs seem to refer male victims rather than females.

When a substance is schedule by DEA, it doesn't seem to decrease the illicit traffic of NSO. Actually, it seems that as soon as one substance is schedule, a new analog occurs on the market, as a respond to users, who keep searching for alternatives. This is the case of U-47700 which is an analog of AH-7921, and was immediately replaced with U-49900, after being scheluded.

Individuals who suffer NSO intoxications are often unaware of the real constitution of the drug they bought and consumed. Users might think they were consuming heroin, fentanyl or oxycodone, when, in fact, they were consuming a NSO, which might have a higher potency, increasing the liability of overdose.

Given the growing awareness about NSO and the wide number of fatalities reported within the last few years, it is an important task to accurately identify these compounds in biologic matrices, in order to administer an effective treatment and reverse the respiratory depression. Clinicians dealing with fentanyl intoxication cases should take into account, that it could, in fact, be a fentanyl analog. For this reason, it would be very helpful to include synthetic opioids in the routine toxicological screening procedures, including hair analysis, if available, to investigate poly-drug use and possible tolerance to opioids.

To address this public health problem, better international collaboration, effective legislation, effective investigation and control of suspicious 'research chemicals' online forums and continuous community alertness are required.

Conflict of interest and Ethical standards

The authors declare that they have no conflict of interest. The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

Acknowledgments

This work is supported by FEDER funds through the POCI - COMPETE 2020 - Operational Programme Competitiveness and Internationalisation in Axis I - Strengthening research, technological development and innovation (Project POCI-01-0145-FEDER-007491) and National Funds by Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) (Project UID/Multi /00709/2013).

Bibliography

1. The Chemical History of Morphine: An 8000-year Journey, from Resin to de-novo Synthesis. doi: 10.1016/j.janh.2017.02.001
2. Ghelardini C, Di L, Mannelli C, Bianchi E The pharmacological basis of opioids
3. UNODC New Psychoactive Substances Portal and International Collaborative Exercise Portal. <https://www.unodc.org/LSS/Home/BothAreas>. Accessed 28 Dez 2017
4. Dolengevich-Segal H, Rodríguez Salgado B, Gómez-Arnau Ramírez J, Sánchez-Mateos D (2015) New Psychoactive Drugs. *Adicciones* 27:231-2
5. Soussan C, Kjellgren A (2016) The users of Novel Psychoactive Substances: Online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *Int J Drug Policy* 32:77-84 . doi: 10.1016/j.drugpo.2016.03.007
6. Papsun D, Krywaczuk A, Vose JC, Bundock EA, Logan BK (2016) Analysis of MT-45, a Novel Synthetic Opioid, in Human Whole Blood by LC-MS-MS and Its Identification in a Drug-Related Death. *J Anal Toxicol* 40:313-317 . doi: 10.1093/jat/bkw012
7. World Drug Report 2016. <http://www.unodc.org/wdr2016/>. Accessed 28 Dez 2017
8. (2017) MARKET ANALYSIS OF SYNTHETIC DRUGS
9. 2017 European Drug Report | www.emcdda.europa.eu.
http://www.emcdda.europa.eu/edr2017_en. Accessed 5 Jun 2018
10. EUR-Lex - ST_9566_2017_INIT - EN - EUR-Lex. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/HIS/?uri=consil:ST_9566_2017_INIT. Accessed 28 Dez 2017
11. EUR-Lex - ST_9567_2017_INIT - EN - EUR-Lex. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/HIS/?uri=CONSIL:ST_9567_2017_INIT. Accessed 28 Dez 2017
12. New legislation published today to bring faster response to new drugs | www.emcdda.europa.eu. http://www.emcdda.europa.eu/news/2017/16/new-legislation-response-new-psychoactive-drugs_en. Accessed 28 Dez 2017
13. Huestis MA, Brandt SD, Rana S, Auwärter V, Baumann MH (2017) Impact of Novel Psychoactive Substances on Clinical and Forensic Toxicology and Global Public Health. *Clin Chem* 63:1564-1569 . doi: 10.1373/clinchem.2017.274662
14. Stanley TH (2014) The fentanyl story. *J Pain* 15:1215-26 . doi: 10.1016/j.jpain.2014.08.010
15. Misailidi N, Papoutsis I, Nikolaou P, Dona A, Spiliopoulou C, Athanaselis S (2018) Fentanyls continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil. *Forensic Toxicol* 36:12-32 . doi: 10.1007/s11419-017-0379-4
16. Report: fentanyl's increasing flows fuel steep rise in overdose deaths. http://www.unodc.org/unodc/en/press/releases/2017/March/report_-increasing-flows-of-fentanyl-fuel-a-steep-rise-in-overdose-deaths.html. Accessed 10 Jan 2018
17. 2018 - Temporary Amendment; Temporary Scheduling Order: Temporary Placement of Cyclopropyl Fentanyl in Schedule I. https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2018/fr0104_3.htm. Accessed 21 Abr 2018
18. Gillespie TJ, Gandolfi AJ, Davis TP, Morano RA Identification and quantification of alpha-methylfentanyl in post mortem specimens. *J Anal Toxicol* 6:139-42
19. Fairbairn N, Coffin PO, Walley AY (2017) Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: Challenges and innovations responding to a dynamic epidemic. *Int J Drug Policy* 46:172-179 . doi: 10.1016/j.drugpo.2017.06.005
20. Feasel MG, Wohlfarth A, Nilles JM, Pang S, Kristovich RL, Huestis MA (2016) Metabolism of Carfentanil, an Ultra-Potent Opioid, in Human Liver Microsomes and Human Hepatocytes by High-Resolution Mass Spectrometry. *AAPS J* 18:1489-1499 . doi: 10.1208/s12248-016-9963-5
21. Fattore L, Papanti D, Orsolini L, Zawilska JB (2000) An expanding world of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Psychiatry* 8: . doi: 10.3389/fpsy.2017.00110
22. Almeida A, Christie R, Danielsson HV, Evans-Brown M, Gallegos A, Jorge R, Sedefov R, Verbruggen W THF-F I Acknowledgements
23. Watanabe S, Vikingsson S, Roman M, Green H, Kronstrand R, Wohlfarth A (2017) In Vitro and In Vivo Metabolite Identification Studies for the New Synthetic Opioids Acetylfentanyl, Acrylfentanyl, Furanylfentanyl, and 4-Fluoro-Isobutyrylfentanyl. *AAPS J* 19:1102-1122 . doi: 10.1208/s12248-017-0070-z
24. Krotulski AJ, Papsun DM, Friscia M, Swartz JL, Holsey BD, Logan BK (2017) Fatality Following Ingestion of Tetrahydrofurfanylfentanyl, U-49900 and Methoxy-Phencyclidine.

- J Anal Toxicol 1-6 . doi: 10.1093/jat/bkx092
25. Expert Peer Review for Tetrahydrofuranlylfentanyl (THF-F)
 26. Logan BK, Mohr ALA, Friscia M, Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, Roper-Miller JD, Huestis MA (2017) Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2013-2016: A Review. J Anal Toxicol 41:573-610 . doi: 10.1093/jat/bkx031
 27. Goggin MM, Nguyen A, Janis GC (2017) Identification of Unique Metabolites of the Designer Opioid Furanyl Fentanyl. J Anal Toxicol 41:367-375 . doi: 10.1093/jat/bkx022
 28. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL (2017) Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. Neuropharmacology. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016
 29. Guerrieri D, Rapp E, Roman M, Druid H, Kronstrand R (2017) Postmortem and Toxicological Findings in a Series of Furanyl-fentanyl-Related Deaths. J Anal Toxicol 41:242-249 . doi: 10.1093/jat/bkw129
 30. Rogers JS, Rehrer SJ, Hoot NR (2016) Acetylfentanyl: An Emerging Drug of Abuse. J Emerg Med 50:433-436 . doi: 10.1016/j.jemermed.2015.10.014
 31. Lozier MJ, Boyd M, Stanley C, Ogilvie L, King E, Martin C, Lewis L (2015) Acetyl Fentanyl, a Novel Fentanyl Analog, Causes 14 Overdose Deaths in Rhode Island, March-May 2013. J Med Toxicol 11:208-217 . doi: 10.1007/s13181-015-0477-9
 32. McIntyre IM, Trochta A, Gary RD, Malamatos M, Lucas JR (2015) An Acute Acetyl Fentanyl Fatality: A Case Report With Postmortem Concentrations. J Anal Toxicol 39:490-494 . doi: 10.1093/jat/bkv043
 33. Allibe N, Richeval C, Phanithavong M, Faure A, Allorge D, Paysant F, Stanke-Labesque F, Eysseric-Guerin H, Gaulier J-M (2017) Fatality involving ocfentanil documented by identification of metabolites. Drug Test Anal. doi: 10.1002/dta.2326
 34. Dussy FE, Hangartner S, Hamberg C, Berchtold C, Scherer U, Schlotterbeck G, Wyler D, Briellmann TA (2016) An Acute Ocfentanil Fatality: A Case Report with Postmortem Concentrations. J Anal Toxicol 40:761-766 . doi: 10.1093/jat/bkw096
 35. Quintana P, Ventura M, Grifell M, Palma A, Galindo L, Fornís I, Gil C, Carbón X, Caudevilla F, Farré M, Torrens M (2017) The hidden web and the fentanyl problem: Detection of ocfentanil as an adulterant in heroin. Int J Drug Policy 40:78-83 . doi: 10.1016/j.drugpo.2016.10.006
 36. Cole JB, Dunbar JF, McIntire SA, Regelman WE, Slusher TM (2015) Butyrfentanyl Overdose Resulting in Diffuse Alveolar Hemorrhage. Pediatrics 135:e740-e743 . doi: 10.1542/peds.2014-2878
 37. McIntyre IM, Trochta A, Gary RD, Wright J, Mena O (2016) An Acute Butyr-Fentanyl Fatality: A Case Report with Postmortem Concentrations. J Anal Toxicol 40:162-166 . doi: 10.1093/jat/bkv138
 38. Staeheli SN, Baumgartner MR, Gauthier S, Gascho D, Jarmer J, Kraemer T, Steuer AE (2016) Time-dependent postmortem redistribution of butyrfentanyl and its metabolites in blood and alternative matrices in a case of butyrfentanyl intoxication. Forensic Sci Int 266:170-177 . doi: 10.1016/j.forsciint.2016.05.034
 39. Almeida A, Christie R, Jorge R, De Moraes J, Sola S, Natoniewska K, Weber M EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl] cyclopropanecarboxamide (cyclopropylfentanyl)
 40. Almeida A, Christie R, Jorge R, De Moraes J, Sola S, Natoniewska K, Weber M EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 2-methoxy-N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl]acetamide (methoxyacetylfentanyl)
 41. Breindahl T, Kimergård A, Andreassen MF, Pedersen DS (2017) Identification of a new psychoactive substance in seized material: the synthetic opioid N -phenyl- N -[1-(2-phenethyl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide (Acrylfentanyl). Drug Test Anal 9:415-422 . doi: 10.1002/dta.2046
 42. Guerrieri D, Rapp E, Roman M, Thelander G, Kronstrand R (2017) Acrylfentanyl: Another new psychoactive drug with fatal consequences. Forensic Sci Int 277:e21-e29 . doi: 10.1016/J.FORSCIINT.2017.05.010
 43. Cole JB, Nelson LS (2017) Controversies and carfentanil: We have much to learn about the present state of opioid poisoning. Am J Emerg Med 35:1743-1745 . doi: 10.1016/j.ajem.2017.08.045
 44. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S (2015) AH-7921: the list of new psychoactive opioids is expanded. Forensic Toxicol 33:195-201 . doi: 10.1007/s11419-015-0271-z

45. Fels H, Krueger J, Sachs H, Musshoff F, Graw M, Roeder G, Stoeber A (2017) Two fatalities associated with synthetic opioids: AH-7921 and MT-45. *Forensic Sci Int* 277:e30-e35 . doi: 10.1016/j.forsciint.2017.04.003
46. Vorce SP, Knittel JL, Holler JM, Maglulio J, Levine B, Berran P, Bosy TZ (2014) A Fatality Involving AH-7921. *J Anal Toxicol* 38:226-230 . doi: 10.1093/jat/bku011
47. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction AH-7921 - RISK ASSESSMENTS
48. Sedefov R, Evans-Brown M, Cunningham A, Gallegos A, Almeida A, Dudek D AH-7921 - JOINT REPORTS
49. SEWELL RDE, SPENCER PSJ (1974) Biogenic amines and the anti-nociceptive activity of agents with a non-opiate structure. *J Pharm Pharmacol* 26:92P-93P . doi: 10.1111/j.2042-7158.1974.tb10119.x
50. Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Pang S, Zhu M, Castaneto M, Kronstrand R, Huestis MA (2016) Metabolic characterization of AH-7921, a synthetic opioid designer drug: in vitro metabolic stability assessment and metabolite identification, evaluation of in silico prediction, and in vivo confirmation. *Drug Test Anal* 8:779-91 . doi: 10.1002/dta.1856
51. Ruan X, Chiravuri S, Kaye AD (2024) Comparing fatal cases involving U-47700. *Forensic Sci Med Pathol* 12: . doi: 10.1007/s12024-016-9795-8
52. Armenian P, Olson A, Anaya A, Kurtz A, Ruegner R, Gerona RR (2017) Fentanyl and a Novel Synthetic Opioid U-47700 Masquerading as Street “Norco” in Central California: A Case Report. *Ann Emerg Med* 69:87-90 . doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.06.014
53. Fabregat-Safont D, Carbón X, Ventura M, Fornís I, Guillamón E, Sancho J V., Hernández F, Ibáñez M (2017) Updating the list of known opioids through identification and characterization of the new opioid derivative 3,4-dichloro-N-(2-(diethylamino)cyclohexyl)-N-methylbenzamide (U-49900). *Sci Rep* 7:6338 . doi: 10.1038/s41598-017-06778-9
54. U-47700 Critical Review Report Agenda Item 4.1 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-eighth Meeting
55. Rohrig TP, Miller SA, Baird TR (2017) U-47700: A Not So New Opioid. *J Anal Toxicol* 1-3 . doi: 10.1093/jat/bkx081
56. Rambaran KA, Fleming SW, An J, Burkhardt S, Furmaga J, Kleinschmidt KC, Spiekerman AM, Alzghari SK (2017) U-47700: A Clinical Review of the Literature. *J Emerg Med* 53:509-519 . doi: 10.1016/j.jemermed.2017.05.034
57. Elliott SP, Brandt SD, Smith C (2016) The first reported fatality associated with the synthetic opioid 3,4-dichloro- N -[2-(dimethylamino)cyclohexyl]- N -methylbenzamide (U-47700) and implications for forensic analysis. *Drug Test Anal* 8:875-879 . doi: 10.1002/dta.1984
58. Krotulski AJ, Mohr ALA, Papsun DM, Logan BK (2017) Metabolism of novel opioid agonists U-47700 and U-49900 using human liver microsomes with confirmation in authentic urine specimens from drug users. *Drug Test Anal*. doi: 10.1002/dta.2228
59. TDGreyn U-49900 - Experiment and Warning: researchchemicals. https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/5gbo3e/u49900_experiment_and_warning/. Accessed 24 Jan 2018
60. Alzghari SK, Amin ZM, Chau S, Fleming SW, Cho K, Fung V (2017) On the Horizon: The Synthetic Opioid U-49900. *Cureus* 9:e1679 . doi: 10.7759/cureus.1679
61. Amin ZM, Rambaran KA, Fleming SW, Cho K, Chacko L, Alzghari SK (2017) Addressing Hazards from Unscheduled Novel Psychoactive Substances as Research Chemicals: The Case of U-50488. *Cureus* 9:e1914 . doi: 10.7759/cureus.1914
62. Mohr ALA, Friscia M, Papsun D, Kacinko SL, Buzby D, Logan BK (2016) Analysis of Novel Synthetic Opioids U-47700, U-50488 and Furanyl Fentanyl by LC-MS/MS in Postmortem Casework. *J Anal Toxicol* 40:709-717 . doi: 10.1093/jat/bkw086
63. Papsun D, Krywaczyk A, Vose JC, Bundock EA, Logan BK (2016) Analysis of MT-45, a Novel Synthetic Opioid, in Human Whole Blood by LC-MS-MS and its Identification in a Drug-Related Death. *J Anal Toxicol* 40:313-7 . doi: 10.1093/jat/bkw012
64. Maurizio Coppola M, Raffaella Mondola M (2005) *Journal of opioid management*. Prime National Pub. Corp
65. Helander A, Bradley M, Hasselblad A, Norlén L, Vassilaki I, Bäckberg M, Lapins J (2017) Acute skin and hair symptoms followed by severe, delayed eye complications in subjects using the synthetic opioid MT-45. *Br J Dermatol* 176:1021-1027 . doi: 10.1111/bjd.15174
66. Helander A, Bäckberg M, Beck O (2014) MT-45, a new psychoactive substance

- associated with hearing loss and unconsciousness. *Clin Toxicol* 52:901-904 . doi: 10.3109/15563650.2014.943908
67. Montesano C, Vannutelli G, Fanti F, Vincenti F, Gregori A, Rita Togna A, Canazza I, Marti M, Sergi M (2017) Identification of MT-45 Metabolites: In Silico Prediction, In Vitro Incubation with Rat Hepatocytes and In Vivo Confirmation. *J Anal Toxicol* 41:688-697 . doi: 10.1093/jat/bkx058
 68. Huang X-P, Che T, Mangano TJ, Le Rouzic V, Pan Y-X, Cameron MD, Baumann MH, Pasternak GW, Roth BL, Roth BL (2017) Fentanyl-related designer drugs W-18 and W-15 lack appreciable opioid activity in vitro and in vivo. *JCI Insight* 2: . doi: 10.1172/jci.insight.97222
 69. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction EMCDDA-Europol 2014 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA
 70. Liu L, Wheeler SE, Venkataramanan R, Rymer JA, Pizon AF, Lynch MJ, Tamama K (2018) Newly Emerging Drugs of Abuse and Their Detection Methods. *Am J Clin Pathol* 149:105-116 . doi: 10.1093/ajcp/aqx138
 71. Milone MC (2012) Laboratory Testing for Prescription Opioids. *J Med Toxicol* 8:408-416 . doi: 10.1007/s13181-012-0274-7
 72. Strayer KE, Antonides HM, Juhascik MP, Daniulaityte R, Sizemore IE (2018) LC-MS/MS-Based Method for the Multiplex Detection of 24 Fentanyl Analogues and Metabolites in Whole Blood at Sub ng mL⁻¹ Concentrations. *ACS Omega* 3:514-523 . doi: 10.1021/acsomega.7b01536
 73. Hikin L, Smith PR, Ringland E, Hudson S, Morley SR (2018) Multiple fatalities in the North of England associated with synthetic fentanyl analogue exposure: Detection and quantitation a case series from early 2017. *Forensic Sci Int* 282:179-183 . doi: 10.1016/j.forsciint.2017.11.036
 74. Moein MM, Abdel-Rehim A, Abdel-Rehim M (2015) Microextraction by packed sorbent (MEPS). *TrAC Trends Anal Chem* 67:34-44 . doi: 10.1016/J.TRAC.2014.12.003
 75. Montesano C, Simeoni MC, Curini R, Sergi M, Lo Sterzo C, Compagnone D (2015) Determination of illicit drugs and metabolites in oral fluid by microextraction on packed sorbent coupled with LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem* 407:3647-3658 . doi: 10.1007/s00216-015-8583-8
 76. Marchei E, Pacifici R, Mannocchi G, Marinelli E, Busardò FP, Pichini S (2018) New synthetic opioids in biological and non-biological matrices: A review of current analytical methods. *TrAC Trends Anal Chem* 102:1-15 . doi: 10.1016/J.TRAC.2018.01.007
 77. Shoff EN, Zaney ME, Kahl JH, Hime GW, Boland DM (2017) Qualitative Identification of Fentanyl Analogs and Other Opioids in Postmortem Cases by UHPLC-Ion Trap-MSn. *J Anal Toxicol* 41:484-492 . doi: 10.1093/jat/bkx041
 78. Griswold MK, Chai PR, Krotulski AJ, Friscia M, Chapman BP, Varma N, Boyer EW, Logan BK, Babu KM (2017) A Novel Oral Fluid Assay (LC-QTOF-MS) for the Detection of Fentanyl and Clandestine Opioids in Oral Fluid After Reported Heroin Overdose. *J Med Toxicol* 13:287-292 . doi: 10.1007/s13181-017-0632-6
 79. Martucci HFH, Ingle EA, Hunter MD, Rodda LN (2018) Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. *Forensic Sci Int* 283:e13-e17 . doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.005
 80. Gergov M, Nokua P, Vuori E, Ojanperä I (2009) Simultaneous screening and quantification of 25 opioid drugs in post-mortem blood and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Sci Int* 186:36-43 . doi: 10.1016/j.forsciint.2009.01.013
 81. Sofalvi S, Schueler HE, Lavins ES, Kaspar CK, Brooker IT, Mazzola CD, Dolinak D, Gilson TP, Perch S (2017) An LC-MS-MS Method for the Analysis of Carfentanil, 3-Methylfentanyl, 2-Furanyl Fentanyl, Acetyl Fentanyl, Fentanyl and Norfentanyl in Postmortem and Impaired-Driving Cases. *J Anal Toxicol* 41:473-483 . doi: 10.1093/jat/bkx052
 82. Bäckberg M, Beck O, Jönsson K-H, Helander A (2015) Opioid intoxications involving butyrfentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol* 53:609-617 . doi: 10.3109/15563650.2015.1054505
 83. Soh YNA, Elliott S (2014) An investigation of the stability of emerging new psychoactive substances. *Drug Test Anal* 6:696-704 . doi: 10.1002/dta.1576
 84. Wang T, Bernert JT (2006) Analysis of 13 Fentanils, Including Sufentanil and

- Caffentanii, In Human Urine by Liquid Chromatography-Atmospheric-Pressure Ionization-Tandem Mass Spectrometry*. *J Anal Toxicol* 30:
85. Fleming SW, Cooley JC, Johnson L, Frazee CC, Domanski K, Kleinschmidt K, Garg U (2016) Analysis of U-47700, a Novel Synthetic Opioid, in Human Urine by LC-MS-MS and LC-QToF. *J Anal Toxicol* 41:173-180 . doi: 10.1093/jat/bkw131
 86. Bremer PT, Kimishima A, Schlosburg JE, Zhou B, Collins KC, Janda KD (2016) Combatting Synthetic Designer Opioids: A Conjugate Vaccine Ablates Lethal Doses of Fentanyl Class Drugs. *Angew Chemie Int Ed* 55:3772-3775 . doi: 10.1002/anie.201511654
 87. Research C for DE and Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Evzio (naloxone auto-injector) Approved to Reverse Opioid Overdose
 88. Research C for DE and Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Narcan (naloxone nasal spray) Approved to Reverse Opioid Overdose
 89. Kerensky T, Walley AY (2017) Opioid overdose prevention and naloxone rescue kits: what we know and what we don't know. *Addict Sci Clin Pract* 12:4 . doi: 10.1186/s13722-016-0068-3

Anexo 2.1 Módulo de Dose Unitária de Pediatria



Anexo 2.2. Kardex®



Anexo 3.1 - Secção de Dermocosmética na farmácia Ferrer



Anexo 3.2 Secção de Nutrição Viv-Sport da farmácia Ferrer



Anexo 3.3 Secção de Nutrição EasySlim® da farmácia Ferrer



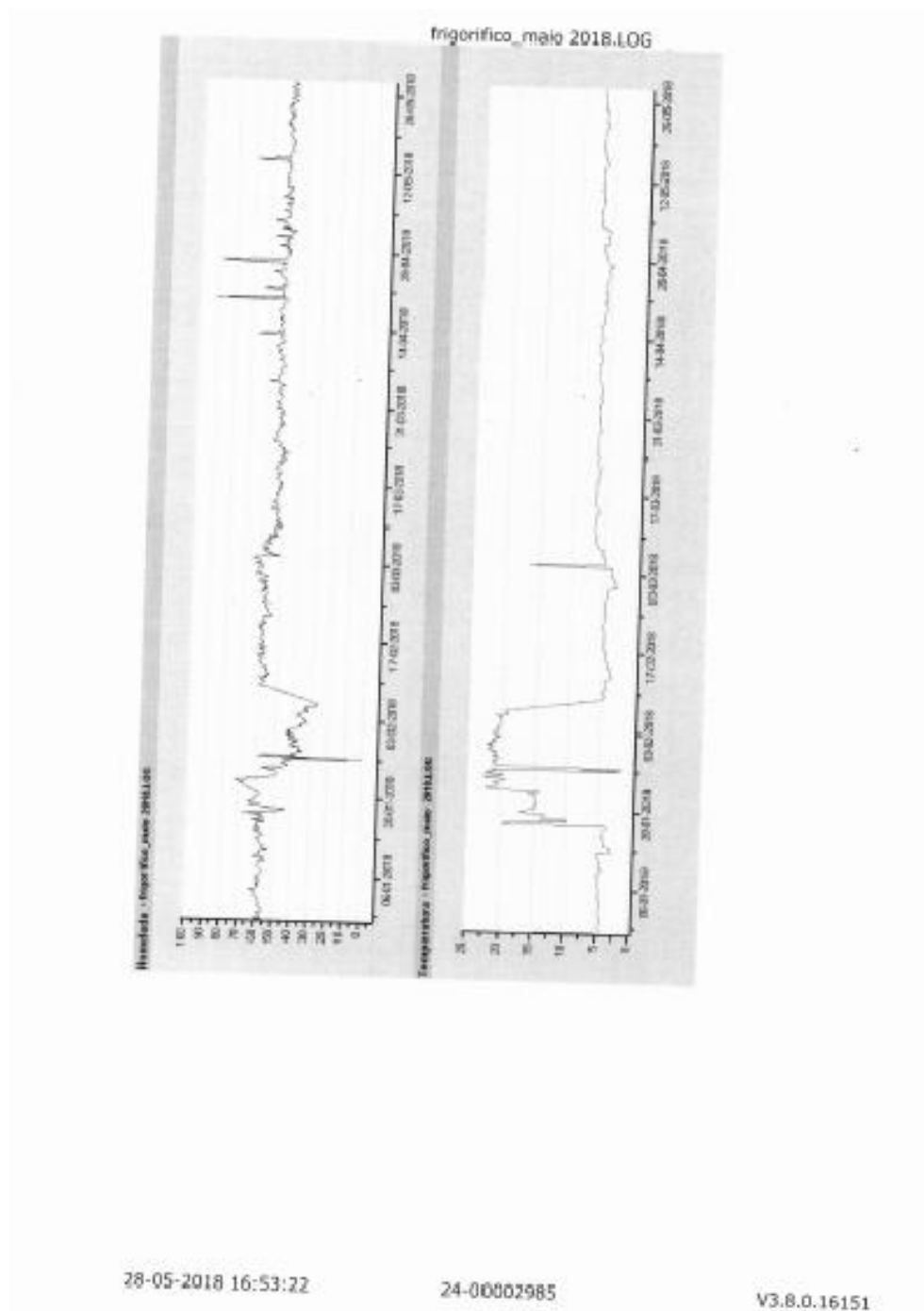
Anexo 3.4 - Secção de Ortopedia



Anexo 3.5 - Secção de Ortopedia II



Anexo 3.6 - Gráfico resultante de medições com termohigrómetro no frigorífico na farmácia Ferrer.



Anexo 3.7 - DOT (Dispositivo Organizador da Terapêutica)



