



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Determinação da ketamina e piperazinas por
cromatografia gasosa - espectrometria de massa
em tandem em amostras de plasma**

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

Filipe Alves Guerra

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba

Coorientador: Mestre Ivo Emanuel Dias Moreno

Coorientador: Doutor Mário Jorge Dinis Barroso

Covilhã, outubro de 2013

Mensagem, Mar Português

*Ó mar salgado, quanto do teu sal
São lágrimas de Portugal!
Por te cruzarmos, quantas mães choraram,
Quantos filhos em vão rezaram!
Quantas noivas ficaram por casar
Para que fosses nosso, ó mar!*

*Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena.
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.*

Fernando Pessoa (1888-1935)

Dedicatória

É da minha vontade e orgulho dedicar este trabalho à minha família que me apoiou mais do que ninguém. Sem eles nunca teria tido esta oportunidade e com certeza que o caminho percorrido durante estes anos teria sido muito mais árduo. Obrigado por tudo!

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, a Prof^a. Dr.^a Maria Eugenia Gallardo Alba, por todo o apoio, preocupação, paciência e confiança que depositou em mim.

Ao meu coorientador, Mestre Ivo Emanuel Dias Moreno, pela amizade e a ajuda para adquirir os conhecimentos e resolver os problemas diariamente, e ao Prof. Doutor Mário Barroso pela ajuda e colaboração prestadas.

Ao Prof. Samuel Silvestre pela ajuda e pelo material dispensado, e aos colegas de laboratório, principalmente à Beatriz Fonseca por toda a ajuda e amizade prestada perante as dificuldades enfrentadas.

Ao Dr. Jorge Aperta e todos os elementos dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins e à Dr.^a Isabel Curto e a todos os elementos da Farmácia Mousaco Torrão pelos conhecimentos transmitidos durante o estágio.

A todos os amigos e colegas que me apoiaram incansavelmente e me ajudaram a ultrapassar os momentos difíceis, e que me fizeram companhia ao longo destes anos, tornando este desafio menos pesado.

Por fim, gostaria de agradecer às pessoas mais importantes para mim, os meus pais, a minha irmã e à Ana.

À Ana agradeço por me tornar uma pessoa mais forte, mais lutadora e por me ensinar a amar. Foi devido a ela que este “percurso montanhoso se tornou mais plano e fácil de escalar”.

À minha família agradeço por estar sempre a meu lado ajudando-me a enfrentar os problemas e a conquistar os meus objetivos.

Prefácio

A presente tese de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizada no último ano, nasceu fruto do trabalho, esforço, dedicação empreendida e gosto pessoal, visando transmitir experiências e conhecimentos.

A tese encontra-se dividida em três partes, Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária.

Na vertente de Investigação, efetuou-se um novo método analítico para a ketamina e piperazinas, entre elas, mCPP, TFMP e MeOPP, com objetivo da sua aplicação a nível das ciências forenses e ciências médicas. O projeto nasceu de cariz opcional devido a uma paixão em trabalhar nesta área e com a possibilidade de dar um ótimo contributo para a ciência, o maior engenho da humanidade.

Nas vertentes de Farmácia Comunitária e de Farmácia Hospitalar pretende-se descrever a experiência profissional e dar a conhecer todos os conhecimentos adquiridos.

Espero que a tese contribua significativamente para a evolução a nível de métodos analíticos e que possa ser utilizada na prática laboratorial rotineira e/ou sirva como fonte de informação.

Resumo

A dissertação encontra-se dividida em três capítulos. O primeiro capítulo descreve o trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. No segundo e terceiro capítulos estão descritos os estágios realizados na Farmácia Hospitalar e na Farmácia Comunitária, respetivamente. Aqui, as principais atividades desenvolvidas e deveres assumidos no Hospital Sousa Martins e na Farmácia Mousaco Torrão são referidos, com especial ênfase na importância do farmacêutico como elemento chave a nível dos cuidados de saúde.

Atualmente, o uso de novas substâncias psicoativas aumentou a nível mundial, exigindo constantemente o desenvolvimento de novos métodos de identificação e quantificação.

Este trabalho tem como objetivo desenvolver um método através de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria em massa em tandem (GC-MS/MS) e microextração em seringa empacotada (MEPS) como técnica da extração, aplicando um recente método de derivatização para determinar a ketamina e piperazinas em amostras de plasma. Os compostos estudados foram a ketamina (K), a 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina (TFMPP), a 1-(3-clorofenil)-piperazina (mCPP) e a 1-(4-metoxifenil)-piperazina (MeOPP).

O procedimento iniciou-se com a derivatização química adicionando 200 µL de uma amostra de plasma a 200 µL de nitrito de sódio e 150 µL de ácido clorídrico, a frio e sob agitação durante 1 minuto. De seguida, efetuou-se uma diluição 1:10 com a adição de 2 mL de tampão fosfato. Após homogeneização, procedeu-se à extração por MEPS.

Na MEPS, o passo inicial é a preparação da coluna, efetuada com 250 µL de metanol (3 vezes) e 250 µL de água (3 vezes). De seguida as amostras foram aspiradas 10 vezes, a coluna foi lavada com 250 µL de ácido acético 1% e com 150 µL de metanol a 10% e, por último, os compostos foram eluídos com 50 µL de hidróxido de amónio a 5%. A fase móvel com os compostos foi evaporada sob corrente de azoto, redissolvida em 100 µL acetato de etilo e injetada no aparelho de GC-MS/MS.

Os resultados obtidos mostraram intervalos de concentração lineares na gama de 10-1000 ng/mL para a TFMPP e de 25-100 ng/mL para a K, a mCPP e a MeOPP, com valores de R^2 superiores a 0,99 em todos os compostos. Os LOD foram de 1 ng/mL para a TFMPP, 5 ng/mL para a mCPP e 20 ng/mL para a K e a MeOPP.

Em conclusão, o método representa uma ótima ferramenta para identificar qualitativamente e quantitativamente a ketamina e as piperazinas. A associação entre a derivatização química, a extração por MEPS e a análise por GC-MS/MS demonstrou ser de fácil execução, rápida, ecológica, relativamente económica, sensível, precisa e exata.

Palavras-chave

Ketamina, Piperazinas, GC-MS/MS, MEPS, Derivatização.

Abstract

This Master thesis is divided into three chapters. The first chapter describes the investigation work developed at Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. In the second and third chapters the conducted internships are described, respectively, in hospital pharmacy and community pharmacy. Here the main activities developed and duties undertaken at Sousa Martins Hospital and at Mousaco Torrão Pharmacy are referred, with special focus on the importance of pharmacists as key elements in health services.

Nowadays, the abuse of new psychoactive drugs has increased worldwide, demanding a constant development of new methods for their adequate identification and quantification.

The goal of this work was to develop an analytical method using gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS), microextraction by packed sorbent (MEPS) as extraction technique and applying a recent and innovating derivatization method to quantify ketamine and piperazines in human plasma samples. The compounds enrolled in the study were ketamine (K), 1-(3-trifluoromethylphenyl)-piperazine (TFMPP), 1-(3-chlorophenyl)-piperazine (mCPP) and 1-(4-methoxyphenyl)-piperazine (MeOPP).

The procedure began with a chemical derivatization by adding 200 μL of a plasma sample to 200 μL of saturated sodium nitrite and 150 μL of hydrochloric acid, in an ice bath and shaking for 1 minute. Then a 1:10 dilution was performed by adding 2 mL of phosphate buffer. After homogenization, extraction by MEPS took place.

In MEPS, the initial step is the preparation of the column, which was performed using 250 μL of methanol (3 times) and 250 μL of deionized water (3 times). Then the sample loading was carried out with 10 cycles (draw-eject), the column was washed with 250 μL of 1% acetic acid and 150 μL of 10% methanol and finally the compounds were eluted with 50 μL of 5% ammonium hydroxide. The eluate was evaporated to dryness under a nitrogen stream, redissolved in 100 μL ethyl acetate and injected into the GC-MS/MS instrument.

The method was linear for concentrations ranging from 10 to 1000 ng/mL for TFMPP and 25 to 1000 ng/mL for K, mCPP and MeOPP, with values of R^2 higher than 0,99 for all compounds. The LOD were 1 ng/mL for TFMPP, 5 ng/mL for mCPP and 20 ng/mL for K and MeOPP.

In conclusion, the method proved to be an innovating tool to identify ketamine and piperazines in plasma, both qualitatively and quantitatively. The association between the chemical derivatization, the MEPS and the GC-MS/MS analysis proved to be easy to perform, fast, environmentally friendly, relatively inexpensive, sensitive, precise and accurate.

Keywords

Ketamine, Piperazines, GC-MS/MS, MEPS, Derivatization.

Índice

Capítulo I - Determinação da ketamina e piperazinas por cromatografia gasosa-espectrometria de massa em tandem em amostras de plasma	1
1. Introdução	1
1.1. Novas Substâncias Psicoativas (NPS)	1
1.2. Ketamina	4
1.2.1. Estrutura química e propriedades físico-químicas	6
1.2.2. Síntese, precursores, excipientes e impurezas	7
1.2.3. Formas de apresentação	7
1.2.4. Vias de administração	8
1.2.5. Dosagens	8
1.2.6. Farmacocinética	8
1.2.6.1. Absorção	8
1.2.6.2. Distribuição	9
1.2.6.3. Metabolismo	9
1.2.6.4. Eliminação	9
1.2.7. Farmacodinâmica	9
1.2.8. Efeitos clínicos e tóxicos	10
1.2.8.1. Neurológicos	10
1.2.8.2. Cardiovascular	11
1.2.8.3. Respiratório	11
1.2.8.4. Outros	11
1.2.8.5. Psicológicos	11
1.2.8.6. Clínicos	12
1.2.9. Efeitos agudos e crônicos	12
1.2.10. Dependência	12
1.2.11. Casos clínicos	12
1.2.12. Tratamento	13
1.3. Piperazinas	13
1.3.1. Estrutura química e propriedades físico-químicas	15
1.3.2. Vias de administração	16
1.3.2.1. mCPP	16
1.3.2.2. TFMPP	16
1.3.2.3. MeOPP	16
1.3.3. Farmacocinética	17
1.3.3.1. mCPP	17
1.3.3.2. TFMPP	18
1.3.3.3. MeOPP	19

1.3.4. Mecanismo de ação	20
1.3.4.1.mCPP	21
1.3.4.2.TFMPP	21
1.3.4.3.MeOPP	21
1.3.5. Efeitos tóxicos	21
1.3.5.1.mCPP	22
1.3.5.2.TFMPP	22
1.3.5.3.MeOPP	22
1.3.6. Interações	23
1.3.7. Casos clínicos	23
1.3.7.1.mCPP	23
1.3.7.2.TFMPP	24
1.3.7.3.MeOPP	24
1.3.8. Comercialização	24
1.4.Microextração em seringa empacotada (MEPS)	25
1.4.1. Mecanismo de extração	26
1.4.2. Acondicionamento dos adsorventes	26
1.4.3. Fase estacionárias	27
1.4.4. Etapas do método de extração	27
1.5.Cromatografia Gasosa- Espectrometria de Massa em Tandem	29
1.6.Derivatização	30
2. Análise de piperazinas e ketamina em amostras biológicas	31
3. Justificação do tema e objetivos	33
4. Parte Experimental	33
4.1.Material e métodos	33
4.1.1. Analitos, padrões e reagentes	33
4.1.2. Materiais	34
4.1.3. Soluções	34
4.2.Derivatização da amostra	35
4.3.Condições cromatográficas	35
4.4.Matriz biológica	36
4.5.Procedimento de extração final	36
5. Resultados e Discussão	37
5.1.Identificação dos analitos	37
5.2.Otimização da derivatização	38
5.3.Otimização do procedimento de MEPS	40
5.3.1. Desenho experimental - DOE	40
6. Validação	44
6.1.Seletividade	44
6.2.Linearidade, Limites de Quantificação (LLOQ) e Deteção (LOD)	47

6.3.Precisão e exatidão	49
6.4.Estabilidade	51
6.4.1. Estabilidade a ciclos de congelação/descongelação	51
6.4.2. Estabilidade em amostras processadas	52
6.4.3. Estabilidade a curto prazo à temperatura ambiente	53
6.5.Recuperação	54
6.6.Efeito <i>carryover</i>	55
6.7.Aplicação do método a amostras reais	56
7. Conclusão	57
8. Bibliografia	58
Capítulo II - Relatório de Estágio no Hospital Sousa Martins - Vertente Farmácia Hospitalar	64
1. Introdução	64
2. Caracterização da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG)	65
3. Organização dos Serviços Farmacêuticos (SF)	65
4. Gestão	66
4.1.Seleção e aquisição	67
4.2.Receção e armazenamento	68
4.3.Distribuição	69
4.3.1. Distribuição tradicional	69
4.3.2. Sistema de reposição de <i>stocks</i> nivelados	70
4.3.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	70
4.3.4. Ambulatório	71
4.3.5. Distribuição ULSG	72
5. Medicamentos sujeitos a controlo especial	73
5.1.Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas	73
5.2.Hemoderivados	74
5.3.Medicamentos extra-formulário	74
5.4.Antibióticos de reserva	75
6. Gases medicinais	75
7. Farmacotecnia	76
7.1.Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	76
7.2.Preparação de formas farmacêuticas estéreis	77
7.3.Purificação da água para preparação de manipulados	78
7.4.Reembalagem e rotulagem	78
8. Nutrição entérica e parentérica	78
9. Farmácia Clínica	79
10. Farmacovigilância	80
11. Farmacocinética	80

12. Informação sobre medicamentos	81
13. Ensaio clínicos	82
14. Controlo de qualidade	83
15. Comissões Técnicas	83
15.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica	83
15.2. Comissão de Controlo de Infecção	84
15.3. Comissão de Ética para a Saúde	85
16. Acompanhamento a uma visita médica	86
17. Conclusão	86
18. Bibliografia	88
Capítulo III - Relatório de Estágio na Farmácia Mousaco Torrão - Vertente Farmácia Comunitária	90
1. Introdução	90
2. Organização da Farmácia Mousaco Torrão	91
2.1. Localização e caracterização	91
2.2. Espaço interior	91
2.3. Espaço exterior	92
2.4. Equipamentos gerais e específicos da farmácia	93
2.5. Programa informático	93
2.6. Recursos humanos	93
2.7. Funções do Diretor Técnico e farmacêuticos	93
3. Informação e documentação científica	94
4. Aprovisionamento e armazenamento	95
4.1. Gestão de encomendas	95
4.2. Receção de encomendas	96
4.3. Preço	96
4.4. Validade	97
4.5. Devoluções	97
4.6. Armazenamento	98
4.7. Distribuição	98
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	98
5.1. Comunicação com o utente	98
5.2. Distribuição ao domicílio	99
6. Medicamentos	100
6.1. Medicamento	100
6.2. Medicamento genérico	100
6.3. Medicamentos de uso veterinário	100
7. Dispensa de medicamentos	101
7.1. Medicamentos sujeitos e receita médica	101

7.2.Regimes de participação	104
7.3.Vendas suspensas e a crédito	105
7.4.Medicamentos não sujeitos a receita médica	105
7.5.Medicamentos sujeitos a receita médica especial	106
7.5.1. Estupefacientes e psicotrópicos	106
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	106
8.1.Produtos de dermocosmética e higiene corporal	106
8.2.Produtos dietéticos - alimentação especial	107
8.3.Produtos dietéticos infantis	107
8.4.Nutracêutico	108
8.5.Fitoterapia e medicamento à base de plantas	108
8.6.Suplementos alimentares	109
8.7.Dispositivos médicos	109
9. Indicação farmacêutica	109
10. Automedicação	110
11. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia	111
11.1. Medicação da glicémia capilar	111
11.2. Medição do colesterol e triglicéridos	112
11.3. Medição da pressão arterial	112
11.4. Antropometria	113
11.5. Administração de vacinas	113
12. Farmacotecnia	113
12.1. Rotulagem	114
12.2. Preço dos medicamentos manipulados	114
12.3. Preparação solução alcoólica de ácido bórico à saturação	115
13. Educação para a saúde	115
13.1. Rastreio audição	116
14. Seguimento farmacoterapêutico	116
15. Farmacovigilância	116
16. Programa VALORMED	117
17. Contabilidade e gestão	118
17.1. Processamento do receituário e faturação	118
18. Conclusão	119
19. Bibliografia	121

Anexos

Anexo I: Novas substâncias psicoativas reportadas ao Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT) (2005-2012).*

Anexo II: Legislação referente à dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar.

Anexo III: Modelo de requisição de estupefacientes no HSM.

Anexo IV: Modelo de requisição de psicotrópicos no HSM.

Anexo V: Modelo de requisição de benzodiazepinas no HSM.

Anexo VI: Modelo de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados no HSM.

Anexo VII: Modelo de uma justificação clínica para autorização de utilização especial de um medicamento.

Anexo VIII: Formulário para a notificação de RAM.

Anexo IX: Margens máximas de comercialização dos medicamentos comparticipados e não comparticipados.

Anexo X: Receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento.

Anexo XI: Receita médica renovável materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento.

Anexo XII: Receita médica manual.

Anexo XIII: Comparticipações especiais em Farmácia Comunitária.

Anexo XIV: Lista de situações passíveis de automedicação.

Anexo XV: Conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida

Anexo XVI: Cálculo dos honorários de preparação de medicamentos manipulados.

Anexo XVII: Requisitos obrigatórios de entrega ao INFARMED relativos a estupefacientes e psicotrópicos.

Lista de Figuras

Capítulo I

Figura 1: Gráfico representativo do número de novas substâncias psicoativas notificadas por ano 2005-2012.

Figura 2: Gráfico representativo da emergência global de novas substâncias psicoativas por grupo químico.

Figura 3: Gráfico representativo emergência regional de novas substâncias psicoativas por grupo químico.

Figura 4: Prevalência do consumo de ketamina no ensino básico.

Figura 5: Prevalência do consumo de ketamina no ensino secundário.

Figura 6: Estrutura química da ketamina.

Figura 7: Representação esquemática do tratamento de intoxicação aguda por ketamina.

Figura 8: Imagens de comprimidos e cápsula de piperazinas.

Figura 9: Estruturas químicas do anel piperazínico (A), da mCPP (B), da TFMPP (C) e da MeOPP (D).

Figura 10: Grupos de substituintes na estrutura química das piperazinas.

Figura 11: Metabolismo da mCPP.

Figura 12: Metabolismo da TFMPP.

Figura 13: Metabolismo da MeOPP.

Figura 14: Representação esquemática da coluna de extração.

Figura 15: Três modelos de uma fase C_{18} ligada à sílica: (A) sem acondicionamento, (B) parcialmente acondicionada, (C) completamente acondicionada.

Figura 16: Etapas de extração da MEPS.

Figura 17: Cromatograma das transições das piperazinas e da ketamina à concentração de 25 ng/mL.

Figura 18: Reação de derivatização entre aminas secundárias e nitrito de sódio em meio ácido.

Figura 19: Gráfico dos efeitos principais dos fatores suscetíveis de influenciar o processo de extração para cada composto.

Figura 20: Gráficos representativos das interações entre os vários parâmetros para cada composto.

Figura 21: Diagramas de Pareto que representam os fatores que influenciam o processo de extração para cada composto individualmente.

Figura 22b: Cromatograma de uma amostra branca.

Figura 22a: Cromatograma de uma amostra fortificada em plasma com anfetaminas, cocaína, antipsicóticos, THC e analgésicos (100 ng/mL).

Figura 23 - Cromatograma de uma amostra de plasma fortificada com os analitos de estudo a 100 ng/mL e padrões internos a 250 ng/mL.

Figura 24: Cromatograma de uma amostra branca.

Figura 25: Cromatograma de uma amostra real (concentração de mCPP de 56,63 ng/mL).

Lista de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1: Propriedades físico-químicos da ketamina.

Tabela 2: Propriedades físico-químicos das piperazinas.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos da mCPP.

Tabela 4: Revisão das metodologias analíticas que visam a determinação de ketamina e piperazinas em amostras biológicas.

Tabela 5: Descrição dos tempos de retenção, íões precursor e produto, energia de colisão e *dwell time* dos analitos em estudo.

Tabela 6: Matriz experimental e resultados das extrações.

Tabela 7: Intervalos máximos de tolerância permitidos para as abundâncias relativas dos íões, monitorizados em modo MRM e expressos em percentagem (%)

Tabela 8: Dados de linearidade, LLOQ e LOD para a K, a mCPP, a TFMPP e a MeOPP (n=5).

Tabela 9: Precisão Intradia e Exatidão (n=6).

Tabela 10: Precisão Interdia e Exatidão (n=5).

Tabela 11: Precisão Intradia e Interdia Combinada

Tabela 12: Estabilidade após ciclos de congelação/descongelação (n=3).

Tabela 13: Estabilidade de amostras processadas (n=3).

Tabela 14: Estabilidade a curto prazo (n=3).

Tabela 15: Recuperação média, em percentagem (%), para cada um dos compostos em estudo, calculada para três níveis de concentração (n=3).

Capítulo III

Tabela 1: Valores de referência para a pressão arterial.

Lista de Acrónimos

5-HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
ADSE	Direção Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública
ANF	Associação Nacional de Farmácias
Ar	Árgon
ARS	Administração Regional de Saúde
ATS	Estimulantes Tipo Anfetamina
AUC	Área Sob a Curva
BIAS	Erro Médio Relativo
BIN	<i>Barrel Insert and Needle Assembly</i>
BZP	Benzilpiperazina
CAS	Chemical Abstracts Service
CCI	Comissão Controlo Infeção
CES	Comissão Ética Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CH ₃ COOH	Ácido Acético
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CIM	Centro de Informação de Medicamentos
CO ₂	Dióxido de Carbono
CV	Coeficiente de Variação
DCI	Denominação Comum Internacional
DOE	<i>Design of Experiments</i>
DP	Desvio Padrão
DT	Diretor Técnico
EMCDDA	<i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>
EUA	Estados Unidos da América
FC	Farmácia Comunitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FH	Farmácia Hospitalar
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
FIFO	<i>First In First Out</i>
GC	Cromatografia Gasosa
GC-MS	Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa
GC-MS/MS	Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa em Tandem
HCl	Ácido Clorídrico
He	Hélio
HNSA	Hospital de Nossa Senhora da Assunção
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HSM	Hospital Sousa Martins
HTA	Hipertensão Arterial
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso

IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
K	Ketamina
K-D ₄	Ketamina Deuterada
K ₂ HPO ₄	Hidrogenofosfato de Dipotássio
LC	Cromatografia Líquida
LLE	Extração em Fase Líquida
LLOQ	<i>Lower Limit of Quantification</i>
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LSD	<i>Lysergsäurediethylamid</i> (Dietilamida do Ácido Lisérgico)
mCPP	1-(3-clorofenil)-piperazina
MDMA	3,4-metilenedioxi-N-metilamfetamina
MeOPP	1-(4-metoxifenil)-piperazina
MEPS	Microextração em Seringa Empacotada
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MRM	<i>Multiple Reaction Monitoring</i>
MS	Espectrometria de Massa
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NAC	Núcleo Acumbens
NaNO ₂	Nitrito de Sódio
NH ₄ OH	Hidróxido de Amónio
NMDA	N-metil-D-aspartato
NPS	Novas Substâncias Psicoativas
O ₂	Oxigénio
oCPP	1-(2-clorofenil)-piperazina
<i>p</i> -OH-mCPP	<i>p</i> -hidroxi-1-(3-clorofenil)-piperazina
<i>p</i> -OH-TFMP	<i>p</i> -hidroxi-1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina
PCP	Fenilciclidina
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PVA	Preço Venda Armazenista
PVF	Preço Venda Fornecedor
PVP	Preço Venda Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RU	Reino Unido
SC	Serviços Clínicos
SERT	Transportador de Serotonina
SF	Serviços Farmacêuticos
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPE	Extração em Fase Sólida
SPME	Microextração em Fase Sólida
TFMP	1-(3-trifluorometilfenil) piperazina
UAVC	Unidade de Acidentes Cardiovasculares
UCIP	Unidade de Cuidados Intesivos Polivalente
UE	União Europeia
ULSG	Unidade Local Saúde Guarda
WHO	Organização Mundial de Saúde

Capítulo I - Determinação da ketamina e piperazinas por cromatografia gasosa-espectrometria de massa em tandem em amostras de plasma

1. Introdução

1.1. Novas Substâncias Psicoativas (NPS)

A utilização de substâncias psicoativas é antiga na história da civilização, as primeiras experiências humanas ocorreram por meio do consumo de plantas. A partir do século XIX, o homem isolou princípios ativos vegetais como morfina, cocaína e efedrina. Porém, foi no final do século passado, com o surgimento das anfetaminas, que uma substância psicoativa foi totalmente sintetizada em laboratório [1].

O mercado dos estimulantes tipo anfetamina (ATS) foi sempre caracterizado por uma grande variedade de substâncias. No entanto, recentemente, novas substâncias psicoativas (NPS) emergiram rapidamente neste mercado supostamente como alternativas “legais” a drogas controladas internacionalmente, causando efeitos similares com o potencial de representarem sérios riscos de segurança e saúde pública. As NPS são conhecidas no mercado por termos como “*designer drugs*”, “*legal highs*”, “*herbal highs*”, “*bath salts*”, “*research chemicals*” e “*party pills*” [2].

O termo *designer drugs* apareceu nos anos 80 e tornou-se particularmente popular com a emergência do *ecstasy* no mercado ilícito. Entende-se por *designer drugs* as substâncias psicoativas não controladas e intencionalmente projetadas para mimetizar os efeitos de drogas controladas através de uma ligeira alteração da sua estrutura química a fim de contornar os controlos legais [3].

As *designer drugs* são normalmente fabricadas em laboratórios químicos fora da Europa e legalmente importadas, quer como químicos quer como produtos já embalados. O mercado destas drogas distingue-se pela velocidade à qual os fornecedores contornam os controlos toxicológicos oferecendo novas alternativas a produtos proibidos e anunciando-os com sofisticadas e agressivas estratégias de marketing (desodorizantes, essências naturais, sais de banho, fertilizantes) [3].

Ao longo da última década estas substâncias foram introduzidas nos mercados das ATS através de vários modos de distribuição, pela Internet e *head/smart shops*, as quais vendem uma parafernália de drogas, ou por traficantes nas ruas [2].

As *designer drugs* estão entre as drogas de abuso mais utilizadas no ocidente. Os seus efeitos psicotrópicos específicos, que fundamentam a sua utilização como drogas de abuso, são descritos como capacidade aumentada da comunicabilidade, empatia e autoconhecimento, o que distingue esta classe de compostos das substâncias estimulantes e alucinogénias propriamente ditas, que produzem estados de euforia e agitação e, alucinações visuais e auditivas, respetivamente [1].

As primeiras *designer drugs* que surgiram eram narcóticos derivados da heroína. Depois surgiram os derivados das feniletilaminas que incluem a 2-metil-amino-3,4-metileno-dioxi-propiofenona (metilona), N-metil-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-butanamina (MBDB) e a 2,5-dimetoxi-4-iodo-feniletilamina (2C-I). Entre os derivados da triptamina incluem-se α -metil-triptamina (AMT), 5-metoxi- α -metil-triptamina (5-MeO-AMT), 5-metoxi-N,N-di-isopropil-triptamina (5-MeO-DIPT), e 5-metoxi-N,N-metil-isopropil-triptamina (5-MeO-MIPT). Mais recentemente surgiram as *designer drugs* derivadas da piperazina, sendo as mais utilizadas a 1-(3-clorofenil)-piperazina (mCPP), a 1-benzilpiperazina (BZP), a 1-(4-metoxifenil)-piperazina (MeOPP) e a 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina (TFMPP), e os derivados canabinóides como canabicycloexanol, 1-pentil-3-(1-naftoil)indol (JWH-018), 1-naftoil(1-butilindolil)metanona (JWH-073) e 2,3-hidroxicicloexil-5-(2-metiloctanil)-fenol (CP 47,497) [1].

Dentro desta classe as drogas mais utilizadas são os compostos anfetamínicos, tais como a 3,4-metileno-dioxi-anfetamina (MDA), a 3,4-metileno-dioxi-metanfetamina (MDMA, ecstasy), a *p*-metoxi-anfetamina (PMA) e a *p*-metoxi-metanfetamina (PMMA) [1].

A ketamina é uma das drogas mais antigas das NPS. O seu abuso foi reconhecido nos Estados Unidos da América (EUA) desde o início dos anos 80 e começou a aparecer na Europa nos anos 90. Outras NPS como as que pertencem à família das feniletilaminas e piperazinas apareceram no mercado nos anos 90 e início século XXI [2].

Em 2012, um total de 73 novas substâncias psicoativas foram oficialmente notificadas pela primeira vez na União Europeia (UE). Este foi o maior número de substâncias alguma vez reportado num único ano. O aumento no mercado do número de substâncias notificadas ocorre no contexto de um desenvolvimento contínuo do fenómeno *legal highs*, devido não só a um aumento de substâncias disponíveis mas também devido a uma melhoria da capacidade de notificação dos sistemas nacionais de *early-warning* (Figura 1) [3].

As Figuras 2 e 3 representam a emergência global de novas substâncias psicoativas por grupo e a emergência regional de novas substâncias ativas por grupo, respetivamente.

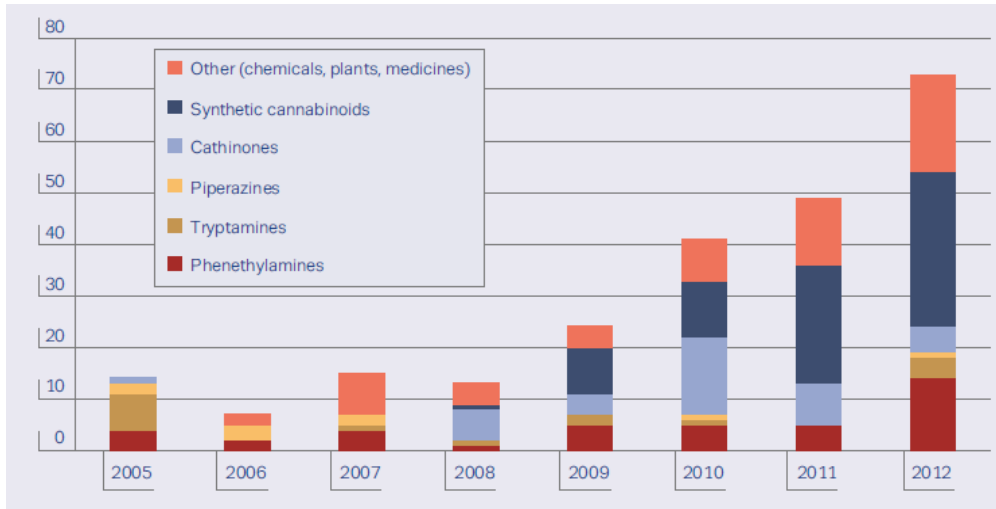


Figura 1 - Gráfico representativo do número de novas substâncias psicoativas notificadas por ano 2005-2012 [3].

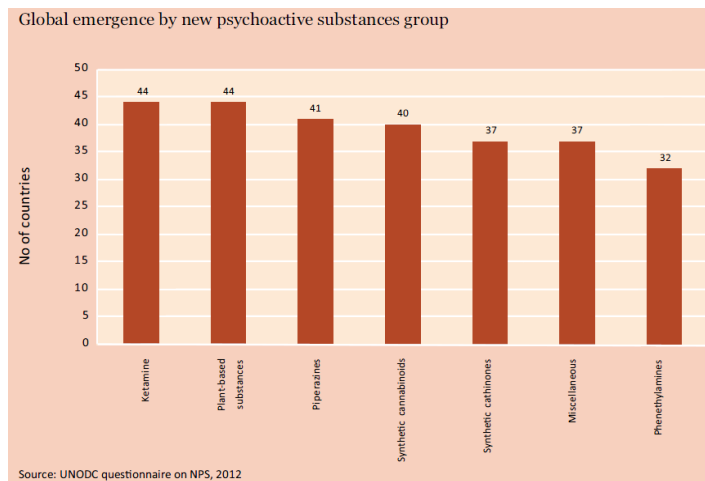


Figura 2 - Gráfico representativo da emergência global de novas substâncias psicoativas por grupo químico [2].

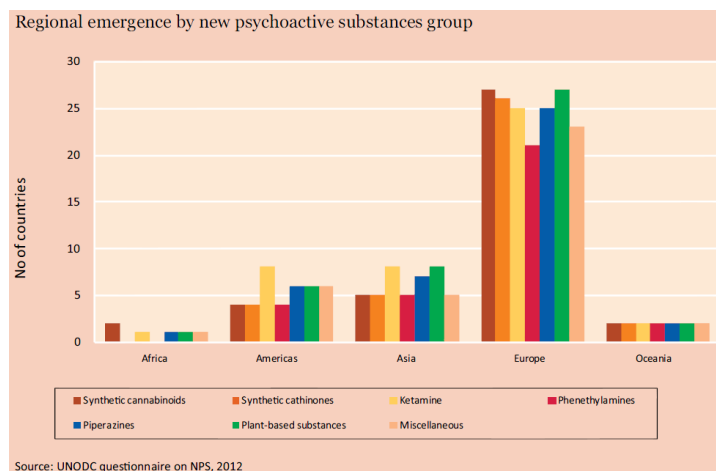


Figura 3 - Gráfico representativo emergência regional de novas substâncias psicoativas por grupo químico [2].

Do ponto de vista analítico, considera-se um grande desafio a correta identificação de *designer drugs*. A dificuldade na análise de *designer drugs* é devida à versatilidade das modificações ocorridas nas moléculas e à velocidade com que elas surgem no mercado, sendo mais rápido o desenvolvimento de novas moléculas do que de métodos adequados para a sua identificação inequívoca e diagnóstico de uso. Portanto, para acompanhar a evolução do mercado de drogas ilícitas é necessário adaptar continuamente os métodos de análise existentes ou desenvolver novos métodos que permitam a determinação correta destes novos compostos, assim como a aquisição de padrões de referência destes novas substâncias [1].

1.2. Ketamina

A ketamina (K) foi sintetizada por Calvin Stevens nos laboratórios Parke-Davis em 1962 e patenteada na Bélgica em 1963 e nos EUA em 1966. Foi comercializada como um agente anestésico para uso humano e animal nos anos 70 e promovida como uma alternativa aceitável ao seu congênera PCP (fenciclidina/*angel dust/pó de anjo*), que se tornou popular como uma droga recreativa nos anos 60 [4]. Em Portugal, é utilizada como um agente anestésico em medicina e veterinária, tendo um reconhecido e único valor terapêutico na prática veterinária e, em menor extensão, na medicina humana [4,5]. O PCP foi abandonado, exceto em uso veterinário, devido aos seus efeitos adversos, como alucinações e delírio. A ketamina está estruturalmente e farmacologicamente relacionada com o PCP e capaz de produzir efeitos alucinogénios semelhantes [6]. Inicialmente foi alvo de abuso por profissionais de saúde devido aos seus efeitos alucinogénios, e então tornou-se gradualmente popular em discotecas, bailes e raves. O abuso da ketamina foi inicialmente detetado nos EUA em 1971, sendo hoje em dia vastamente usada nos países ocidentais e asiáticos [4,7].

No início dos anos 90, no Reino Unido (RU), apareceram vários relatos de uma maior difusão do uso recreativo de ketamina. Um inquérito da *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) mostrou que o uso recreativo de ketamina foi detetado também noutros Estados membros. Visto que a ketamina existe há 37 anos como entidade química, é difícil ser apelidada de nova droga sintética. Também não pode ser considerada desprovida de valor terapêutico, visto que as suas propriedades farmacológicas mostraram ser únicas na prática médica humana e na veterinária [4].

Não obstante, em função do seu uso atual como droga recreativa na UE, no dia 17 de Abril de 2000, a Presidência Portuguesa do Concelho Europeu, em nome de todos os Estados membros, referenciou formalmente a substância ketamina à EMCDDA para uma avaliação de risco [4].

A ketamina é produzida pela indústria química para o fabrico de produtos farmacêuticos. Devido a uma complicada síntese com vários passos e à dificuldade de comprar os precursores e os numerosos solventes e reagentes, a ketamina vendida para uso

recreativo aparenta ser obtida em grande escala por desvio de abastecimentos legítimos tanto da substância isolada como de preparações farmacêuticas que a contenham [4].

Os produtos farmacêuticos podem ser injetados ou modificados por evaporação, depois da qual o pó resultante pode ser “snifado” na forma pura ou misturado com outras drogas e/ou excipientes. Na forma de pó, a combinação com a cocaína foi observada. Na forma de comprimidos, a concentração de ketamina e outras substâncias é na maioria desconhecida pelos consumidores. Estes comprimidos são vendidos como *ecstasy* em alguns Estados membros. Outras substâncias presentes nos comprimidos contendo ketamina são pseudoefedrina, efedrina, cafeína, anfetamina, metanfetamina e MDMA. Como os efeitos da ketamina são dose-dependentes, o facto de a quantidade de ketamina existente no pó ser desconhecida apresenta um grande risco em fins recreativos [4].

As preparações que contêm cloridrato de ketamina são usadas como agentes anestésicos e analgésicos em medicina humana e veterinária, com aplicações importantes na pediatria e anestesia de ambulatório, no tratamento de pacientes com queimaduras, em procedimentos anestésicos breves, em obstetrícia e na indução e manutenção da anestesia em tamponamento cardíaco hipovolémico, pericardite constrictiva e choque cardiogénico. No entanto, o uso de ketamina na UE está restrita a indicações especiais. Fora da UE, o uso da ketamina como anestésico em medicina humana pode ter um papel mais proeminente nos países em desenvolvimento, onde as instalações são menos desenvolvidas e a sua fácil aplicação é uma enorme vantagem sob tais circunstâncias. O seu uso em anestesia veterinária, especialmente em pequenos animais, é generalizado e considerado por diversos Estados membros (Dinamarca, Portugal, Alemanha e Suécia) e pela Federação de Veterinários da Europa como indispensável na medicina veterinária [4].

Os nomes registados para uso humano e veterinário são Anaket[®], Anasket[®], Anesketin[®], Brevinase[®], Brevinaze[®], Calypsol[®], Calypsovet[®], Chlorketam[®], Ereska[®], Imalgene[®], Inducmina[®], Kalipsol[®], Kataral[®], Keta[®], Keta-Hameln[®], Ketaject[®], Ketalar[®], Ketalin[®], Ketalar[®], Ketamav[®], Ketamax[®], Ketamil[®], Ketamin-ratiopharm, Ketaminol Vet[®], Ketanarkon[®], Ketanest[®], Ketanest-S[®], Ketaset[®], Ketasol[®], Ketava[®], Ketaved[®], Ketavet[®], Ketmine HCl[®], Ketolar[®], Ktmin[®], Narkamon[®], Narketan[®], Pan-Ketamine[®], Ralatek[®], S-Ketamin[®], Tekam[®], Velonarcon[®], Vetaket[®], Vetalar[®] e Vetus Ketha-Thesia[®] [8].

Na EU, a ketamina é conhecida nas ruas por “*Cat valium*”, “*Flatliners*”, “*Jet*”, “*K*”, “*Kaddy*”, “*Kate*”, “*Ket*”, “*Kéta K*”, “*Ketamine*”, “*K-Hole*”, “*Kit Kat*”, “*Liquid E*”, “*Liquid G*”, “*Mauve and Green*”, “*1980 acid*”, “*Purple*”, “*Special K*”, “*Special LA coke*”, “*Super acid*”, “*Super C*”, “*Super K*”, “*Tac et Tic*”, “*Vitamin K*” [8].

As Figuras 4 e 5 representam a prevalência do consumo de drogas, em especial a ketamina, no ensino básico e no ensino secundário em Portugal. Relativamente ao consumo de drogas, salienta-se o aumento da experimentação de ketamina (0,5%) tanto no ensino básico como no ensino secundário [9,10].

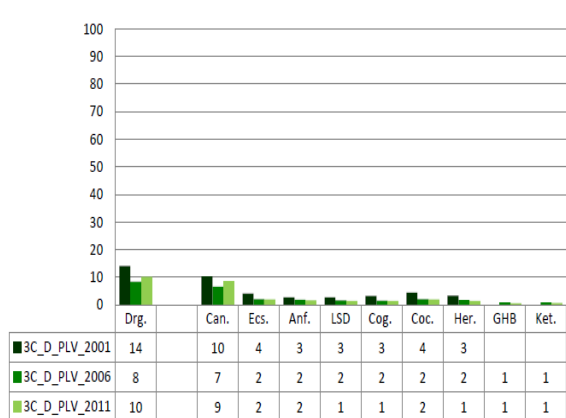


Figura 4 - Prevalência do consumo de ketamina no ensino básico [9].

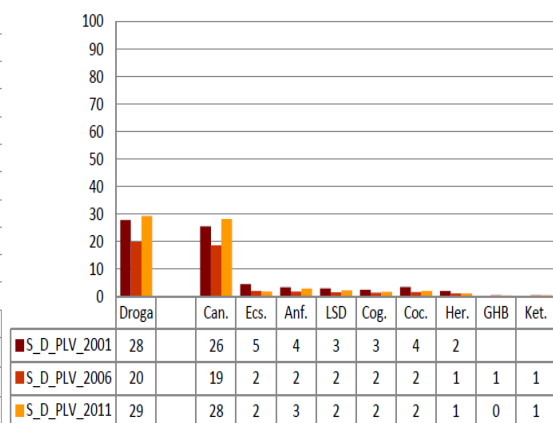


Figura 5 - Prevalência do consumo de ketamina no ensino secundário [10].

1.2.1. Estrutura química e propriedades físico-químicas

O cloridrato de ketamina é solúvel em água, tem um pKa de 7,5 e é um pó branco cristalino. A base livre, ketamina, tem elevada solubilidade lipídica e atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica. Na Tabela 1 encontram-se resumidas as suas principais características físico-químicas. A sua forma comercial é em solução aquosa para injeção [4,11].

O nome químico da ketamina é 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona, uma arilcicloalquilamina (Figura 6). É estruturalmente relacionada com a fenciclidina (PCP/pó de anjo) e a ciclohexamina [4].

A ketamina contém um centro quiral no carbono C-2 do anel ciclohexanona de modo que existem dois enantiómeros, a S(+)-ketamina e a R(-)-ketamina. Comercialmente disponíveis, encontram-se em preparações racémicas, com iguais concentrações dos dois enantiómeros ou apenas o enantiómero S. Este último é o mais potente, com aproximadamente 3-4 vezes mais potência anestésica que a R-ketamina. Isto correlaciona-se com uma afinidade de ligação mais elevada ao local PCP do recetor N-metil D-aspartato (NMDA). As propriedades psicomiméticas da ketamina são principalmente causadas pelo S-enantiómero, no entanto doses subanestésicas de R-ketamina podem induzir um estado de relaxamento [4,11].

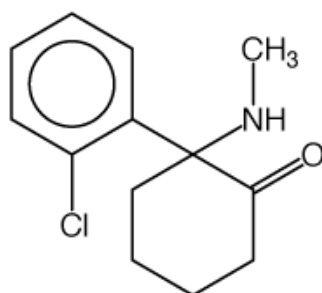


Figura 6- Estrutura química da ketamina [4].

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas da ketamina.

Composto	Ketamina
Fórmula	C ₁₃ H ₁₆ ClNO
CAS (<i>Chemical Abstracts Service</i>) number	6740-88-1
Massa Molecular (g/mol)	237,73
Ponto de Fusão (°C)	92-93
Ponto de Ebulição (°C)	-
Densidade (g/mL)	-

1.2.2. Síntese, precursores, excipientes e impurezas

A ketamina é produzida pela indústria farmacêutica. A sua preparação está descrita na patente americana 3254124 da Parke-Davis em 1966. A ketamina que é usada sob droga de abuso é na grande maioria desviada de abastecimentos a hospitais e a clínicas veterinárias ou da rede de distribuição. Os precursores que são principalmente utilizadas para a produção ilícita são a ciclohexanona, a metilamina e o clorobenzeno. Dois análogos da ketamina foram encontrados no mercado negro, um análogo sem o grupo 2-cloro no anel fenil e um análogo N-etil [4].

A ketamina preparada na indústria é vendida sob a forma cloridrato em solução aquosa e embalada em pequenos frascos de vidro, estando de acordo com os padrões GMP (*Good Manufacturing Practice*), que significa que a qualidade e pureza estão garantidas; no entanto, quando a droga é desviada para uso recreativo, a forma farmacêutica original é frequentemente abandonada. A maioria dos consumidores não gosta de agulhas, e o meio mais popular para consumir a ketamina é a forma em pó, sendo inalada. Este pó é normalmente vendido em pequenos sacos de plástico ou papel. A ketamina nesses sacos pode ser misturada com outras drogas ou compostos inativos. Como os efeitos da ketamina são dependentes da dose, a incerteza da concentração da ketamina em pó representa risco de *overdose* [4].

1.2.3. Formas de apresentação

A ketamina é apresentada sob a forma de pó, comprimidos, cápsulas, líquida, injetável e de cigarros. A forma farmacêutica de preparações usadas em medicina é a solução injetável da mistura racêmica do cloridrato de ketamina em água (10, 50 ou 100 mg/mL) em pequenos frascos de vidro [4].

Nas ruas, a ketamina aparece em frascos originais de solução aquosa de ketamina (injetável), em pó, em comprimidos e em nebulizador. Na forma de pó, a combinação com cocaína foi observada (CK, ou Calvin Klein). Na forma de comprimidos, encontram-se misturas de ketamina e uma vasta gama de outras substâncias incluindo pseudoefedrina, efedrina, cafeína, anfetamina, metanfetamina e MDMA [4].

1.2.4. Vias de administração

A ketamina (cloridrato) é solúvel em água com um pKa de 7,5, permitindo a administração intravenosa, intramuscular, oral, intranasal e retal. A nível clínico, a ketamina é normalmente administrada via intravenosa ou intramuscular. Para efeitos de analgesia, a via intratecal pode ser usada [11].

Quando a ketamina é usada recreativamente ou experimentalmente, a via de administração mais popular é via intranasal (“snifando” pó ou inalando a solução de um nebulizador). Alguns consumidores crônicos usam a via intramuscular, subcutânea ou intravenosa. Todas as vias de administração que implicam o uso de agulhas estão associadas à transmissão de doenças como o (vírus da imunodeficiência humana) VIH ou hepatite. Em raves, a administração oral de comprimidos contendo ketamina é frequente [4].

1.2.5. Dosagens

Para fins recreativos, as doses usuais de ketamina são 75-125 mg por via intramuscular ou subcutânea; 60-250 mg por via intranasal; 50-100 mg por via intravenosa; e 200-300 mg por via oral. A quantidade de ketamina em três comprimidos na qual foi quantificada variou de 89-114 mg. Nesses comprimidos, foram também encontradas metanfetamina (6-11 mg), cafeína (31-55 mg) e efedrina [4].

1.2.6. Farmacocinética

1.2.6.1. Absorção

A ketamina é rapidamente absorvida quando administrada por via intramuscular ($t_{máx}$ de 5-15 min), via nasal ($t_{máx}$ de 20 min) ou via oral ($t_{máx}$ de 30 min). A biodisponibilidade é baixa quando administrada oralmente (17%) ou retalmente (25%). O metabolismo extensivo de primeira passagem no fígado e intestino é o principal responsável por este efeito. A biodisponibilidade por via nasal é de aproximadamente 50%. A baixa biodisponibilidade por esta via comparando à via intramuscular pode ser parcialmente explicada pela deglutição de quantidades significativas do depósito intranasal [4].

1.2.6.2. Distribuição

Inicialmente, a ketamina é distribuída nos tecidos altamente irrigados, incluindo o cérebro, para atingir níveis 4-5 vezes maiores que no plasma [tempo meia vida ($t_{1/2}$) de distribuição intravenosa (IV) de 24 segundos]. Os efeitos no sistema nervoso central (SNC) diminuem, após a redistribuição para os tecidos menos irrigados ($t_{1/2}$ de redistribuição de 2,7 min). A ketamina tem uma elevada lipossolubilidade e baixa ligação às proteínas plasmáticas (12%), que facilita a sua passagem na barreira hematoencefálica [4]. A ketamina tem um início relativamente rápido de ação e de recuperação devido ao efeito redistribuição, similar aos tiobarbitúricos. Verificou-se um início da anestesia/sedação de 45 segundos após injeção intravenosa e de 4 minutos após injeção intramuscular com tempos de recuperação de 18 minutos e 25 minutos, respetivamente. A seguir à administração IV, o $t_{1/2}$ de distribuição foi de 24,1 segundos, o $t_{1/2}$ de redistribuição foi 4,68 minutos e o $t_{1/2}$ de eliminação de 2,17 horas [11].

1.2.6.3. Metabolismo

A biotransformação ocorre principalmente no fígado. A reação mais importante envolve a N-desmetilação a norketamina pelo sistema enzimático CYP450. A norketamina é um metabolito ativo com um terço da potência anestésica da ketamina e presente propriedades analgésicas [4,11]. Quando administrada oralmente ou retamente, as concentrações iniciais de norketamina são maiores que as da ketamina, mas a área sob a curva (AUC) plasmática é similar em todas as vias de administração. A maioria da norketamina é hidroxilada e conjugada a um composto solúvel em água. Alternativamente, o anel ciclohexanona pode sofrer metabolismo oxidativo a vários metabolitos menores [11].

1.2.6.4. Eliminação

A principal via de eliminação é por metabolismo hepático. A elevada taxa de extração (0,9%) faz a clearance da ketamina suscetível a fatores que afetem o fluxo sanguíneo. O metabolito hidroxilado conjugado é principalmente excretado por via renal e em muito menor extensão nas fezes. O $t_{1/2}$ de eliminação varia entre 100 e 200 minutos [4,12].

1.2.7. Farmacodinâmica

A ketamina liga-se ao tão popular *PCP-binding site*, um local separado do complexo do recetor NMDA dentro do canal iónico, bloqueando assim o fluxo iónico transmembranoso. Isto torna a ketamina um antagonista não competitivo dos recetores NMDA [4,13].

Os recetores NMDA são recetores dependentes de canais de cálcio. Os agonistas endógenos do recetor são os aminoácidos excitatórios como o ácido glutâmico, o ácido aspártico e a glicina. A ativação do recetor resulta numa abertura do canal iónico e na despolarização do neurónio. O recetor NMDA está envolvido nos estímulos sensoriais ao nível da medula, do tálamo e dos sistemas límbico e cortical. A ketamina irá interferir ou bloquear o estímulo sensorial com os centros superiores do SNC, com a resposta emocional a esses estímulos e com o processo de aprendizagem e memória [4].

Estudos de analgesia em animais demonstraram que a ketamina diminui comportamentos nociceptivos e a atividade neural dorsal da coluna vertebral em resposta a danos teciduais [13]. A ketamina mostrou aliviar a dor glossofaríngea, neuralgia e dor associada a cancro [13]. O efeito analgésico da ketamina pode ser largamente atribuído à ativação os recetores opióides a nível central e da medula espinal [4].

Alguns dos efeitos da ketamina podem ser devidos às suas ações nos sistemas catecolaminérgicos, aumentando notavelmente a atividade dopaminérgica [4].

Uma série de experiências nos efeitos da ketamina na captação e efluxo da dopamina no núcleo *accumbens* (NAc) num rato levou à conclusão de que a ketamina aumenta o efluxo de dopamina no NAc não por bloquear a captação de dopamina, não por autorecetores ou recetores NMDA, mas pela mobilização da dopamina armazenada para os locais de libertação [14]. Ainda nos ratos, demonstrou-se que a administração repetida de ketamina leva a uma diminuição no aumento inicial de 5 vezes da libertação de dopamina no córtex pré-frontal, enquanto existe um aumento do ácido 5-hidroxi-indole-acético (5-HIAA, metabolito da serotonina). Tal sugere que o balanço entre a neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica no córtex pré-frontal está alterada após exposição repetida à ketamina [15].

Os efeitos dopaminérgicos são relevantes para as propriedades euforizantes, viciantes e psicotomiméticas da ketamina.

Outras ações neurofarmacológicas são representadas por um efeito agonista nos recetores α e β adrenérgicos e um efeito antagonista nos recetores muscarínicos do sistema nervoso central (SNC) [4].

1.2.8. Efeitos clínicos e tóxicos

1.2.8.1. Neurológicos

A administração de ketamina conduz à anestesia, analgesia, supressão do medo e ansiedade e amnésia [4].

1.2.8.2. Cardiovascular

A ketamina difere da maioria dos agentes anestésicos na medida que aparenta estimular o sistema cardiovascular, produzindo mudanças na frequência cardíaca, no débito cardíaco e na pressão arterial. Como tal, a taquicardia é um dos sintomas mais comuns em consumidores de ketamina [4].

O mecanismo de ação não está elucidado, no entanto altos níveis de catecolaminas circulantes devido a reduzida recaptção pode contribuir para este fenómeno. Os efeitos cardiovasculares da ketamina não representam um problema, mas o seu uso é contraindicado em pacientes com isquemia cardíaca e deve ser evitada naqueles com um histórico de elevada pressão arterial ou acidentes cardiovasculares [4].

1.2.8.3. Respiratório

A ketamina é um leve depressor respiratório. Este efeito é similar ao dos opióides mas diferente da maioria dos sedativos hipnóticos e anestésicos, sugerindo que os recetores opióides podem desempenhar um papel no efeito depressor respiratório. Provavelmente a depressão respiratória não é comum em doses recreativas, mas não pode ser excluída. A ketamina tem um efeito broncodilatador, mantendo os reflexos da faringe e da laringe [4].

1.2.8.4. Outros

A ketamina aumenta o tónus muscular, os níveis de glucose, cortisol e prolactina no sangue e pode diminuir a pressão intraocular [4].

1.2.8.5. Psicológicos

O consumidor de ketamina pode experimentar um estado mental alterado, “psicadélico” (*K-hole*) que lhe permite “viajar além das fronteiras da comum existência”. A intensidade dos efeitos psicadélicos tem uma relação com a dose. A ketamina em doses subanestésicas produz uma síndrome clínica que tanto neurofisiologicamente como a nível comportamental se assemelha uma psicose esquizofrénica [4].

Os efeitos agudos da ketamina são ansiedade, agitação, mudanças de percepção (perda de sentido do perigo, distúrbios visuais), diminuição da função motora e efeitos analgésicos. Nestas condições, o consumidor pode correr o risco de se magoar a ele próprio ou a terceiros [4].

1.2.8.6. Clínicos

A nível clínico, a ketamina é considerada um anestésico com um bom perfil de segurança, baseado na vasta experiência clínica. A maior desvantagem que limita o seu uso clínico é a ocorrência de reações adversas em pacientes que acordam da anestesia. Estas reações incluem alucinações, sonhos vívidos, sensação de flutuar e delírio [4].

1.2.9. Efeitos agudos e crónicos

A ketamina é um anestésico dissociativo. O termo dissociativo tem dois significados. Primeiro, refere-se a um efeito no cérebro, induzindo uma falta de consciência responsiva, não só à dor mas também ao ambiente geral. Segundo, refere-se a um sentimento de dissociação da mente do corpo (*out-of-body experience*). Espera-se que a ketamina bloqueie ou interfira com a entrada sensorial aos centros do SNC; de um modo, a droga interrompe seletivamente as vias de associação do cérebro antes de produzir um bloqueio sensorial somaestético (sensação de ter um corpo). As substâncias com efeitos depressores do SNC como o etanol, opióides, barbitúricos e benzodiazepinas, ou drogas com efeitos cardioestimulantes, como a cocaína ou anfetaminas, podem aumentar a toxicidade aguda da ketamina [4].

O uso recreativo implica exposição repetida, enquanto no uso clínico é principalmente acidental. Os efeitos adversos a longo prazo em consumidores crónicos de ketamina incluem diminuição persistente da atenção e da memória e anomalia visual [4].

1.2.10. Dependência

A tolerância, a dependência e os sinais de abstinência foram observados em animais. A tolerância dos tão desejados efeitos da ketamina desenvolve-se rapidamente e pode resultar numa escalada de dose com implicações toxicológicas desconhecidas. O risco associado com ao uso recreativo da ketamina é o potencial da droga para causar dependência psicológica em alguns indivíduos, baseado em relatos de casos e em informação de consumidores. Não existe evidência que a ketamina cause síndrome de abstinência em pessoas [4].

1.2.11. Casos clínicos

A ketamina foi identificada num total de 12 mortes notificadas entre 1987 e 2000. Três dos casos fatais são devidos ao consumo isolado de ketamina. Nestes três casos, as vias de administração foram intramuscular ou intravenosa e a causa de morte foi overdose (doses

intramuscular múltiplas ou overdose intravenosa acidental) de acordo com os resultados pré-clínicos [8].

1.2.12. Tratamento

O tratamento é essencialmente de suporte e sintomático. Deve-se ter em particular atenção as alterações cardíacas, respiratórias e da temperatura corporal, e tomadas medidas de prevenção de aspiração de vômito. Pode ser administrada uma benzodiazepina ou um antipsicótico para o controlo da agitação psicomotora [5]. Na Figura 7 encontram-se resumidas as principais medidas de suporte e tratamento que devem ser realizadas no caso de uma intoxicação por ketamina.

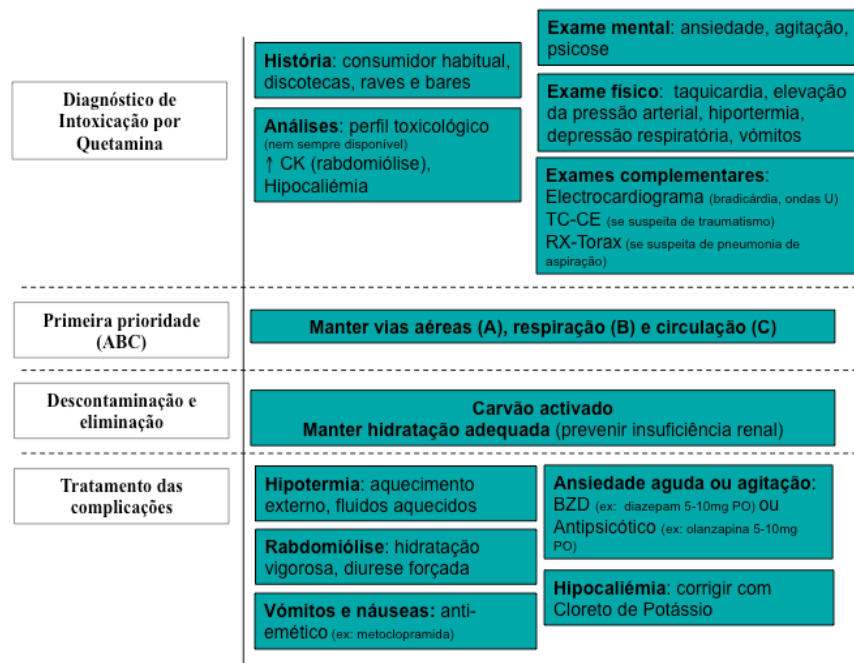


Figura 7 - Representação esquemática do tratamento de intoxicação aguda por ketamina [5].

1.3. Piperazinas

Desde os anos 90, o mercado ilícito de drogas recreativas mudou significativamente. Nos últimos anos, uma série de novas drogas tem ganho popularidade, sendo conhecidas como *smart drugs* ou *legal highs*. Ocorre sobretudo entre segmentos mais jovens da população e está associado ao consumo recreativo aos fins-de-semana [16]. Uma das novas classes das drogas de abuso são as piperazinas [17].

As piperazinas são frequentemente vendidas como *ectasy*. Alguns dos seus nomes genéricos são “*pep pills*”, “*social tonics*” e “*party pills*”. As piperazinas estão normalmente

disponíveis em forma de comprimidos (imagens semelhantes ao *ectasy*), cápsulas ou pó e são principalmente consumidas por ingestão (Figura 8). Formas líquidas são raramente vistas, no entanto é possível a sua injeção, serem “snifadas” e serem fumadas [2].



Figura 8 - Imagens de comprimidos e cápsula de piperazinas [18].

As piperazinas são descritas como “medicamentos falhados” pois foram avaliados como potenciais agentes terapêuticos pela indústria farmacêutica mas nunca se afirmaram no mercado [2].

As piperazinas foram desenvolvidas como agentes anti-helmínticos nos anos 50 e a BZP foi classificada como antidepressivo nos anos 70. Este desenvolvimento terminou desde que foram notados efeitos anfetamina-like. Existem, no entanto, piperazinas não estimulantes com efeitos medicinais legítimos, por exemplo a ciclizina (1-difenil-metil-4-metilpiperazina) e a trazodona (precursor da mCPP) [19].

O primeiro abuso registado de um droga derivada da piperazina ocorreu com a BZP nos EUA em 1996. (3) No final dos anos 90, a BZP emergiu na Nova Zelândia como alternativa legal para a MDMA e metanfetamina. Na Europa, o seu primeiro uso ocorreu na Suécia em 1999, mas só se alastrou como NPS de 2004 a 2008, ano em que o controlo sobre a substância foi introduzido na UE [2].

A mCPP supostamente mais difundida em algumas regiões do mundo que a BZP foi desenvolvida no fim dos anos 70 [2]. Em setembro de 2004, a nova substância *ectasy-like*, foi detetada nas ruas da Suécia e Holanda pelo *Drug Information and Monitoring System* (DIMS). A mCPP foi detetada em 26 estados membros da UE. Foi estimado que em 2006, aproximadamente 823.000 comprimidos de mCPP foram apreendidas na UE [20].

As piperazinas encontram-se no mercado, maioritariamente na Internet, vendidas como comprimidos de *ectasy* ou sob os nomes de “*Rapture*”, “*Frenzy*”, “*Bliss*”, “*Charge*”, “*Herbal ectasy*”, “*A2*”, “*Legal X*” e “*Legal E*”. Aparecem também como adulterante de MDMA e cocaína [20].

Nenhuma piperazina está sobre controlo internacional, embora algumas (TFMPP, mCPP) tenham sido revistas pelo *Expert Committee on Drug Dependence* da Organização Mundial de Saúde (WHO) em 2012 e vários países tenham introduzido medidas de controlo internas [2]. Em Portugal, a Lei n.º 13/2012, de 26 de março, procedeu à 19.ª alteração ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que define o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, com o aditamento à tabela II-A (anexo I) de substâncias proibidas da mefedrona e da tapentadol. Assim sendo, estas substâncias estão abrangidas por

esta nova legislação, pelo que quem produzir, anunciar ou publicitar, vender ou ceder, importar ou exportar qualquer substância psicoativa incorre na prática de uma contraordenação [3,4].

1.3.1. Estrutura química e propriedades físico-químicas

Quimicamente, os compostos piperazínicos são derivados da piperazina, uma molécula cíclica que contém dois átomos de azoto em posições opostas e quatro carbonos distribuídos entre os dois átomos de azoto [20]. As piperazinas podem ser divididas em duas classes, as benzilpiperazinas como a N-benzilpiperazina (BZP) e o seu análogo 1-(3,4-metilenodioxibenzil)-piperazina (MDBP), e as fenilpiperazinas como a 1-(3-clorofenil)-piperazina (mCPP), a 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina (TFMPP) e a 1-(4-metoxifenil)-piperazina (MeOPP) (Figuras 9 e 10). Nas 1-fenilpiperazinas o átomo de azoto está ligado a um grupo fenilo, enquanto nas 1-benzilpiperazinas está ligado a um grupo benzilo. Um grupo metilo separa o anel aromático do grupo heterocíclico [20]. Na Tabela 2 encontram-se resumidas as principais características físico-químicas destes compostos.

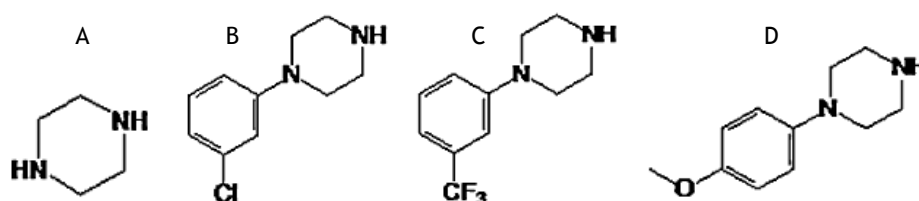


Figura 9 - Estruturas químicas do anel piperazínico (A), da mCPP (B), da TFMPP (C) e da MeOPP (D) [20].

Piperazinas	Y	R1	R2	R3
1-benzilpiperazina (BZP)	CH ₂	H	H	H
1-(3,4-metilenodioxibenzil)piperazina (MDBP)	CH ₂	H	OCH ₂ O	
1-(4-metoxifenil)piperazina (MeOPP)	—	H	H	OCH ₃
1-(3-clorofenil)piperazina (mCPP)	—	H	Cl	H
1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (TFMPP)	—	H	CF ₃	H

Figura 10 - Grupos de substituintes na estrutura química das piperazinas [21].

Tabela 2 - Propriedades físico-químicas das piperazinas [22,23,24,25].

Composto	mCPP	TFMPP	MeOPP
Fórmula	C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂	C ₁₁ H ₁₃ F ₃ N ₂	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O
CAS number	6640-24-0	15532-75-9	38212-30-5
Massa Molecular (g/mol)	196,68	230,23	192,26
Ponto de Fusão (°C)	-	65 - 71	42-47
Ponto de Ebulição (°C)	-	100 - 102	-
Densidade (g/mL)	-	1,226	-

1.3.2. Vias de administração

1.3.2.1. mCPP

A mCPP é obtida normalmente em forma de pó, comprimido ou cápsula, logo a principal via de administração é a via oral. No entanto, o pó pode ser “snifado” ou injetado intravenosamente (raro). As doses de mCPP são normalmente entre 10-200 mg [25].

Os nomes de rua para os comprimidos de mCPP incluem “*Rolls Royce*”, “*Harlequin*”, “*Smarties*”, “*Rainbow*” e “*X4*”. A quantidade de mCPP é de cerca de 22-80 mg. Estes comprimidos podem conter cocaína, MDMA e o contaminante *p*-clorofenilpiperazina [26].

1.3.2.2. TFMPP

Como a TFMPP obtida em forma de pó, comprimido ou cápsula, a principal via de administração é a via oral. No entanto, não se exclui a possibilidade do pó ser “snifado” ou fumado. O uso intravenoso é também uma hipótese, mas a prática é rara. A dose normal de TFMPP entre consumidores parece ser entre 50-200 mg [23].

1.3.2.3. MeOPP

A MeOPP é obtida em forma de pó, comprimido ou cápsula, logo a principal via de administração é a via oral. No entanto, não se exclui a possibilidade do pó ser “snifado” ou fumado. O uso intravenoso é também uma hipótese, mas a prática é rara. O relato de consumidores indica que as doses para a MeOPP são normalmente entre 50-500 mg, que é um pouco maior que para as restantes piperazinas [24].

Num teste de aquisição de MeOPP de um *website* do RU, dois produtos continham MeOPP, com dois tipos de cápsulas diferentes, uma branca/rosa e outra branca/violeta, pesando 517 mg e 648 mg, respetivamente, ambas com dimensões de 21,5 mm x 7,5 mm x 7,1 mm [24].

1.3.3. Farmacocinética

1.3.3.1. mCPP

A mCPP é um metabolito dos fármacos antidepressivos trazodona, nefazodona, enziprazole, etoperidona e mepiprazole. O maior metabolito da mCPP encontrado é a *p*-hidroxi-1-(3-clorofenil)-piperazina (*p*-OH-mCPP), em que a hidroxilação da mCPP é mediada via CYP2D6 [22].

Devido ao envolvimento do citocromo P450 no metabolismo da mCPP e dos seus precursores, a coadministração de precursores, polimorfismos genéticos e indutores ou inibidores destas enzimas podem afetar o metabolismo e concentração plasmática da mCPP e do seu metabolito. A coadministração de fluoxetina produz um aumento de 4 vezes nas concentrações plasmáticas de mCPP [25].

A biodisponibilidade da mCPP varia de 12-84% com $t_{1/2}$ variando entre 2,4-6,8 horas após infusão intravenosa e de 2,6-6,1 horas após administração oral [25].

As concentrações máximas de mCPP variam 2,3 vezes após infusão intravenosa e 8 vezes após administração oral [25].

A grande variabilidade interindividual na sua cinética não pode ser totalmente explicada pela variação da enzima metabolizadora da mCPP, a CYP2D6 [25].

Num estudo de *Gijssman et al.* em 2008, 8 mulheres e 6 homens voluntários saudáveis foram incluídos num *design* randomizado, duplo-cego e cruzado, de dose única intravenosa (0,1 mg/kg), oral (0,5 mg/kg) e tratamento placebo com acompanhamento de 24 horas. A mCPP mostrou uma grande variabilidade na clearance (11-92 mL/h) e biodisponibilidade (14-108%) [25,27].

Noutro estudo realizado por *Feuchtl et al.* em 2004, os parâmetros farmacocinéticos da mCPP em 12 homens saudáveis que receberam 0,08 mg/kg de forma intravenosa ou 0,4 mg/kg de forma oral, estão descritos na tabela 3 [22,28].

Tabela 3- Parâmetros farmacocinéticos da mCPP [22].

Parâmetros	Infusão IV média ± DP	Oral média ± DP
AUC (ng.h/mL)	217 ± 88	454 ± 411
Volume Distribuição (L/kg)	2,65 ± 0,7	2,65 ± 0,9
C _{máx} (ng/mL)	31,4 ± 8,5	53,0 ± 35,0
t _{1/2} (h)	4,7 ± 1,6	4,2 ± 1,3
t _{máx} (h)	-	2,19 ± 0,70
Biodisponibilidade		0,39 ± 0,3
Tempo médio absorção (h)		0,6 ± 0,37
t _{1/2} absorção (h)		0,41 ± 0,30

O metabolismo do mCPP encontra-se representado na Figura 11. O mCPP sofre um extenso metabolismo, no entanto, pequenas quantidades de mCPP inalterado podem ser detetadas na urina. O *p*-OH-mCPP é o maior metabolito. Além da hidroxilação aromática, existe degradação do heterocíclico do mCPP por dupla N-desalquilação a N-(3-clorofenil)-etilenodiamina ou a 3-cloroanilina. O metabolito hidróxi-3-cloroanilina é o único resultante da degradação da piperazina por intermédio da *p*-OH-mCPP. Os metabolitos da anilina são parcialmente N-acetilados. A glucoronidação e sulfatação são as reações de fase II. Dados toxicocinéticos em roedores sugerem baixa ligação proteínas plasmáticas (cerca de 30-40%), acumulação no cérebro e eliminação renal [19].

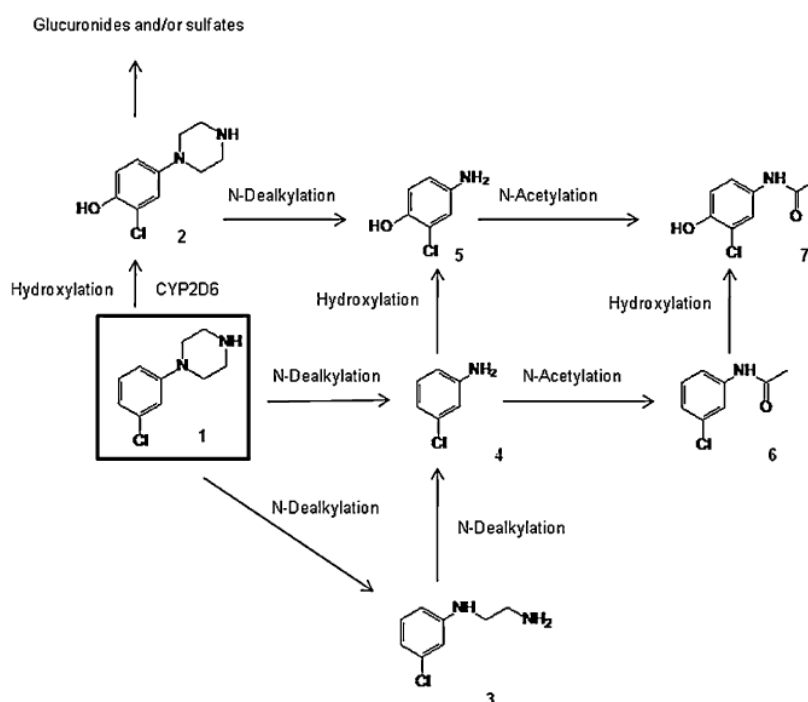


Figura 11 - Metabolismo da mCPP [19].

1.3.3.2. TFMPP

Estudos realizados em microsomas de fígado humano *in vitro* mostraram o envolvimento do citocromo P450 (CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4) no metabolismo da TFMPP. O maior metabolito da fase I é a *p*-hidróxi-1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina (*p*-OH-TFMPP) com a formação de um glucorónido ou sulfato na fase II [23]

As concentrações de TFMPP em plasma foram medidas em amostras de sangue de adultos saudáveis (n=6) durante 24 horas a seguir à administração de uma dose 60 mg: a $C_{máx}$ é de 24,10 µg/L ($\pm 1,8$ µg/L) após 90 minutos ($t_{máx}$) [23].

A TFMPP apresenta duas fases de disposição de $t_{1/2}$ de 2,04 horas ($\pm 0,19$ horas) e 5,95 horas ($\pm 1,63$ horas), respetivamente. A sua clearance aparente (Cl/F) foi 384 L/h [23].

A TFMPP é estreitamente relacionado estruturalmente com o mCPP, com o grupo cloro trocado pelo grupo trifluorometil [19].

A TFMPP é extensamente metabolizada e quase exclusivamente excretado na forma de metabolitos. A principal reação metabólica é a hidroxilação aromática para *p*-OH-TFMPP, seguida de glucoronidação ou sulfatação parcial. A degradação do heterocíclico por dupla N-desalquilação resulta na formação de N-(3-trifluorometilfenil)-etilenodiamina ou de 3-trifluorometilanilina. O metabolito hidroxilado, *p*-OH-TFMPP, conduz à formação de N-(hidroxi-3-trifluorometilfenil)-etilenodiamina ou a hidroxi-3-trifluorometilanilina. A N-acetilação parcial foi documentada para os derivados da anilina (Figura 12) [19,23].

Estudos *in vivo* usando ratos Wistar como metabolizadores fortes e ratos fêmea Dark-Agouti como metabolizadores fracos identificaram o CYP2D6 responsável por 80,9% da clearance total prevista para a hidroxilação do TFMPP. O CYP1A2 e o CYP3A4 foram responsáveis por 11,5% e 7,6%, respetivamente [19].

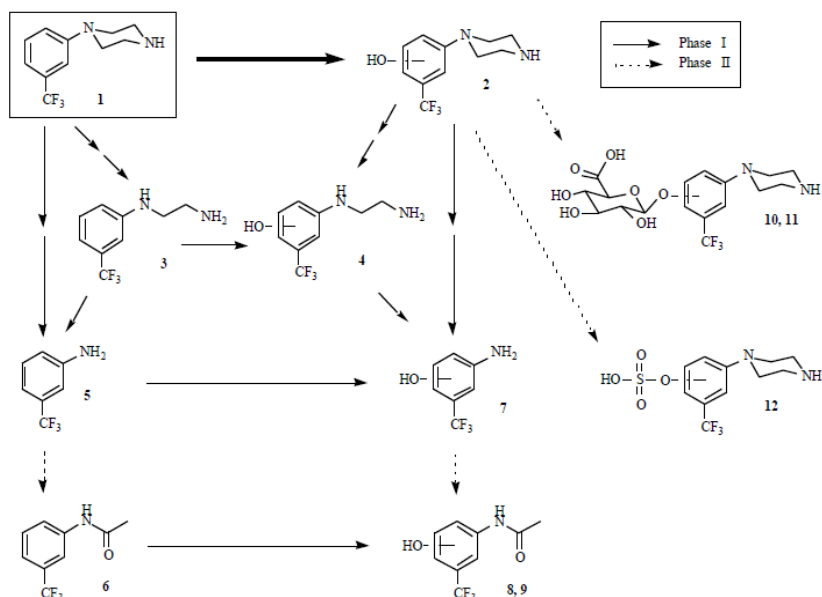


Figura 12 - Metabolismo da TFMPP [19].

1.3.3.3. MeOPP

Um estudo efectuado por *Stack et al.* em 2004 descreve o processo de O-desmetilação com cDNA expressando enzimas hepáticas citocromo P450 em frações microsomais de fígado humano e em microsomas hepáticos com genótipo de fraco metabolizador de CYP2D6. Verificou-se que a isoenzima CYP2D6 catalisa a O-desmetilação. Assim, descobriu-se que a O-desmetilação é significativamente mais baixa em microsomas hepáticos de fracos metabolizadores comparados com as frações microsomias normais, sugerindo o envolvimento da CYP2D6 como a enzima principalmente responsável pela O-desmetilação no MeOPP [24,29].

O metabolismo do MeOPP foi também estudado qualitativamente em ratos Wistar macho. Como as outras fenilpiperazinas, o MeOPP foi extensivamente metabolizado. A O-desmetilação do grupo metoxi (-OCH₃) é o maior passo metabólico. O metabolito hidroxifenilpiperazina (*p*-OH-MeOPP) formado foi seguidamente conjugado por glucoronidação ou sulfatação parcial. Os metabolitos 4-metoxianilina e N-(4-metoxifenil)-etilenodiamina foram formados pela desalquilação da MeOPP. A 4-hidroxianilina pode ser detetada como um metabolito de degradação da hidroxifenilpiperazina e pode ser parcialmente glucoronizada ou sulfatada, ou pode sofrer N-acetilação a N-acetil-4-hidroxianilina, que corresponde ao fármaco analgésico acetaminofeno (paracetamol) [19]. O processo metabólico deste composto encontra-se descrito na Figura 13.

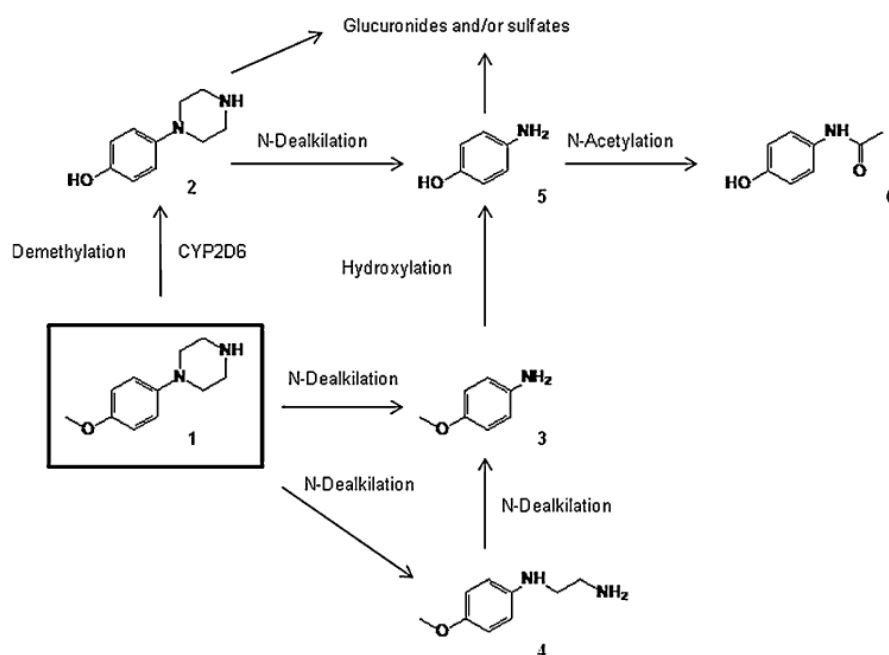


Figura 13 - Metabolismo da MeOPP [19].

1.3.4. Mecanismo de ação

As piperazinas atuam como estimulantes devido a efeitos dopaminérgicos, adrenérgicos e predominantemente serotoninérgicos produzidos no cérebro [2].

As fenilpiperazinas atuam diretamente (pós-sinápticamente) nos recetores de serotonina e, adicionalmente, indiretamente (pré-sinápticamente) pela libertação de serotonina via reversão do transportador de recaptção de serotonina (SERT). As fenilpiperazinas aparentam ter um efeito mínimo, se algum, nos transportadores de dopamina e noradrenalina. A falta de efeitos dopaminérgicos significa que a capacidade de provocar adição é provavelmente baixa [20].

1.3.4.1. mCPP

A mCPP afeta todos os sistemas monoamina mas particularmente as vias serotoninérgicas. A mCPP tem efeitos pré- e pós-sinápticos no sistema serotoninérgico [25]. A mCPP aparenta ter atividade antagonista e agonista nos recetores 5-HT₁ e 5-HT₂ com ligação adicional aos recetores 5-HT₃. Além disso, mostrou estimular o SERT libertando serotonina (5-HT) dos neurónios [18,25].

Nos outros sistemas neurotransmissores, a mCPP exhibe afinidade pelos adrenorecetores- α_2 e pequena afinidade pelos recetores dopaminérgicos D₁ e D₂ [25].

A inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina foi também demonstrada em estudos em ratos [25].

1.3.4.2. TFMPP

A TFMPP é um agonista não seletivo dos recetores de 5-HT - subtipos 5-HT₁ e 5-HT₂. Exibe também uma ação pré-sináptica *in vitro* e *in vivo* no SERT mediando a libertação de 5-HT dos neurónios, ação similar ao MDMA (3 vezes menos potente). Além disso, estudos em animais demonstraram que a TFMPP é um libertador seletivo do substrato do transportador de 5-HT e aumenta a concentração extracelular de 5-HT [23,31].

1.3.4.3. MeOPP

O mecanismo de ação da MeOPP está apenas descrito *in vitro* que relata que o composto inibe a recaptção de monoaminas e acelera a sua libertação [24].

1.3.5. Efeitos tóxicos

A informação sobre aspetos toxicológicos das piperazinas continua limitada, uma maior pesquisa é necessária para fornecer evidências dos efeitos a curto e a longo prazo na saúde associados ao uso destas substâncias [2].

O conhecimento atual provém de relatos de consumidores, estudos humanos limitados, estudos animais, estudos *in vitro* e observação clínica [2].

As características serotoninérgicas predominam na toxicidade associada com as fenilpiperazinas, com náuseas, enxaquecas e ataques de ansiedade como sintomas comuns; a síndrome serotoninérgica foi também reportada após tomas únicas [20].

1.3.5.1. mCPP

A mCPP produz efeitos estimulantes e alucinogénios semelhantes ao MDMA [25].

A administração oral e intravenosa de mCPP mostrou causar um aumento na temperatura corporal, pressão arterial e frequência cardíaca, ansiedade, euforia, náuseas, tonturas, dor de cabeça, suores, sono reduzido (sono REM e de ondas-lentas), sintomas depressivos e paranóia [22,25]. Um aumento na resposta comportamental (ansiedade, euforia) é menos pronunciado em indivíduos mais velhos (idade média: 62 anos) quando comparado com indivíduos mais novos (idade média: 32 anos) e é exacerbada se a mCPP é administrada à noite. Um aumento das concentrações de prolactina e cortisol foi demonstrado em numerosos estudos humanos e animais. A redução da ingestão de alimentos e de aumento de peso corporal foi observada em estudos em ratos.

Os efeitos são dose-dependente e são mais significativos após administração por via intravenosa [25].

1.3.5.2. TFMPP

A TFMPP provoca um aumento na disforia e na autoconfiança em homens. Existem poucos relatos de TFMPP consumida isoladamente, através dos quais os consumidores a descrevem como um estimulante suave com uma ligeira elevação de humor e algumas mudanças perceptuais. A maioria dos consumidores toma a TFMPP como tentativa de mimetizar os efeitos da MDMA, existindo muitos relatos que comparam os efeitos provocados pelas duas substâncias. Em geral, embora alguns efeitos entatogénicos tenham sido observados, não se comparam aos observados com MDMA. Nenhum consumidor mencionou efeitos crónicos [23].

Relatos de consumidores e informação de estudos indicam que a TFMPP aparenta produzir efeitos leves estimulantes e alucinogénicos, agitação, taquicardia e convulsões. Os efeitos adversos são mais prováveis de ocorrer quando a TFMPP é ingerida simultaneamente com outras substâncias (MDMA e compostos serotoninérgicos) [23].

1.3.5.3. MeOPP

Relatos de consumidores e informação de estudos indicam que a MeOPP aparenta produzir náuseas, efeitos leves estimulantes e efeitos alucinogénicos. Alguns relatos envolvem o consumo de MeOPP isoladamente, e outros mencionam o uso com outras substâncias de abuso [24].

1.3.6. Interações

Através de dados farmacológicos das piperazinas, é esperado que possa ocorrer interação com outras substâncias que afetem sistemas monoamina. Em particular, é provável que outros agentes libertadores de serotonina e inibidores da sua recaptação (MDMA, agentes antidepressivos e outras piperazinas) possam exacerbar os efeitos das piperazinas e vice-versa, podendo provocar síndrome serotoninérgica. [22,23,24]

Podem surgir problemas de toxicidade se trazodona ou nefazodona forem ingeridas concomitantemente com mCPP, já que esta é um dos seus metabolitos [22,23,24].

1.3.7. Casos clínicos

Casos de intoxicações não-fatais foram relatados por alguns consumidores num festival. Os consumidores queixaram-se de fogachos, sentimentos de sufocamento e dificuldades respiratórias. No mesmo festival, dois consumidores entraram em coma após o uso de mCPP com outras substâncias. Não há relatos de intoxicações fatais por mCPP [18, 25].

Seguidamente descrevem-se de forma breve alguns dos episódios descritos pelos consumidores deste tipo de substâncias [25].

1.3.7.1. mCPP

2006 - 120 mg de mCPP em forma de cápsula. Efeito observado após 45 minutos pós-dose. *"Uma grande euforia, não exatamente ao nível de, digamos, MDMA, mas marcadamente perto (...) Eu estava a sentir um poderoso realce das cores, mas não há imagens fractais como nos cogumelos ou fortes psicadélicos. A esta dose relativamente alta as comparações com MDMA tendem a ser abafadas pelos seus efeitos psicadélicos mais significativos (...) como uma dose baixa de LSD ou cogumelos mas com uma diferente pedra corporal (...) Estou habituado a tomar cerca de 30-50 mg de mCPP e a esta dose parecia mais psicadélico que apenas uma simples imitação do ecstasy"* [25].

2006 - 300 mg de mCPP de forma líquida. Efeito observado 1 hora pós-dose *"Senti um forte entorpecimento do rosto comum a este produto químico. As náuseas aparecem rapidamente devido à dose"*. Passada mais uma hora, o consumidor experimentou um humor elevado, muito eufórico mas concomitantemente ansioso [25].

1.3.7.2. TFMPP

2000 - 100 mg de TFMPP. Sentido de alerta após 25 minutos, com efeitos máximos entre a 1-2,5 horas após dose, depois desaparecendo. Muito “*sem emoção*” mas com efeitos “*trippy*” experimentados [23].

1.3.7.3. MeOPP

2006- 30 mg de mCPP + 50 mg de MeOPP. “*Após cerca de uma hora e meia, eu senti uma bonita euforia que não era diferente à do MDMA*”. Após letargia ocasional, o utilizador tomou mCPP (30 mg) com MeOPP (50 mg) e relatou efeitos semelhantes à MDMA mas sem renger as mandíbulas, sem náuseas e as pupilas ficaram normais. Uma outra dose de 15 mg de mCPP e MeOPP produziu uma sensação extrema de ardor mas “*bateu muito rápido e aumentou os efeitos, a maioria das componentes visuais*” [24,25].

2003- 500 mg de MeOPP em forma de pó. “*Após 20 minutos ou isso, eu comecei a sentir náuseas, não muito más comparadas com as náuseas de outras drogas, mas mesmo assim desconfortável. Após 15 minutos de náuseas isso começou a desaparecer e eu comecei a sentir-me um pouco mais acordado e as coisas pareciam mais agradáveis, assim como em velocidade, mas não tão intenso, também senti alguns tremores frios e alguns sons muito agradáveis e especiais*” [24].

1.3.8. Comercialização

Um relatório de um questionário da WHO para revisão de substâncias psicoativas diz que apenas o Iraque autorizou a mCPP como um medicamento ou produto veterinário dos 60 países que responderam. Embora o mCPP não tenha sido sujeito a autorização de introdução no mercado, o Iraque indica que a dose dos comprimidos é de 150 mg e das cápsulas é de 50 mg e 100 mg. A sua indicação é como antidepressivo [25].

1.4. Microextração em Seringa Empacotada (MEPS)

A MEPS foi inventada e desenvolvida pela AstraZeneca em Sodertälje, Suécia, sendo introduzida na área de preparação de amostras por Abdel-Rehim [31,32].

A técnica é usada para extrair uma ampla gama de analitos em diferentes amostras (biológicas, ambientais, alimentares e residuais) mas é principalmente usada para a extração de drogas e seus metabolitos em matrizes como plasma, sangue e urina [32].

A MEPS é uma forma miniaturizada da extração em fase sólida (SPE) e é uma alternativa lógica à SPE para lidar com fluídos biológicos porque permite trabalhar com pequenos volumes reduzindo o tamanho de amostra requerida. A MEPS trabalha com volumes de amostra tão pequenos como 10 µL até um máximo de 250 µL [31].

A coluna pode ser utilizada várias vezes, mais de 100 vezes em amostras de plasma ou urina e mais de 400 vezes em amostras de água, contrariamente a uma coluna SPE convencional que apenas pode ser utilizada uma vez [33].

Em relação à microextração em fase sólida (SPME), a MEPS é mais robusta. Em SPME, a coluna é mais sensível à natureza da matriz da amostra, enquanto a MEPS a coluna pode ser usada em matrizes complexas sem problemas [33].

A grande diferença da MEPS em relação à SPE é que na MEPS as colunas estão integradas numa seringa que permite manipulações de baixos volumes de amostra quer manualmente quer combinação com os equipamentos do laboratório. A MEPS pode combinar os passos de processamento da amostra, extração e injeção numa forma completamente automatizada como um aparelho *on-line/at-line sampling/injecting* associado à cromatografia gasosa (GC) ou cromatografia líquida (LC) [31].

A MEPS usa os mesmos adsorventes que as colunas convencionais de SPE e por isso é adequada para a utilização na maioria dos métodos existentes reduzindo os volumes de reagente e de amostra [31].

O aparelho da MEPS consiste em duas partes, uma seringa e um dispositivo cilíndrico (BIN - *Barrel Insert and Needle Assembly*) que contém a fase estacionária. Aproximadamente 2 mg de adsorvente é empacotado na seringa ou entre o BIN e a agulha como um cartucho (Figura 14) [32].

Em comparação com os métodos de extração em fase sólida (SPE) e de extração em fase líquida (LLE), a técnica é mais simples, mais rápida, consome menos solventes e permite obter sensibilidade comparável [31].

Este método é promissor por várias razões: é de fácil utilização, pode ser totalmente automatizado, é rápido e o custo de análise é mínimo comparado com outras extrações de fase sólida [33].

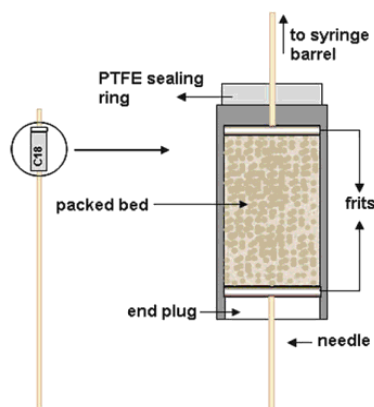


Figura 14 - Representação esquemática da coluna de extração [32].

1.4.1. Mecanismo de extração

O modo de separação mais utilizado na MEPS é a fase reversa, em que a fase estacionária utilizada é apolar, isto é, as partículas adsorventes são hidrofóbicas, como por exemplo, a sílica ligada a grupos etilsilano (C_2), octadecilsilano (C_{18}) e octilsilano (C_8). As interações hidrofóbicas que se estabelecem entre os analitos, com características apolares e a fase estacionária ocorrem por intermédio de forças de dispersão ou de *Van der Waals*. Os solventes de eluição são, em regra, apolares, podendo também ser utilizados solventes polares como metanol ou acetonitrilo [34].

A MEPS de troca iónica contém partículas sólidas no adsorvente com grupos funcionais de troca aniónica ou catiónica responsáveis pelas interações eletrostáticas que ocorrem entre um grupo funcional de carga oposta, entre os compostos iónicos, ou suscetíveis de sofrerem ionização, e o adsorvente [35].

1.4.2. Acondicionamento dos adsorventes

No processo de extração, o material adsorvente deve ser previamente acondicionado, uma vez que, quando seco, o adsorvente com uma fase C_{18} ligada está orientado de maneira completamente aleatória para a superfície [36].

Um bom acondicionamento acontece quando o adsorvente fica completamente exposto, permitindo a interação máxima entre o soluto e a fase orgânica ligada, acondicionamento este que pode ser conseguido ao utilizar solventes como o metanol e outros menos polares, como o acetonitrilo ou isopropanol (Figura 15) [36].

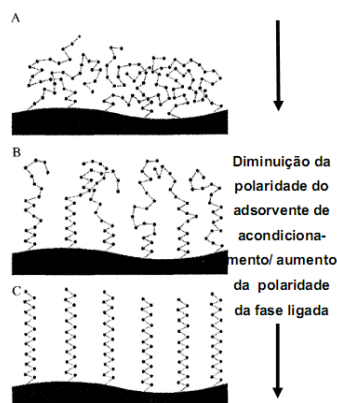


Figura 15 - Três modelos de uma fase C_{18} ligada à sílica: (A) sem acondicionamento, (B) parcialmente acondicionada, (C) completamente acondicionada [36].

1.4.3. Fase estacionárias

As fases estacionárias disponíveis comercialmente incluem adsorventes baseados em sílica [SIL, C_2 , C_8 , C_{18} , M_1 ()], carbono, copolímeros de polistireno-divinilbenzeno, polímeros impressos molecularmente (MIPs) e material de acesso restrito (RAM) [31,37].

A retenção do analito na superfície do adsorvente será tanto mais significativa quanto maior for a área superficial da fase estacionária, exigindo uma estrutura porosa, apresentando-se a sílica como um adsorvente muito útil devido à sua estrutura porosa e rígida e área superficial elevada. A coluna M_1 , que foi utilizada neste trabalho, tem uma fase estacionária simultaneamente apolar (80% de C_8) e de troca catiónica forte (20% de SCX) baseada em sílica modificada com ácido sulfônico. Assim, a retenção ocorre por forças apolares (*Van der Waals*) e interações electroestáticas [38].

1.4.4. Etapas do método de extração

As etapas da MEPS iniciam-se após diluição da amostra para reduzir a sua viscosidade particularmente útil para amostras biológicas como sangue e plasma, prevenir coagulação e entupimento da coluna de MEPS e conseguir uma baixa pressão ao aspirar a amostra pela seringa. A diluição pode ser efetuada com água pura ou ácido fórmico a 0,1% em água (diluição 1:25 em sangue e 1:5 em plasma). A remoção de macropartículas desnecessárias pode ser feita por centrifugação [31].

O primeiro passo é o acondicionamento da coluna de MEPS, onde esta é ativada com um solvente orgânico como o metanol, facilitando a retenção do analito [37].

O segundo passo consiste na aspiração da amostra. A recuperação da extração pode ser aumentada aumentando o número de ciclos de aspiração (1-10 vezes aspirar/ejetar). A

velocidade de aspiração da amostra através do adsorvente pode ir desde 10 a 20 $\mu\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$ de forma a obter uma melhor interação entre o analito e o adsorvente [31].

O terceiro passo consiste na lavagem do adsorvente com pequenos volumes (50-100 μL) de água juntamente com 5-10% de um solvente orgânico (metanol, isopropanol ou acetonitrilo) para eluir componentes da matriz não desejados e manter os analitos imobilizados no adsorvente. No caso de um adsorvente de troca iônica, para bases deve-se ter um solvente de lavagem ligeiramente ácido e vice-versa [31].

O quarto passo é a eluição e deve ter como solvente um solvente orgânico como metanol, isopropanol ou acetonitrilo, puros ou misturados com soluções ácidas ou básicas. Deve ser capaz de deslocar os analitos do adsorvente num pequeno volume (20-50 μL) e deverá ser volátil e miscível com o solvente da amostra e o solvente da GC ou LC [31].

O último e quinto passo é a re-lavagem e tem como objetivos diminuir ou eliminar o efeito *carryover* e a reutilização do adsorvente da coluna de MEPS. Esta lavagem pode ser efetuada com água pura e metanol [31]. Na Figura 10 encontram-se descritas de forma resumida as etapas do processo de extração.

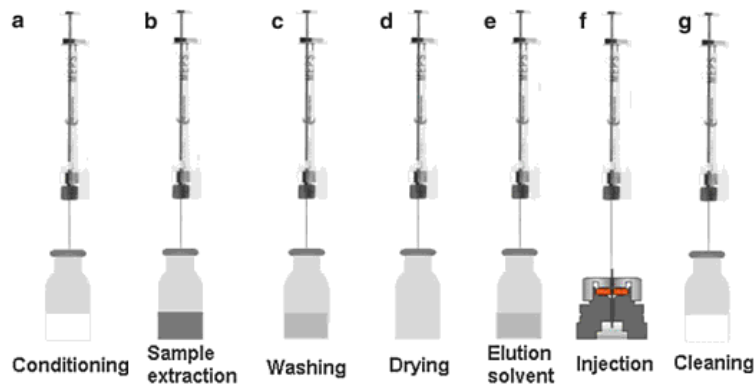


Figura 16 - Etapas de extração da MEPS [32].

1.5. Cromatografia Gasosa- Espectrometria de Massa em Tandem (GC-MS/MS)

Como um “bom casamento” a GC e a espectrometria de massa (MS) trazem algo de novo com a sua união. A GC pode separar compostos voláteis e semivoláteis com boa resolução mas não os consegue identificar. A MS pode dar informação detalhada estrutural dos compostos de tal forma que podem ser exatamente identificados, mas não consegue separá-los. Assim, não é surpreendente que a combinação das duas técnicas tenha sido sugerida imediatamente após o desenvolvimento da GC nos anos 50 [39].

A GC-MS/MS é a ferramenta mais importante para identificação e quantificação de compostos orgânicos voláteis e semivoláteis em misturas complexas. É muito útil para a determinação de pesos moleculares e a composição elementar de compostos orgânicos desconhecidos em misturas complexas [39].

A cromatografia gasosa - espectrometria de massa (GC-MS) é amplamente utilizada para a quantificação de drogas e seus metabolitos em sangue e urina. Pode ser usada para a identificação de compostos orgânicos desconhecidos por correspondência do espectro obtido com um espectro de referência ou por uma interpretação espectral *à priori* [39].

Para a análise dos compostos por GC-MS, os compostos orgânicos devem estar em solução aquando da sua injeção e o solvente deve ser volátil e orgânico (metanol, acetato de etilo, diclorometano) [39].

A preparação de amostras pode variar desde a simples diluição num solvente até processos extensos de limpeza usando vários tipos de extração [39].

Em adição ao tempo de preparação, a análise instrumental tem a duração da corrida cromatográfica, normalmente entre 20 a 100 minutos, sendo um método no geral bastante rápido.

Este método tem no entanto, algumas limitações. Apenas compostos com pressões de vapor de cerca de 10^{-10} torr podem ser analisados. Muitos compostos com pressões mais baixas apenas podem ser analisados se forem derivatizados [39].

A ionização molecular é comumente usada para dar origem a iões dos compostos separados por GC. A separação dos iões em MS pode ser feita através de analisadores quadrupolo, *ion trap* ou *time-of-flight*, com rápido tempo de resposta e custos relativamente baixos [39].

A GC-MS é usada tanto para quantificação (análise quantitativa) como identificação (análise qualitativa) de compostos individuais em misturas complexas. A análise qualitativa é realizada através da análise dos picos do cromatograma e os seus respetivos espectros de massa, enquanto a análise quantitativa, medição da concentração de um ou mais analitos na amostra, é realizada através das áreas dos picos do cromatograma em *multiple reaction monitoring* (MRM) (medição do sinal dos iões quantificadores) [39].

A maioria dos procedimentos analíticos envolve a utilização do espectrómetro de massa em quadrupolo operando em modo SIM (*selected ion monitoring*) [40]. Esta técnica oferece uma análise robusta, confiável e simples a um custo relativamente baixo, no entanto, sofre de limitações em termos de seletividade e sensibilidade, principalmente por causa dos interferentes em matrizes complexas para analisar compostos orgânicos em reduzidas concentrações, mesmo quando se realizam procedimentos de extração dos analitos [40,41]. Instrumentação de alta resolução oferece melhor sensibilidade, menor interferência e melhor precisão mas a um custo mais elevado [41]. Uma abordagem para eliminar esses problemas é o uso de GC acoplada à espectrometria de massa em tandem (MS/MS) usando espectrómetros de massa com triplo quadrupolo (QqQ). Em geral, esta abordagem permite não só minimizar os interferentes da matriz e ao mesmo tempo, devido à possibilidade de selecionar iões precursores e iões produto, torna possível identificar e quantificar concentrações de contaminantes vestigiais melhorando a sensibilidade e especificidade, especialmente para fins forenses [40,41].

1.6. Derivatização

A derivatização na análise por cromatografia gasosa (GC) pode ser definida como um procedimento técnico que modifica a funcionalidade de um analito a fim de melhorar as separações cromatográficas. O analito modificado será o produto, conhecido por derivatizado que tem uma estrutura similar ou intimamente relacionada, mas não igual ao composto químico original não modificado [42].

A derivatização irá modificar produtos altamente polares para que possam ser eluídos a temperaturas razoáveis sem decomposição térmica ou rearranjo molecular [42].

Para a análise em GC, compostos que tenham grupos funcionais com hidrogénios ativos como -SH, -OH, -NH e -COOH representam uma grande preocupação por causa da sua tendência para formar ligações de hidrogénio intermoleculares, que afetam inerentemente a volatilidade dos compostos, a tendência para interagir com os materiais da coluna e a estabilidade térmica [42].

A substituição do hidrogénio em grupos (-OH, -SH, -NH) pode ser feita através de reações de derivatização como sililação, alquilação, acilação e condensação [43].

Visto que a GC é utilizada para separar compostos orgânicos voláteis, modificações no grupo funcional da molécula através de derivatização permite a análise de compostos que de outra maneira não seriam facilmente monitorizados por GC. O processo de derivatização reduz a adsorção do analito no sistema cromatográfico, aumenta a resposta no detetor e promove a separação dos picos simetricamente [42].

A eficiência traduz-se na habilidade do composto de interesse para produzir boa resolução e simetria dos picos para uma fácil identificação e exequibilidade em análise por GC. As interações entre eles próprios ou entre os compostos e a coluna cromatográfica podem reduzir a eficiência de separação de muitos compostos e misturas. A derivatização das

moléculas do analito pode reduzir essas interações que interferem com a análise. Os problemas de coeluição ou fraca resolução do analito em associação com outros componentes da amostra durante a separação em GC também podem ser resolvidos [42].

A detetabilidade traduz-se no sinal que advém da interação entre o analito e o detetor. O seu aumento pode ser alcançado quer por aumentar o volume do composto ou introduzindo no analito, átomos ou grupos funcionais que interajam fortemente com o detetor e melhorem o sinal de identificação [42].

Os seguintes objetivos podem ser conseguidos através de derivatização:

- ✓ Melhoria da resolução e redução de cadeia de compostos polares que possa conter grupos -OH, -COOH, =NH, -NH₂, -SH;
- ✓ Análise de compostos relativamente não voláteis;
- ✓ Redução da volatilidade de compostos antes da análise por GC;
- ✓ Melhoria da eficiência analítica e aumento da detetabilidade;
- ✓ Estabilização dos compostos para análise por GC [44].

Um reagente de derivatização adequado para análise por GC deve produzir mais de 95% de produto derivatizado, não deve causar rearranjos ou alterações estruturais durante a reação de derivatização, não deve contribuir para a perda de amostra durante a reação e deve produzir um derivatizado que não interaja com a coluna e seja estável ao longo do tempo [42].

Em relação aos compostos em estudo que têm grupos amino, a GC tem sido amplamente usada por causa das suas vantagens como simplicidade, grande poder de resolução, alta sensibilidade, rápido tempo de análise e baixo custo. No entanto, a análise GC de amins de baixo peso molecular tem normalmente alguns problemas inerentes relacionados com a sua solubilidade em água e grande volatilidade. Assim, estas amins são difíceis de detetar cromatograficamente devido à sua polaridade. Além disso, as amins tendem a adsorver e decompor-se nas colunas, originando picos muito largos, efeito *carryover* e baixa sensibilidade de deteção. A tendência de adsorção em sistemas analíticos (coluna GC) é da seguinte ordem: amins primárias > amins secundárias > amins terciárias. A derivatização é empregue com vista a reduzir a polaridade dos grupos amino e melhorar a sua volatilidade, seletividade, sensibilidade e separação [44].

2. Análise de piperazinas e ketamina em amostras biológicas

A ketamina e as piperazinas podem ser analisadas por diversas técnicas cromatográficas, tais como LC e GC, acopladas a diferentes detetores. Na Tabela 4, reúnem-se os vários métodos que têm sido publicados para a determinação destes compostos em amostras biológicas.

Esta pesquisa foi efetuada na base de dados da *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health* (PubMed) utilizando as palavras-chave: *ketamine, piperazine, chromatography*; centrado-se nos analitos em estudo neste trabalho e em artigos publicados entre 1996 e 2013.

Tabela 4 - Revisão das metodologias analíticas que visam a determinação de ketamina e piperazinas em amostras biológicas.

Referência	Analito	Amostra (Volume)	Técnica de Derivatização	Técnica de extração	Método analítico	LOD/LLOQ (ng/mL)	Recuperação (%)
Castro <i>et al.</i> (2012) [45]	K	Sangue (1 mL)	-	SPE	GC-MS	274/830	81
Cheng <i>et al.</i> (2007) [46]	K	Urina (3 mL)	-	SPE	GC-MS	10/15	69
Kim <i>et al.</i> (2006) [47]	K	Urina (3 mL)	-	SPE	GC-MS	25/50	70,1
Svensson <i>et al.</i> (1996) [48]	K	Plasma (1 mL)	-	SPE	HPLC-UV	-	81
Wang <i>et al.</i> (2005) [49]	K	Urina (1 mL)	-	SPE	LC-MS/MS	-	90
Wada <i>et al.</i> (2011) [50]	TFMPP	Plasma (20 µL)	-	SPE	HPLC-FLD	4,6/15,2	49,8
Antia <i>et al.</i> (2010) [51]	TFMPP	Plasma (100 µL) Urina (500 µL)	-	-	LC-MS	-/10	89
Barroso <i>et al.</i> (2010) [52]	TFMPP mCPP MeOPP	Cabelo (20 mg)	MSTFA-TMCS 5%	SPE	GC-MS	-/0,05	96,5 (TFMPP) 97,2 (mCPP) 97,5 (MeOPP)
Tsutsumi <i>et al.</i> (2005) [53]	TFMPP	Urina (100 µL)	TFA	SPE	LC-MS	5/10	99
Dickson <i>et al.</i> (2012) [54]	TFMPP mCPP	Urina (2 mL)	PFPA	LLE	GC-MS	-/25000	-
Moreno <i>et al.</i> (2012) [55]	TFMPP mCPP MeOPP	Urina (100 µL)	-	MEPS	HPLC-DAD	100 (TFMPP), 50 (MeOPP,mCPP) /100	74,0-83,7 (MeOPP); 95,1-99,6 (mCPP); 100,1-100,5 (TFMPP)

K (Ketamina); TFMPP (1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina); mCPP (1-(3-clorofenil)-piperazina); MeOPP (1-(4-metoxifenil)-piperazina); MEPS (Microextração em Seringa Empacotada); LLE (Extração Líquido-Líquido); SPE (Extração em Fase Sólida); GC-MS (Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa); LC-MS (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa); HPLC-DAD (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Detector *Diode-Array*); HPLC-FLD (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Detector Fluorescência); LC-MS/MS (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa em Tandem); MSTFA-TMCS (N-metil-N-trifluoroacetamida + Trimetilclorosilano); TFA (Anidrido Trifluoroacético); PFPA (Anidrido Ácido Pentafluoropropiónico).

3. Justificação do tema e objetivos

Com este trabalho pretendeu-se efetuar a quantificação da ketamina e piperazinas (TFMPP, mCPP e MeOPP) em amostras de plasma através de um método recente e inovador de derivatização com recurso, à análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa em tandem (GC-MS/MS). Foi utilizada a microextração em seringa empacotada (MEPS) como técnica de extração.

Desta forma, os objetivos do trabalho são:

1. Desenvolver uma metodologia analítica de fácil utilização, rápida e sensível que permitisse a deteção de ketamina e piperazinas em amostras de plasma.
2. Otimizar uma técnica de microextração em seringa empacotada (MEPS) para a preparação de amostras de ketamina e piperazinas em amostras de plasma.
3. Validar a metodologia segundo normas internacionalmente aceites para a validação de métodos bioanalíticos da *Food and Drug Administration* e da *International Conference on Harmonization*.

Atualmente, com a emergência constante de NPS como as piperazinas e a ketamina e a sua fácil acessibilidade, torna-se cada vez mais necessário o desenvolvimento de novos métodos analíticos para a sua deteção e quantificação. Muitas vezes, compostos piperazínicos provocam intoxicações ou mesmo morte, aquando do aparecimento destas situações a nível hospitalar existe uma enorme falta de confirmação laboratorial.

Este projeto baseou-se nessa necessidade e procurou preencher essa lacuna, através de um método analítico com alta sensibilidade, precisão e robustez como a GC-MS/MS, com a adição de um método inovador de derivatização e um método de extração fácil, rápido e eficaz, a MEPS.

4. Parte experimental

4.1. Material e métodos

4.1.1. Analitos, Padrões e Reagentes

Os padrões de referência utilizados para desenvolver o método foram a 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina (TFMPP) e a 1-(3-clorofenil)-piperazina (mCPP) adquiridas à Lipomed (Arlesheim, Suíça); a 1-(4-metoxifenil)-piperazina (MeOPP) adquirida à Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemanha) e a ketamina adquirida à LGC Promochem (Barcelona, Espanha). Os padrões internos usados foram a 1-(2-clorofenil)piperazina (oCPP) adquirida à Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemanha) e a ketamina-D₄ adquirida à LGC Promochem (Barcelona, Espanha).

Os reagentes necessários para a elaboração deste trabalho foram o metanol, acetato de etilo e acetonitrilo, todos eles de grau HPLC, adquiridos à Fisher Chemicals (Loughborough, Reino Unido); o ácido clorídrico (37%; grau *pro-analysis*) e o ácido acético glacial (grau HPLC) adquiridos à VWR (Lisboa, Portugal); o nitrito de sódio (97%) adquirido à Acros Organics (Geel, Bélgica); o hidróxido de amónio adquirido à J.T. Baker (Deventer, Holanda); e o hidrogenofosfato dipotássico adquirido à CAEM-LAB (Zedelgen, Bélgica).

4.1.2. Materiais

Os materiais utilizados no projeto foram:

- ✓ Sistema de purificação de água Mili-Q Advantage A10® system da Millipore (Lisboa, Portugal);
- ✓ Balança analítica Kern PLJ 510-3M (Balingen, Alemanha)
- ✓ Vortex Mixer da Labnet International - modelo 230V;
- ✓ Câmara frigorífica da Dagard - refrigeração a 4 °C;
- ✓ Micropipetas automáticas de 20 µL, 200 µL e 1000 µL;
- ✓ Centrífuga Heraeus Multifuge IS-R- Thermo Electron Corporation, (Osterode, Alemanha);
- ✓ Seringa de MEPS (100-250 µL) da SGE - Analytical Science - Austrália, adquiridas à ILC (Porto, Portugal).

4.1.3. Soluções

As soluções padrão *stock*, individuais das substâncias em estudo (piperazinas e padrão interno), foram preparadas em metanol na concentração de 1 mg/mL. Para tal, pesaram-se 10 mg de cada composto e diluíram-se em metanol, num balão volumétrico de 10 mL de capacidade. No caso da ketamina e do análogo deuterado, aquando da sua aquisição, estes já se encontravam em soluções metanólicas à concentração de 1 mg/mL e 100 µg/mL, respetivamente.

Foram elaboradas soluções de trabalho a concentrações de 100 µg/mL, 10 µg/mL, 1 µg/mL, 100 ng/mL e 10 ng/mL. Todas estas soluções foram armazenadas a 4 °C e ao abrigo da luz.

Nitrito de sódio (NaNO_2) à saturação (10 mL): A solução de NaNO_2 à saturação foi preparada pipetando 10 mL de água para um copo de precipitação. De seguida, pesou-se 8,2 g de NaNO_2 (solubilidade em água 820 g/L a 20 °C) num vidro de relógio e foi-se adicionando lentamente à água Milli-Q, sob agitação com uma vareta. No fim, transferiu-se a solução para um tubo de ensaio.

Ácido Clorídrico (HCl) 1 M (10 mL): Foi calculado o volume necessário de HCl (37%) para um volume final de 10 mL. Depois, pipetou-se cerca de 9,16 mL de água Milli-Q para um tubo de ensaio e adicionou-se cerca 0,84 mL de HCl.

Tampão hidrogenofosfato (K_2HPO_4) 0,1 M (100 mL): Para preparar um volume final de 100 mL foram pesados 1,78 g de K_2HPO_4 e dissolvidos em água Milli-Q que foi adicionada até perfazer o volume final de 100 mL. A solução foi armazenada a 4 °C até a sua utilização.

Ácido acético (CH_3COOH) 1% (100 mL): Pipetou-se 1 mL de ácido acético glacial para um balão volumétrico de 100 mL de capacidade contendo 50 mL de água Milli-Q. Adicionou-se água até completar o volume e homogeneizou-se por inversão.

Hidróxido de amónio (NH_4OH) 5% (100 mL): Pipetou-se 5 mL de NH_4OH para um balão volumétrico de 100 mL de capacidade contendo 50 mL de metanol. Para obter o volume final de 100 mL adicionou-se metanol até aferir o balão e homogeneizou-se a solução por inversão.

Metanol 10% (100 mL): A um balão volumétrico de capacidade 100 mL, adicionou-se 10 mL de metanol e aferiu-se o volume com água Milli-Q. A solução foi homogeneizada por inversão.

4.2. Derivatização da amostra

Adicionou-se 200 μL de amostra de plasma a uma solução de 200 μL de NaNO_2 à saturação com 150 μL de HCl 1 M num tubo de ensaio, a frio. De seguida, agitou-se num vórtex durante 1 minuto e procedeu-se à extração dos analitos com recurso à MEPS.

4.3. Condições cromatográficas

A análise experimental realizou-se num sistema de cromatografia gasosa HP 7890A (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) equipado com um espectrómetro de massa de triplo quadropolo 7000B (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany), com um *autosampler* MPS2 e um injetor PTV (Gerstel, Mülheim an der Ruhr, Germany). Usa-se uma coluna capilar (30 m x 0,25 mm diâmetro) com fenilmetilsiloxano 5% (HP-5 MS), fornecida por J & W Scientific (Folsom, CA, USA).

A rampa de temperatura começou a 120°C durante 2 minutos, aumentando 10°C/min até 260°C. A temperatura final foi mantida constante durante 3 minutos. O tempo total de corrida cromatográfica foi de 19 minutos. A temperatura do injetor e do detetor foi de 250°C e de 280°C, respetivamente. A temperatura da fonte foi 230 °C. O fluxo de hélio foi 0,8 mL/min. O volume de injeção foi 2 µL em modo *splitless*. Na célula de colisão o fluxo de hélio foi 1,5 mL/min e o fluxo de azoto de 2,5 mL/min em modo de impacto eletrónico com uma corrente de 35 µA e uma energia de 70 eV.

Os dados foram obtidos no modo MRM (*multiple reaction monitoring*) com auxílio do programa de *software* MassHunter WorkStation Acquisition rev. B.02.01 (Agilent Technologies), que permite escolher as transições que melhor identificam e caracterizam cada um dos analitos.

4.4. Matriz biológica

A matriz utilizada no presente trabalho foi plasma humano proveniente do excedente de transfusões sanguíneas que se encontravam fora do prazo do Instituto Português do Sangue e Transplantação (Centro de Coimbra). Estas amostras foram armazenadas a -21°C até à sua utilização.

Relativamente à amostra real, esta foi obtida de doentes que se encontram internados ou em consulta externa no Departamento de Saúde Mental do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). As amostras foram armazenadas a -20°C até à sua análise.

4.5. Procedimento de extração final

À amostra previamente derivatizada foi diluída 1:10 com a adição de 2 mL de tampão fosfato 0,1 M.

Após o acondicionamento da coluna (M_1) com 250 µL de metanol (3 vezes) e 250 µL de água Milli-Q (3 vezes), procedeu-se à aspiração da amostra a uma velocidade de cerca de 10 µL.s⁻¹ (10 vezes). A lavagem foi realizada pela passagem através da coluna de 250 µL de ácido acético 1% e de 150 µL de metanol a 10%. Os analitos foram eluídos com 50 µL de uma solução de hidróxido de amónio a 5%.

Por fim o extrato obtido foi evaporado à secura sob corrente de azoto e adicionaram-se 100 µL acetato de etilo. Uma alíquota de 2 µL foi injetada no sistema cromatográfico anteriormente referido.

Por último, no fim de cada extração efetuou-se uma lavagem da fase estacionária com 250 µL de metanol (5 vezes) e 250 µL de água desionizada (5 vezes), evitando efeitos de *carryover* e acondicionando a coluna para a próxima extração.

5. Resultados e Discussão

5.1. Identificação dos analitos em estudo

O espectrômetro de massa foi utilizado em modo de varrimento (modo SCAN), num intervalo de razões m/z de 50 a 500, com *dwell time* de 235 μ s. Deste espectro de massa foi escolhido um íon precursor para cada analito que foi posteriormente fragmentado, originando os diferentes íões produto. Para finalizar a análise, os íões produto foram gerados a partir do íon precursor anteriormente selecionado usando entre 10 e 30 eV como energia de colisão.

As energias de colisão foram previamente otimizadas para cada composto em estudo de forma a aumentar a intensidade do sinal. Neste modo de operação, monitorização de múltiplas reações (*multiple reaction monitoring* ou MRM), é observado um aumento extraordinário em seletividade e sensibilidade do método, permitindo uma identificação inequívoca, já que um ou mais íões precursores são selecionados no primeiro analisador de massa para ser fragmentado através do segundo quadropolo e posteriormente para cada um destes íões precursores, os íões produto são escolhidos e irão para o próximo estágio de deteção. Nas análises em modo MRM, é importante definir a janela de análise utilizada, já que esta está associada à precisão do instrumento durante o isolamento do íon. Assim, os compostos em estudo foram identificados com base nos seus tempos de retenção e com recurso aos cromatogramas das transições em modo MRM. Os tempos de retenção, os cromatogramas e respetivas transições das piperazinas e da ketamina estão descritos na Tabela 5 e na Figura 17.

Os analitos em amostras biológicas são acompanhados de um padrão interno de concentração conhecida, de forma a reduzir os erros transversais a toda a manipulação das amostras até à sua injeção. O padrão interno deverá ter características físico-químicas semelhantes aos analitos demonstrando o mesmo tipo de comportamento.

Tabela 5 - Descrição dos tempos de retenção, íões precursor e produto, energia de colisão e *dwell time* dos analitos em estudo.

Analitos	Segmento (min)	Íon precursor (m/z)	Íões produto (m/z)	Tempo de retenção (min)	Energia de colisão (eV)	Dwell Time
Ketamina	13,6	235,5	179,0 125,0	14,87	10	32,9 137,4
Ketamina-D ₄	13,6	183,0	148,2	14,87	10	50,5
mCPP	13,6	195,8	154,2 169,2	14,23	10	121,5 33,8
TFMPP	11,2	187,4	172,1 145,1	11,89	30	56,1 38,4
MeOPP	16,45	160,6	118,1 142,2	16,92	20	91,2 157,3
oCPP	12,4	226,2	196,1	13,07	20	48,8

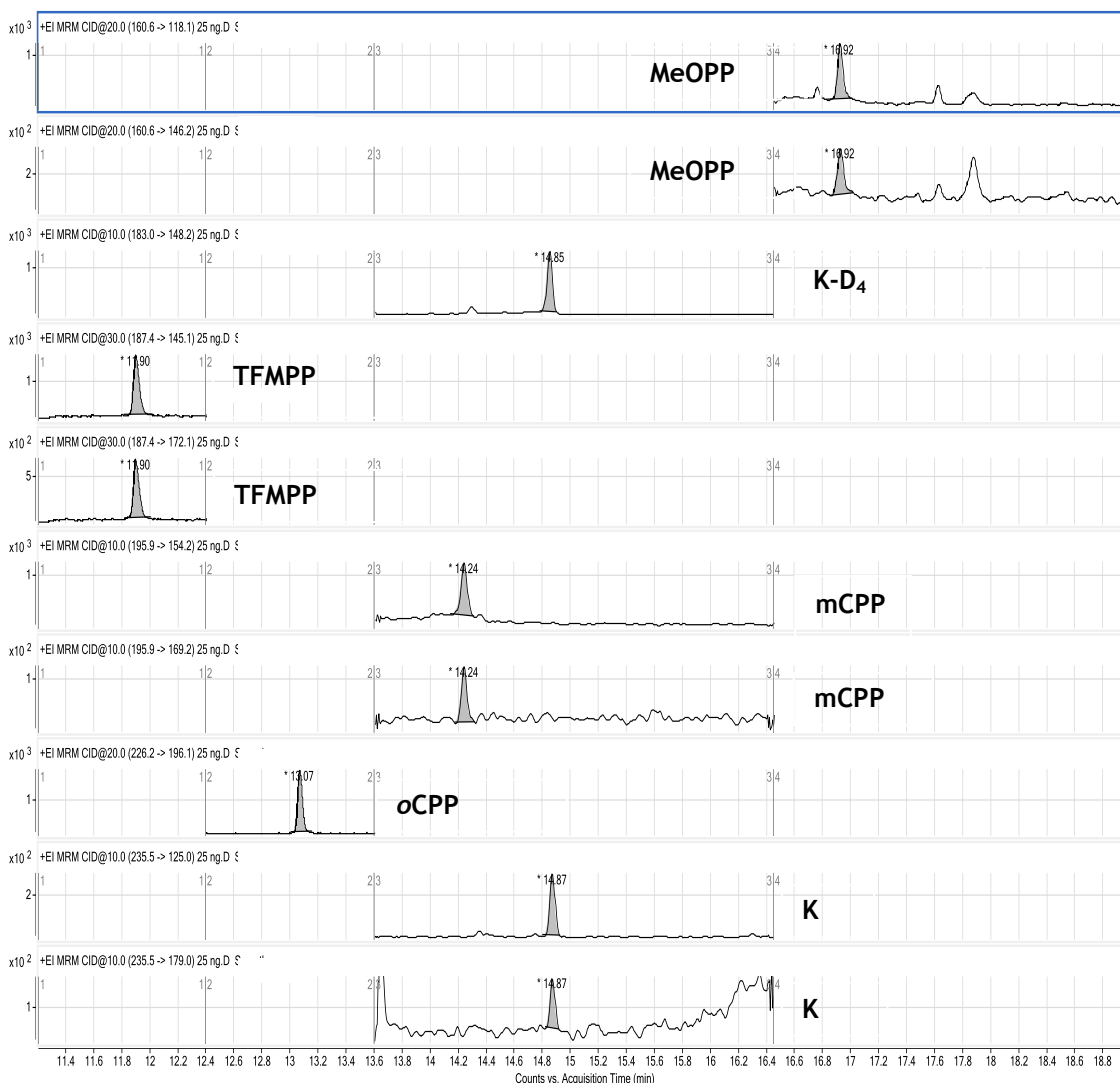


Figura 17 - Cromatograma das transições das piperazinas e da ketamina à concentração de 25 ng/mL.

5.2. Otimização da derivatização

Várias técnicas de derivatização incorporadas nos protocolos de GC-MS foram concebidas para a análise de ketamina e piperazinas, incluindo diferentes reagentes como cloreto de pentafluorobenzoil (PFBC), anidrido heptafluorobutírico (HFBA), N-metil-bis(trifluoroacetamida) ($\text{CF}_3\text{CONCH}_2\text{COCF}_3$, MBTFA), anidrido trifluoroacético (TFA), N-metil-N-(trimetilsilil)-trifluoroacetamida (MSTFA), anidrido pentafluoropropiónico (PFPA) e N,O-bis(trimetilsilil)-trifluoroacetamida + trimetilclorosilano (BSTFA + TMCS). No entanto, estes métodos requerem procedimentos complicados, químicos mais perigosos, longo tempo de derivatização, reações paralelas de derivatização e alguns deles diminuem drasticamente o tempo de vida das colunas cromatográficas [6].

As amins secundárias reagem com nitritos para produzir N-nitrosaminas voláteis sob condições acídicas (Figura 18). Surge assim, um novo método de derivatização mais rápido, de

fácil utilização, sem químicos perigosos e sem reações paralelas. No entanto, uma desvantagem é o facto de as N-nitrosaminas serem potenciais carcinogénicos [6].

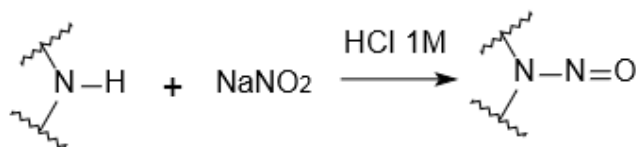


Figura 18 - Reação de derivatização entre amins secundárias e nitrito de sódio em meio ácido.

Neste trabalho, optou-se por este último processo de derivatização. Este processo de derivatização foi otimizado a nível do volume de HCl na gama de 50-250 μL , da temperatura da reação, temperatura ambiente/banho de gelo, e por último, do tempo de reação, 1 minuto/10 minutos. Cada um destes ensaios foi estudado em triplicado e para cada um dos analitos. Inicialmente foi otimizado o volume de HCl mantendo constante a temperatura (temperatura ambiente) e o tempo (1 minuto). Uma vez escolhido o volume de HCl, foi testada a temperatura de reação e, por último, a influência do tempo de reação.

Através dos resultados obtidos (Gráficos 1-3), verificou-se que utilizando um volume de HCl de 150 μL e um tempo de reação de 10 minutos obtém-se um maior rendimento da reação. No entanto, quanto ao tempo de reação escolheu-se 1 minuto, pois não existe uma diferença significativa no rendimento e assim, o processo de derivatização torna-se mais rápido (Gráfico 2). Quanto à temperatura obteve-se um melhor rendimento quando a reacção era efetuada em banho de gelo (frio) para a K e a mCPP e à temperatura ambiente para a TFMPP e a MeOPP. No entanto, devido a ser uma reação exotérmica, optou-se por efetuar a reação a frio, de forma a rentabilizar a reação e a reduzir a perda de compostos. Salienta-se, que os coeficientes de variação (CV%) em nenhum dos fatores testados ultrapassaram os 10%.

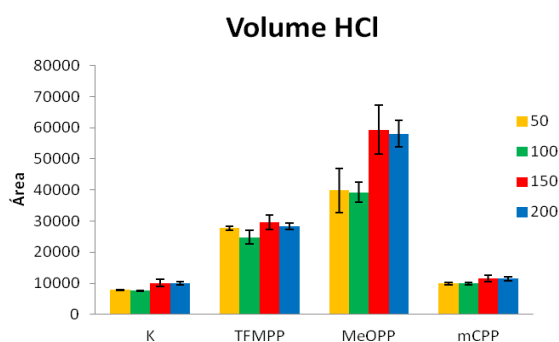


Gráfico 1 - Otimização do volume de HCl 1M.

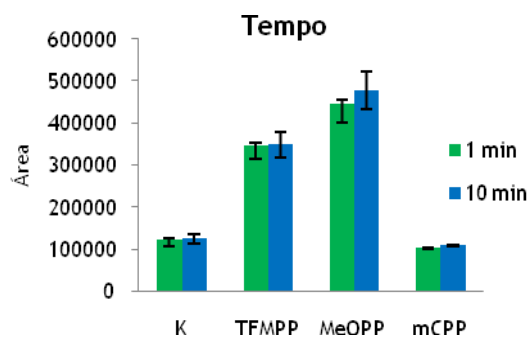


Gráfico 2 - Otimização do tempo de reação.

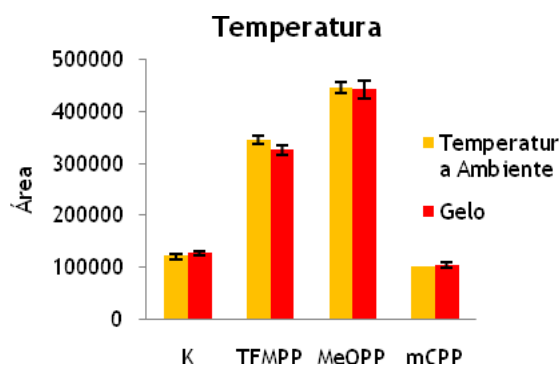


Gráfico 3 - Otimização da temperatura de reação.

Após análise de todos estes resultados, as condições do procedimento final de derivatização foram: adicionou-se 200 µL de amostra de plasma a uma solução de 200 µL de NaNO₂ à saturação com 150 µL de HCl 1 M num tubo de ensaio, a frio e agitando durante 1 minuto.

5.3. Otimização do procedimento de MEPS

5.3.1. Desenho experimental - DOE

De forma a otimizar o processo extrativo e aumentar o rendimento de extração, recorreu-se ao desenho experimental ou *Design of Experiments* (DOE). O DOE é uma ferramenta estatística que permite o planeamento de todo o processo, avaliando de forma multivariada os diversos fatores intervenientes, minimizando os efeitos dos fatores não controlados e o número de experiências. Assim, conseguem-se melhores resultados e um uso racional dos recursos. O tratamento de resultados foi efetuado no programa estatístico MINITAB, versão 16.

Os fatores analisados durante este estudo foram o número de aspirações, o volume de ácido acético e de metanol (soluções de lavagem) e a volume de hidróxido de amónio utilizada (solução de eluição). Para a avaliação das interações entre estes fatores foi feito um planeamento fatorial completo com 2 níveis (2⁴) e controlo por ponto intermédio (em triplicado).

O procedimento extrativo a utilizar foi o anteriormente descrito. As amostras de plasma a um volume de 200 µL sofreram uma diluição 1:10. Os compostos foram analisados a três diferentes concentrações: 250, 500 e 750 ng/mL. Apresenta-se de seguida a matriz experimental (Tabela 6) utilizada neste estudo bem como a resposta obtida para cada composto.

A resposta foi obtida como razão entre a área do ião quantificador de cada composto e a área do ião quantificador do padrão interno (n=1) correspondente que foi adicionado no

fim da extração. Apresentam-se em seguida os diagramas de Pareto obtidos por análise dos resultados do DOE.

Tabela 6 - Matriz experimental e resultados das extrações.

Ordem	Aspirações	Volume CH ₃ COOH 1%	Volume MeOH 10%	Volume NH ₄ OH 5%	Resposta			
					Ketamina	mCPP	TFMPP	MeOPP
7	4	500	200	50	0,01	0,16	0,21	0,08
2	16	250	100	200	0,02	0,18	0,23	0,13
4	16	500	100	50	0,02	0,17	0,26	0,11
8	16	500	200	200	0,02	0,16	0,26	0,12
6	16	250	200	50	0,02	0,15	0,25	0,16
10	10	375	150	125	0,02	0,16	0,22	0,27
5	4	250	200	200	0,02	0,18	0,23	0,12
9	10	375	150	125	0,02	0,21	0,30	0,22
1	4	250	100	50	0,01	0,17	0,20	0,15
11	10	375	150	125	0,02	0,23	0,28	0,21
3	4	500	100	200	0,02	0,17	0,23	0,17

Através do gráfico da Figura 19, pode-se afirmar que para todos os compostos e todos os fatores obtém-se um melhor rendimento da extração no ponto intermédio.

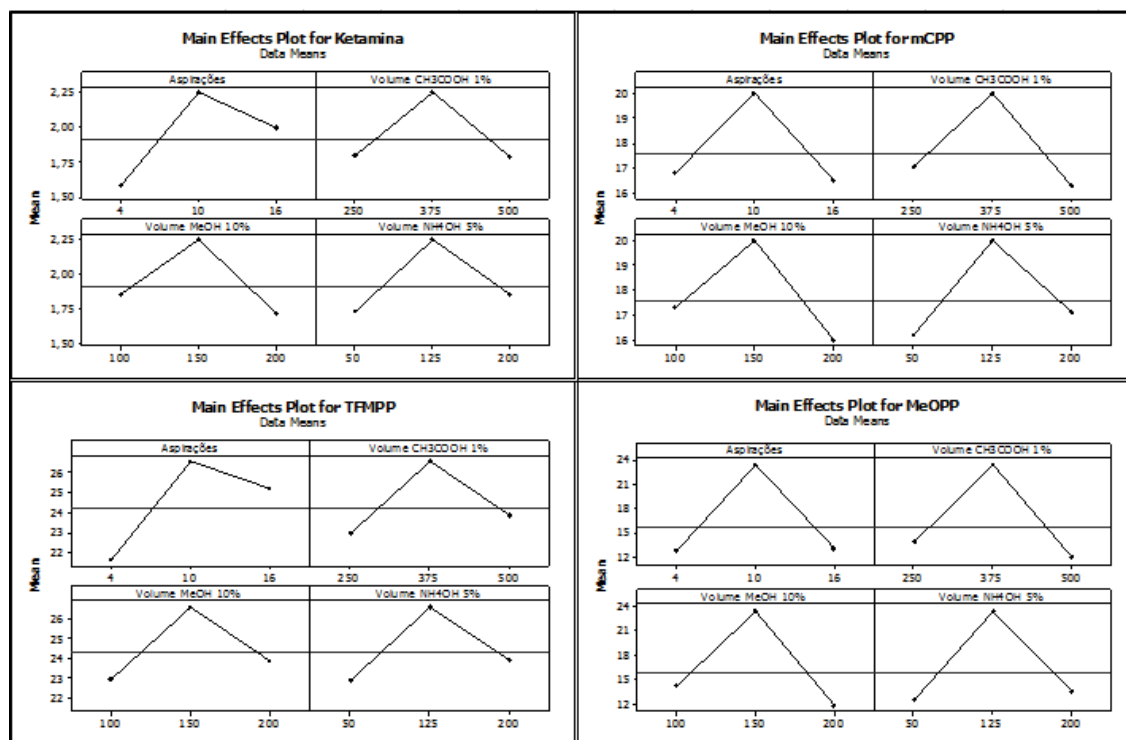


Figura 19 - Gráfico dos efeitos principais dos fatores suscetíveis de influenciar o processo de extração para cada composto.

Na Figura 20, apresentam-se os gráficos de interações entre os vários fatores para cada um dos compostos estudados.

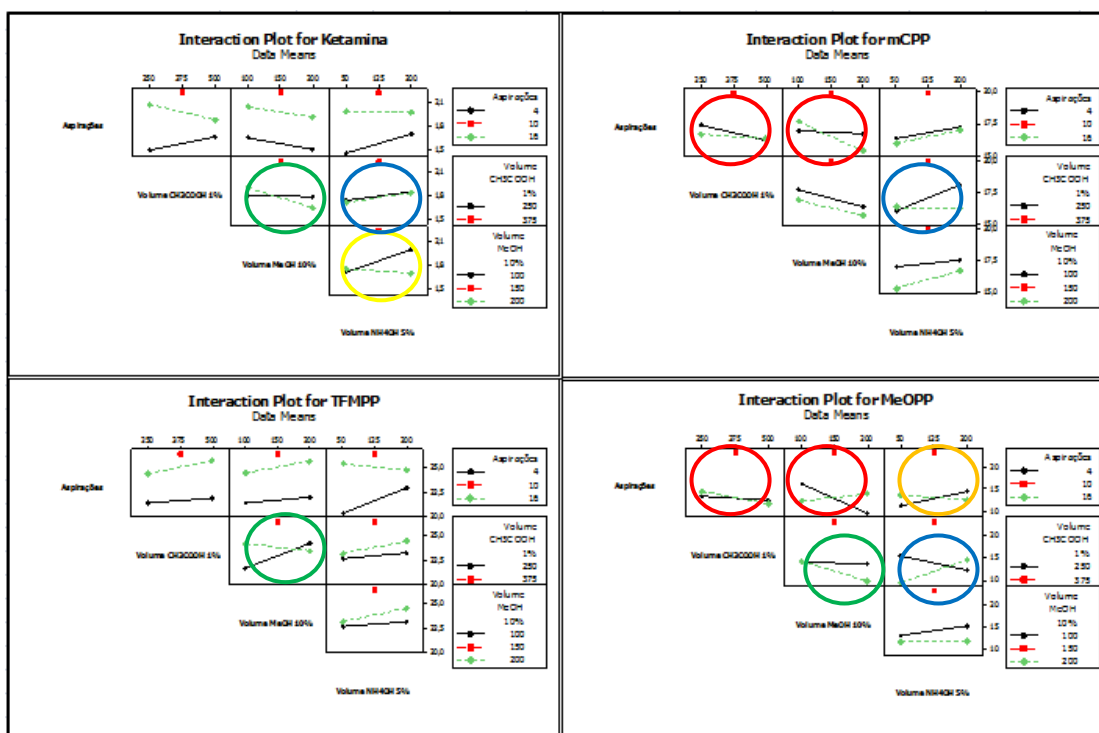


Figura 20- Gráficos representativos das interações entre os vários parâmetros para cada composto. Os parâmetros que influenciam o processo de extração encontram-se assinalados.

Analisando esta figura, podemos observar que para a mCPP e a MeOPP entre o número de aspirações e o volume de ácido acético 1% e volume de metanol 10% existe uma interação, isto é, a resposta relativamente a um fator depende do nível de outro fator (vermelho). Para a MeOPP existe ainda a interação entre o número de aspirações e o volume de hidróxido de amónio 5% (laranja).

Existe ainda uma interação entre o volume de ácido acético 1% com o volume metanol 10% para a K, TFMP e MeOPP (verde) e com o volume de hidróxido de amónio 5% para a K, mCPP e MeOPP (azul).

Por último, verifica-se uma interação entre o volume de metanol 10% e o volume de hidróxido de amónio 5% para a K (amarelo).

Os diagramas de Pareto da Figura 21 representam os efeitos para cada analito de cada um dos fatores individualmente e combinados por ordem decrescente de magnitude, representados por barras horizontais. Verifica-se que o único fator estatisticamente significativo na resposta do método de extração é a combinação dos quatro fatores na MeOPP.

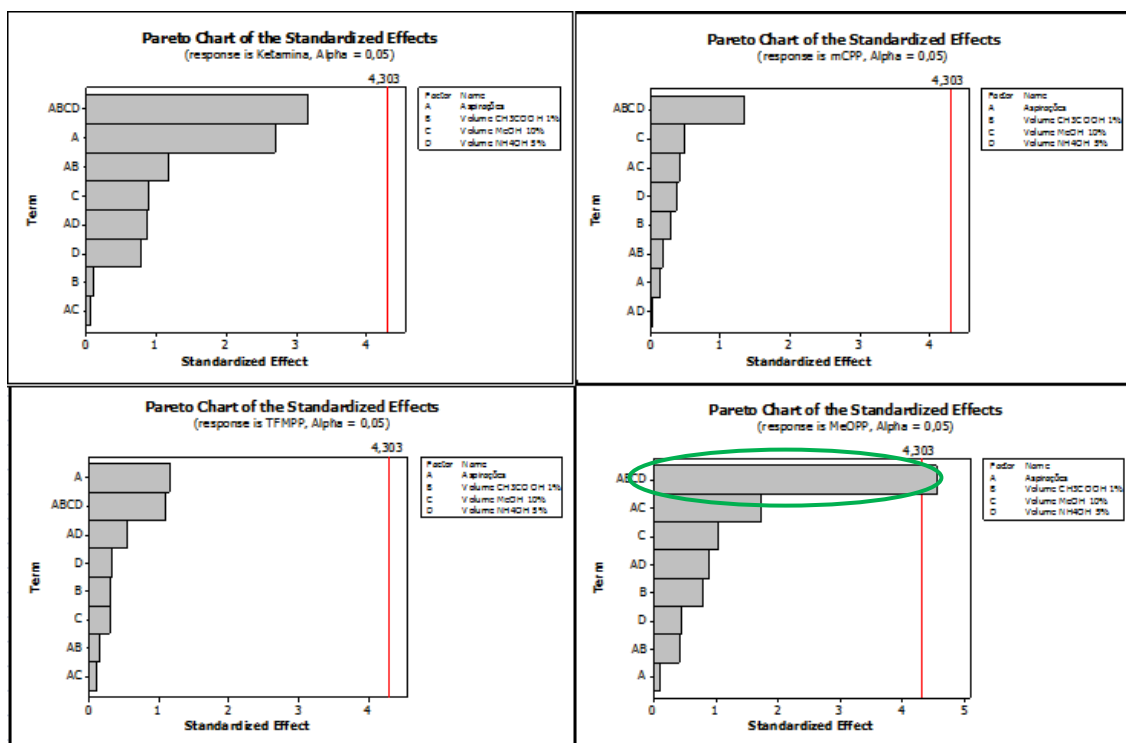


Figura 21 - Diagramas de Pareto que representam os fatores que influenciam o processo de extração para cada composto individualmente.

Após a análise detalhada dos resultados, foram definidos os seguintes parâmetros no procedimento de extração final: 10 aspirações, lavagem com 250 μL de ácido acético 1% (1 vez) e com 150 μL da solução de metanol a 10% (1 vez) e eluição com 50 μL de hidróxido de amónio a 5% (1 vez).

6. Validação

Com a finalidade de demonstrar que os processos analíticos se adequam ao fim a que se destinam, é necessário efetuar a validação do método. Deste modo, a metodologia otimizada foi validada através de um protocolo de validação de 5 dias, seguindo as normas aceitas internacionalmente para a validação de métodos bioanalíticos, concretamente da *Food and Drug Administration* (FDA) e da *International Conference on Harmonization* (ICH) [56,57].

Os parâmetros estudados foram a seletividade, linearidade e modelo de calibração, precisão e exatidão, limites de detecção e quantificação, recuperação e estabilidade.

6.1. Seletividade

A seletividade é definida como a capacidade um método analítico para diferenciar e quantificar o analito na presença de outros componentes na amostra [56].

A identificação inequívoca do composto na amostra, por GC-MS/MS em modo MRM, pressupõe o reconhecimento de dois íons diagnóstico no fragmentograma. É importante monitorizar as suas intensidades relativas e por isso há necessidade de estabelecer quais os critérios de aceitação admitidos para as abundâncias relativas dos sinais iónicos. A abundância relativa de um íon diagnóstico, expressa como percentagem da intensidade do íon mais intenso (pico base) é determinada por integração da área do pico cromatográfico selecionado normalizada ao pico base (que corresponde a 100%). Na Tabela 7 encontram-se descritos os intervalos de aceitação permitidos para as abundâncias relativas utilizados na identificação dos compostos em estudo [58].

Tabela 7 - Intervalos máximos de tolerância permitidos para as abundâncias relativas dos íões, monitorizados em modo MRM e expressos em percentagem (%) [58].

Abundância relativa (% do pico base)	Janela máxima de tolerância permitida (EI-GC/MS)
> 50%	±10% (intervalo absoluto)
25% a 50%	±20% (intervalo relativo)
5% a <25%	±5% (intervalo absoluto)
<5%	±50% (intervalo relativo)

Além das abundâncias relativas, os critérios de confirmação qualitativa incluem ainda o tempo de retenção relativo do composto (trR), expresso pela razão entre o tr do composto e o tr do padrão interno (deverá ser inferior ou igual a 1% quando comparado ao trR do mesmo composto numa amostra controlo analisada contemporaneamente). A razão entre o

sinal do ião diagnóstico menos intenso e o sinal correspondente ao ruído da linha de base (razão sinal/ruído) deve ser superior a 3:1 [56,58].

Por forma a avaliar a seletividade do método proposto, foram processadas *pools* de amostras em branco (n=6) procedentes do *staff* do laboratório e de diferentes origens, de forma a verificar a existência de alguma interferência, quer devido a componentes endógenos ou outros produtos exógenos contidos na matriz. Além destas amostras branco, amostras de plasma (n=6) foram fortificadas com várias substâncias como anfetaminas, analgésicos, antipsicóticos, THC e cocaína à concentração de 100 ng/mL. As Figuras 22a, 22b e 23 representam os cromatogramas do branco e da amostra fortificada com outros compostos e com os analitos de estudo respectivamente.

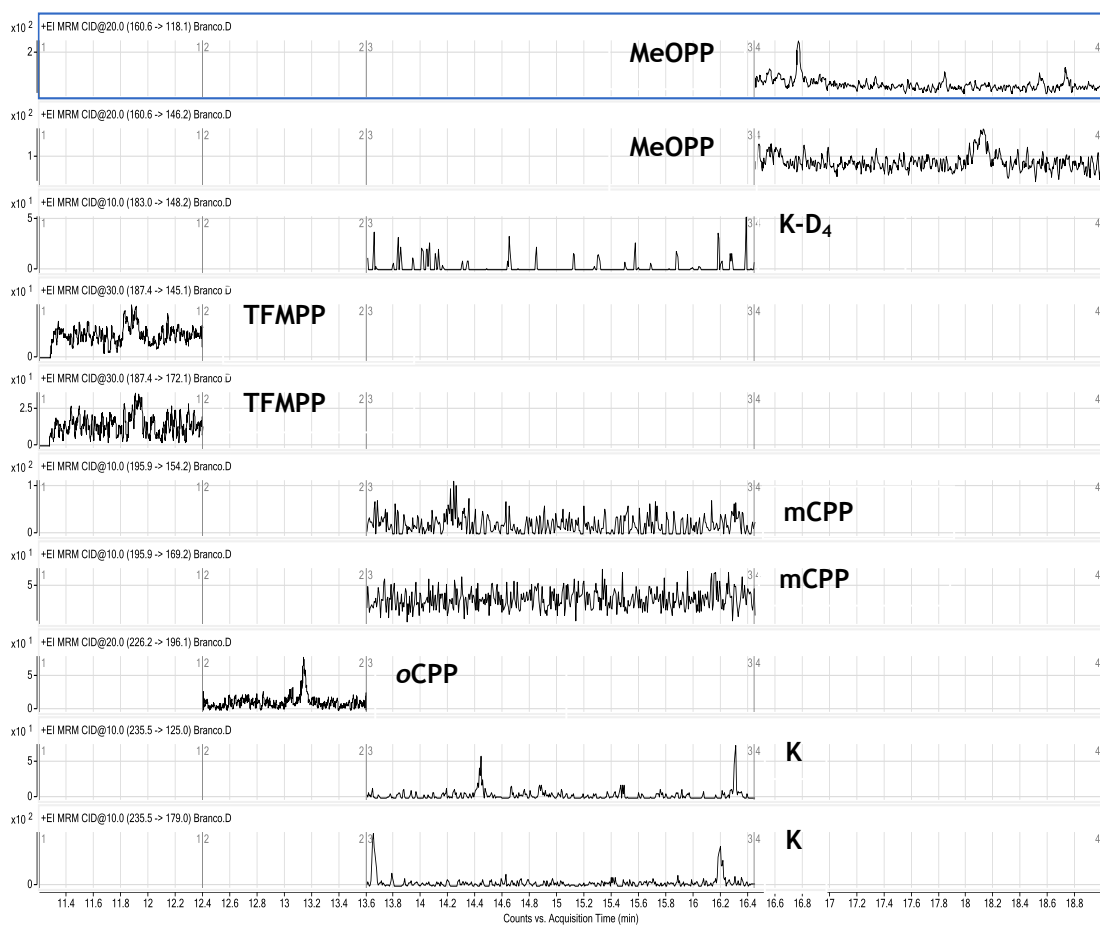


Figura 22a - Cromatograma de uma amostra branca.

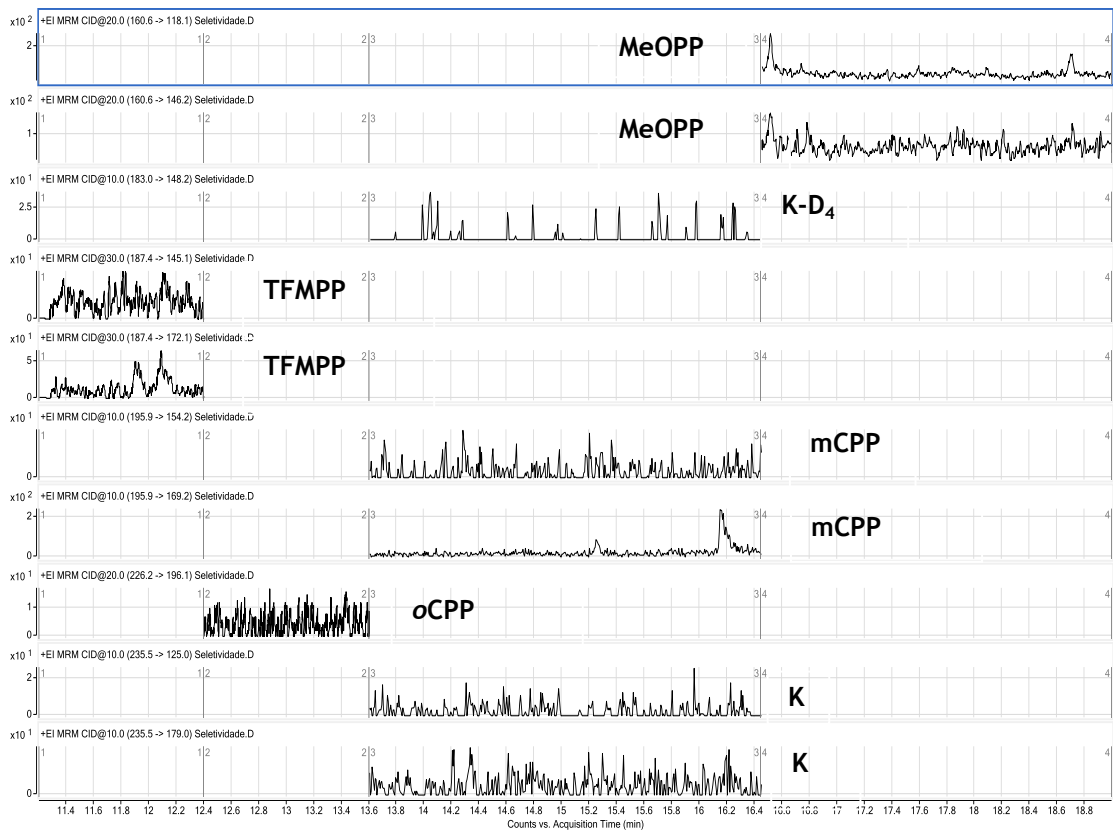


Figura 22b - Cromatograma de uma amostra de plasma fortificada com anfetaminas, cocaína, antipsicóticos, THC e analgésicos (100 ng/mL).

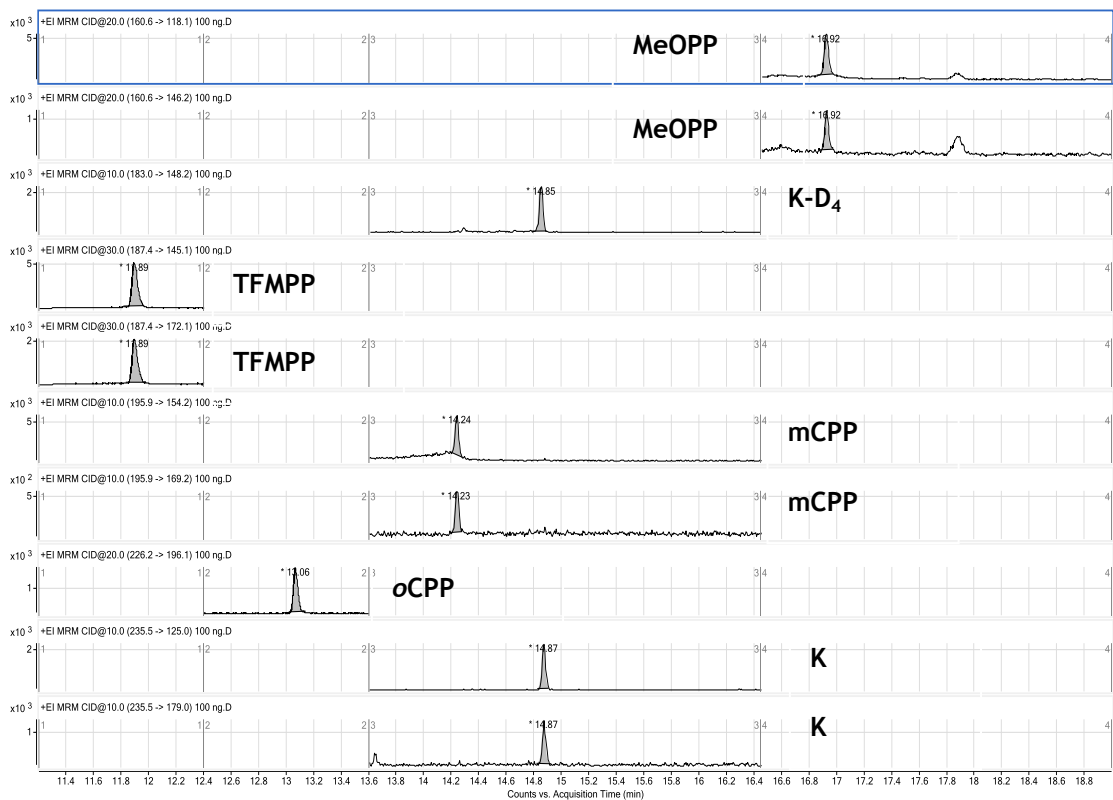


Figura 23 - Cromatograma de uma amostra de plasma fortificada com os analitos de estudo a 100 ng/mL e padrões internos a 250 ng/mL.

Pela análise das amostras, de acordo com os critérios acima descritos, podemos afirmar que o método é seletivo, já que em nenhuma das situações (Figura 22a e 22b) foi observado qualquer tipo de interferente, nos tempos de retenção e iões escolhidos dos analitos em estudo, ketamina e piperazinas (TFMPP, MeOPP e mCPP).

6.2. Linearidade, Limites de quantificação (LLOQ) e Detecção (LOD)

O limite de deteção (LOD) de um método analítico é definido como a menor quantidade de analito numa amostra que pode ser detetada mas não necessariamente quantificada como um valor exato. Já o limite de quantificação (LLOQ) é definido como a concentração de analito que pode ser medida com precisão e exactidão adequadas (coeficiente de variação inferior a 20% e *bias* num intervalo de $\pm 20\%$ da concentração teórica) [56].

A curva de calibração é definida como a relação entre a resposta do aparelho e concentrações conhecidas de analito. Deve ser usado um número suficiente de padrões para definir adequadamente a relação concentração/resposta. A curva de calibração deve ser preparada na mesma matriz biológica que a amostra em estudo através da adição de analito em concentrações definidas. As concentrações dos calibradores devem ser escolhidas baseando-se na gama de concentrações de um estudo anterior [56].

As condições necessárias para a aceitação de uma curva de calibração são um máximo de desvio de $\pm 20\%$ da concentração nominal para o LLOQ e de $\pm 15\%$ da concentração nominal para os restantes calibradores [56].

A curva de calibração (relação de áreas entre o pico dos analitos em estudo e dos respetivos padrões internos vs concentração de cada analito) foi estabelecida utilizando amostras brancas fortificadas com concentrações crescentes dos analitos de estudo pelo procedimento de extração anteriormente descrito. Foram utilizados 7 calibradores equitativamente distribuídos entre 10-1000 ng/mL. As concentrações foram: 10 ng/mL; 25 ng/mL; 50 ng/mL; 100 ng/mL; 250 ng/mL; 500 ng/mL; 1000 ng/mL. Cada calibrador foi quantificado na curva de calibração obtida, tendo-se calculado o seu erro médio relativo (EMR ou *bias*), devendo situar-se num intervalo de $\pm 20\%$ para a concentração mais baixa e de $\pm 15\%$ para as restantes concentrações [56].

Ao estudar a linearidade assume-se que o desvio-padrão do erro para a variável é constante ao longo da gama de trabalho, isto é, há homogeneidade das variâncias. No entanto, isto nem sempre ocorre, observando-se muitas vezes que as variâncias não são homogéneas. Assim, devido à ampla gama de calibração, foi necessário aplicar fatores de ponderação, já que os erros obtidos não permitiam a adequada quantificação dos analitos.

Foram utilizados seis fatores de ponderação empíricos: $1/x$; $1/y$; $1/x^2$; $1/y^2$; $1/\sqrt{x}$; $1/\sqrt{y}$. Os fatores de ponderação para os quais o erro relativo foi mais baixo foram $1/\sqrt{y}$ para a K e a MeOPP, $1/x$ para a TFMPP e $1/y$ para a mCPP, tendo sido estes os escolhidos para a prossecução do trabalho.

Os LOD foram 1 ng/mL para a TFMPP, 5 ng/mL para a mCPP, 20 ng/mL para a K e a MeOPP e os LLOQ foram de 25 ng/mL para a K, a mCPP e a MeOPP e de 10 ng/mL para a TFMPP.

O método descrito foi linear na gama de 10-1000 ng/mL para o TFMPP e de 25-100 ng/mL para a K, a mCPP e a MeOPP, visto a análise de regressão linear ponderada ter valores de R^2 superiores a 0,99 para todos os compostos e o bias se situar dentro do intervalo de $\pm 20\%$ para o LLOQ e de $\pm 15\%$ da concentração nominal os outros *calibradores* (Tabela 8).

Tabela 8 - Dados de linearidade, LLOQ e LOD para a K, a mCPP, a TFMPP e a MeOPP (n=5).

Analito	Regressão	Linearidade (ng/mL)	Declive (m)	Interceção (b)	R^2	LLOQ (ng/mL)	LOD (ng/mL)
K	$\frac{1}{\sqrt{y}}$	25-1000	0,0096 \pm 0,0009	-0,0507 \pm 0,0381	0,9963 \pm 0,002	25	20
mCPP	$\frac{1}{y}$	25-1000	0,0174 \pm 0,0037	0,5470 \pm 0,1053	0,9931 \pm 0,0022	25	5
TFMPP	$\frac{1}{x}$	10-1000	0,0431 \pm 0,0046	0,0144 \pm 0,0953	0,9947 \pm 0,0029	10	1
MeOPP	$\frac{1}{\sqrt{y}}$	25-1000	0,0326 \pm 0,0025	-0,2147 \pm 0,1616	0,9989 \pm 0,0006	25	20

Não existem referências na literatura científica, uma vez que este é o primeiro estudo realizado onde se analisam em conjunto a ketamina e as piperazinas com recurso à MEPS, pelo que se efectuará a comparação dos resultados obtidos na presente dissertação com outras técnicas de extracção.

Em relação à ketamina, este trabalho apresenta melhores resultados em comparação com os obtidos no estudo de *Castro et al.* (2012), onde obtiveram um LLOQ de 50 ng/mL [45]. O LOD foi de 274 ng/mL. Salienta-se que neste trabalho a técnica utilizada foi a SPE. *Svensson et al.* [48] dosearam ketamina com recurso à SPE e posterior análise por HPLC-UV. No trabalho apresentado por estes autores, os LLOQ e LOD foram de 10 e 2 ng/mL, respectivamente, utilizando um volume de plasma de 1 mL. No que concerne às piperazinas (TFMPP, MeOPP e mCPP) *Moreno et al.* (2012) obteve LLOQs de 100ng/mL e LODs de 50 ng/mL para a mCPP e MeOPP e 100 ng/mL para a TFMPP [55]. No entanto, mesmo sendo a técnica de extracção a mesma que utilizámos, não nos foi possível efectuar uma comparação com este trabalho uma vez que a amostra utilizada foi urina. Por último, analisando a TFMPP individualmente, o presente trabalho apresenta melhores resultados em comparação com os valores do estudo de *Wada et al.* (2011), no qual o LLOQ foi de 50ng/mL e o LOD de 4,6 ng/mL [50].

6.3. Precisão e exatidão

A exatidão de um método analítico descreve a proximidade dos resultados dos valores obtidos pelo método em relação ao verdadeiro valor concentração do analito. A exatidão é determinada pela replicação da análise das amostras contendo concentrações conhecidas de analito. A exatidão deve ser medida usando um mínimo de cinco determinações por concentração, sendo recomendado um mínimo de três concentrações ao longo da gama das concentrações esperada. O valor médio deve estar dentro de $\pm 15\%$ da concentração nominal para todos os calibradores exceto para o LLOQ que deve estar entre $\pm 20\%$ [56].

A precisão de um método analítico descreve a proximidade dos valores individuais de um analito quando o procedimento é aplicado repetidamente a várias alíquotas de uma amostra. A precisão deve ser medida usando um mínimo de cinco determinações por concentração e um mínimo de três concentrações da gama das concentrações esperadas é recomendado. A precisão determina que cada concentração não deve exceder $\pm 15\%$ em termos de CV exceto para o LLOQ em que não deverá exceder $\pm 20\%$ [56].

A precisão foi analisada em relação à repetibilidade (precisão intradia) e reprodutibilidade (precisão interdia). A precisão intradia diz respeito ao método analítico efetuado nas mesmas condições experimentais durante um período de tempo reduzido. A precisão interdia analisa a variação de vários fatores (operador, dia, aparelhos) durante a execução da validação do método analítico.

A precisão intradia foi calculada usando seis amostras de plasma fortificadas com os analitos nas concentrações de 40, 200 e 750 ng/mL, e a precisão interdia foi calculada na gama das concentrações das amostras durante os cinco dias de validação do método. Nas Tabelas 9 e 10 apresentam-se os resultados relativos à precisão e exatidão intra- e interdia.

Tabela 9 - Precisão Intradia e Exatidão (n=6).

Analitos	Concentração (ng/mL)	Concentração Calculada (ng/mL) \pm DP	CV (%)	Bias (%)
K	25	20,15 \pm 1,44	9,38	-19,39
	100	102,02 \pm 4,92	4,83	2,02
	1000	914,55 \pm 22,37	2,45	-8,54
mCPP	25	20,13 \pm 2,37	13,82	-19,47
	100	100,25 \pm 7,67	7,65	0,25
	1000	1108,58 \pm 21,66	1,95	10,86
TFMPP	10	9,38 \pm 0,30	3,15	-6,16
	25	23,10 \pm 1,15	4,96	-7,60
	100	89,10 \pm 6,11	6,85	-10,90
	1000	1029,93 \pm 49,74	4,83	2,99
MeOPP	25	19,99 \pm 2,04	10,33	-20,01
	100	102,55 \pm 5,86	5,72	2,55
	1000	1048,42 \pm 38,21	3,64	4,84

Tabela 10 - Precisão Interdia e Exatidão (n=5).

Analitos	Concentração (ng/mL)	Concentração Calculada (ng/mL) \pm DP	CV (%)	Bias (%)
K	25	28,74 \pm 3,08	10,71	12,18
	50	50,59 \pm 3,73	7,38	0,72
	100	109,22 \pm 5,09	4,66	8,29
	250	230,63 \pm 5,29	2,30	-8,44
	500	465,06 \pm 16,00	3,44	-7,61
	1000	1027,77 \pm 16,82	1,63	2,68
mCPP	25	20,01 \pm 3,16	16,58	-19,78
	50	54,89 \pm 5,70	10,38	8,11
	100	111,92 \pm 6,34	5,67	10,41
	250	256,05 \pm 24,48	9,56	1,67
	500	477,80 \pm 37,26	7,80	-5,10
	1000	1009,53 \pm 48,84	4,84	0,75
TFMPP	10	10,26 \pm 0,74	7,23	2,64
	25	25,61 \pm 1,82	7,11	2,46
	50	55,38 \pm 4,09	7,39	10,76
	100	93,49 \pm 9,92	10,61	-6,51
	250	225,92 \pm 11,15	4,94	-9,63
	500	473,27 \pm 13,76	2,91	-5,35
	1000	1045,72 \pm 18,62	1,78	4,57
MeOPP	25	25,57 \pm 3,34	13,05	0,82
	50	49,36 \pm 5,09	10,32	-2,09
	100	99,42 \pm 11,01	11,07	-1,49
	250	247,29 \pm 7,10	2,87	-1,16
	500	513,18 \pm 19,52	3,80	2,46
	1000	994,73 \pm 10,61	1,07	-0,54

Analisando os resultados, pode-se afirmar que a precisão intra- e interdia se mantiveram dentro dos valores regulamentados, com CV abaixo dos $\pm 20\%$ no LLOQ e dos $\pm 15\%$ nos restantes calibradores.

Quanto à exatidão, os valores de bias mantiveram-se dentro dos valores regulamentados de $\pm 15\%$ da concentração nominal para os todos os calibradores e de $\pm 20\%$ da concentração nominal dos LLOQ.

A precisão intradia e interdia combinada foi calculada analisando os controles a 40, 200 e 750 ng/mL em triplicado durante cinco dias (15 medições). A Tabela 11 mostra os resultados obtidos para a precisão e exatidão.

Tabela 11 - Precisão Intradia e Interdia Combinada.

Analitos	Concentração (ng/mL)	Concentração Calculada (ng/mL) \pm DP	CV (%)	Bias (%)
K	40	42,82 \pm 3,76	8,78	7,06
	200	197,41 \pm 12,88	6,53	-1,30
	750	753,28 \pm 55,58	7,38	0,44
mCPP	40	39,82 \pm 3,71	9,32	-0,46
	200	202,19 \pm 10,20	5,05	1,10
	750	729,10 \pm 45,44	6,23	-2,79
TFMPP	40	42,03 \pm 2,59	6,15	5,08
	200	180,11 \pm 19,79	10,99	-9,95
	750	740,62 \pm 46,94	6,34	-1,25
MeOPP	40	40,52 \pm 4,29	10,59	1,29
	200	204,19 \pm 16,62	8,14	2,10
	750	756,47 \pm 29,77	3,94	0,86

Os resultados obtidos indicam que a precisão intradia e interdia combinadas se encontram dentro dos valores regulamentados, sendo o maior valor de coeficiente de variação (CV%) cerca de 11%. A exatidão também se encontra dentro dos valores regulamentados, visto o *bias* não exceder os $\pm 10\%$ em nenhuma situação.

6.4. Estabilidade

A estabilidade de um composto num fluido biológico é dependente das suas condições de armazenamento, das suas propriedades químicas, da matriz e do recipiente em que está colocado. As condições testadas devem refletir situações prováveis de acontecer durante a preparação e análise de amostras [56]. Neste método foram estudadas a estabilidade a curto prazo, a ciclos de congelação/descongelação e de amostras processadas, às concentrações de 40, 200 e 750 ng/mL.

6.4.1. Estabilidade a ciclos de congelação/descongelação

A estabilidade dos analitos deve ser determinada após três ciclos de congelação/descongelação. No mínimo, três amostras de cada concentração devem ser submetidas a congelação durante 12-24 horas, seguida de descongelação, permanecendo à temperatura ambiente durante 2 h. Aquando a sua descongelação, as amostras devem ser

novamente congeladas durante 12-24 horas. O ciclo congelamento/descongelamento deve ser repetido mais duas vezes e só depois se devem analisar as amostras [56].

De forma a avaliar este parâmetro, as amostras fortificadas com os analitos em estudo foram testadas a três concentrações (40; 200 e 750 ng/mL). Estas amostras foram derivatizadas e sofreram três ciclos de congelamento/descongelamento. Após extração foram comparadas com amostras preparadas e analisadas no próprio dia.

Tabela 12 - Estabilidade após ciclos de congelamento/descongelamento (n=3).

Analitos	Concentração (ng/mL)	Concentração Calculada (ng/mL) ± DP	CV (%)	Bias (%)
K	40	30,75 ± 1,44	4,69	-23,12
	200	177,06 ± 7,82	4,42	-11,47
	750	641,87 ± 34,69	5,40	-14,42
mCPP	40	33,58 ± 4,33	12,91	-16,05
	200	169,78 ± 9,30	5,48	-15,11
	750	618,53 ± 17,66	2,86	-17,53
TFMPP	40	43,08 ± 1,06	2,46	7,69
	200	203,24 ± 5,39	2,65	1,62
	750	812,80 ± 22,99	2,83	8,37
MeOPP	40	31,76 ± 3,60	11,35	-20,60
	200	143,77 ± 2,38	1,65	-28,11
	750	578,63 ± 29,92	5,17	-22,85

Através dos resultados obtidos (Tabela 12) pode-se afirmar que dos quatro compostos o que apresenta uma maior estabilidade a ciclos de congelamento/descongelamento é a TFMPP, pois apresenta os valores de CV e *bias* mais baixos. Os restantes compostos sofrem algumas perdas durante este processo, nomeadamente a MeOPP que para todas as concentrações em estudo sofre decréscimos superiores a 20%.

6.4.2. Estabilidade em amostras processadas

A estabilidade de amostras processadas deve ser avaliada em função do tempo esperado para o tamanho do lote em amostras para validação [56].

Este parâmetro foi estudado a três níveis de concentração (40, 200 e 750 ng/mL). Os extratos foram mantidos no injetor automático durante um período de 24 horas e foram reinjetados. Após análise, os resultados foram comparados com os obtidos por análise de amostras preparadas e analisadas no mesmo dia.

Tabela 13 - Estabilidade de amostras processadas (n=3).

Analitos	Concentração (ng/mL)	Concentração Calculada (ng/mL) ± DP	CV (%)	Bias (%)
K	40	42,85 ± 1,48	3,46	7,12
	200	194,94 ± 2,22	1,14	-2,53
	750	723,93 ± 48,73	6,73	-3,48
mCPP	40	31,28 ± 3,58	11,45	-21,80
	200	173,53 ± 6,25	3,60	-13,24
	750	670,08 ± 34,09	5,09	-10,66
TFMPP	40	38,55 ± 1,37	3,56	-3,62
	200	125,71 ± 8,96	7,13	-37,14
	750	574,05 ± 27,40	4,77	-23,46
MeOPP	40	42,70 ± 1,45	3,41	6,75
	200	217,64 ± 2,24	1,03	8,82
	750	845,63 ± 4,94	0,58	12,75

Os resultados (Tabela 13) mostram que a K e a MeOPP foram os compostos mais estáveis. No entanto, não podemos afirmar o mesmo no caso da mCPP e da TFMPP, para os quais os valores do *bias* são no geral elevados (superiores a 20% para algumas das concentrações).

6.4.3. Estabilidade a curto prazo à temperatura ambiente

A estabilidade a curto prazo deve ser avaliada com três amostras a cada concentração e mantidas a esta temperatura durante 4-24 horas [56].

Para avaliar a estabilidade a curto prazo as amostras foram derivatizadas e mantidas durante 24 horas à temperatura ambiente e só depois extraídas e injetadas no sistema cromatográfico. Após análise, os resultados foram comparados com amostras preparadas as mesmas concentrações e analisadas no mesmo dia (Tabela 14).

Tabela 14 - Estabilidade a curto prazo (n=3).

Analitos	Concentração (ng/mL)	Concentração Calculada (ng/mL) ± DP	CV (%)	Bias (%)
K	40	39,79 ± 0,62	1,55	-0,52
	200	170,56 ± 1,32	0,77	-14,72
	750	653,30 ± 35,43	5,42	-12,89
mCPP	40	45,16 ± 1,23	2,73	12,91
	200	180,46 ± 9,90	5,49	-9,77
	750	666,88 ± 15,24	2,29	-11,08
TFMPP	40	40,30 ± 3,14	7,78	0,76
	200	149,45 ± 4,11	2,75	-25,27
	750	622,46 ± 26,55	4,26	-17,00
MeOPP	40	42,60 ± 2,42	5,68	6,49
	200	199,78 ± 4,91	2,46	-0,11
	750	735,15 ± 43,72	5,95	-1,98

Os resultados obtidos mostram que para os quatro compostos o CV é sempre inferior a 8%, no entanto os valores de bias sofrem maiores desvios, nomeadamente para a TFMPP. De outro modo, os analitos mostraram-se em geral estáveis a curto prazo à temperatura do laboratório, com excepção da TFMPP, para a qual se observaram decréscimos da ordem dos 20% para duas das concentrações estudadas.

6.5. Recuperação

A recuperação de um analito num ensaio define-se pela resposta do detetor obtida de uma quantidade de analito adicionada e extraída da matriz biológica comparada com a resposta do detetor obtida da concentração real do padrão de referência puro [56].

A recuperação diz respeito à eficiência de extração do método analítico. A sua recuperação não necessita de ser 100%, mas o grau de recuperação de um analito e do padrão interno deve ser consistente, preciso e reprodutível.

A recuperação deve ser realizada comparando os resultados analíticos de amostras extraídas a três concentrações (baixa, média e alta) com *standards* não extraídos que representam 100% de recuperação [56].

Tabela 15 - Recuperação média, em percentagem (%), para cada um dos compostos em estudo, calculada para três níveis de concentração (n=3).

Concentração (ng/mL)	Recuperação (% ± DP)			
	K	mCPP	TFMPP	MeOPP
250	21 ± 2	19 ± 4	22 ± 3	10 ± 4
500	15 ± 1	18 ± 1	18 ± 2	8 ± 0
750	14 ± 1	18 ± 1	17 ± 1	6 ± 0

Recorrendo à Tabela 15, verifica-se que os resultados obtidos para os quatro compostos apresentam recuperações baixas, mesmo após otimização do procedimento de extração com recurso a análise estatística DOE.

Os valores de recuperação mais altos são de 21% para K e de 22% para a TFMPP a uma concentração de 250 ng/mL. No entanto estes valores mostraram-se suficientes tendo em conta os excelentes valores de LLOQ e LOD, apresentando resultados precisos, consistentes e reprodutíveis.

Não foi possível comparar o método desenvolvido no presente trabalho com outros existentes na literatura, uma vez que até a data não se encontra descrito nenhum método que permita o doseamento simultâneo de ketamina e piperazinas em amostras de plasma com recurso a MEPS. O único método descrito que utiliza esta técnica é o apresentado por *Moreno*

et al. [55] em urina, que apresenta recuperações mais elevadas (74,0-83,7% para a MeOPP; 95,1-99,6% para a mCPP; 100,1-100,5 % para a TFMPP).

No caso da ketamina e com SPE, quando se comparam os resultados com os apresentados por *Castro et al.* [45] e *Kim et al.* [47] verifica-se que ambos os autores apresentam valores de recuperação muito superiores, 81% e 70,1%, respetivamente. Em relação aos estudos de *Wada et al.* [50] e *Tsutsumi et al.* [53], nos quais se apresentam valores de recuperação para a TFMPP de 49,8% e 99%, respetivamente, as recuperações obtidas mostram-se igualmente superiores.

No entanto, tal facto não constitui um problema, pois este método apesar de apresentar recuperações mais baixas, revelou ser mais sensível, uma vez que se obtiveram valores de LLOQ e LOD inferiores.

6.6. Efeito *carryover*

A avaliação da existência de fenómenos *carryover* foi efetuada em simultâneo com a determinação da curva de calibração. Este parâmetro foi avaliado com uma injeção no sistema cromatográfico de uma amostra branco de plasma após a análise de amostras fortificadas com piperazinas e ketamina à concentração do calibrador mais alto da curva de calibração (1000 ng/mL). Através do cromatograma da Figura 24, verifica-se que não existe efeito *carryover*.

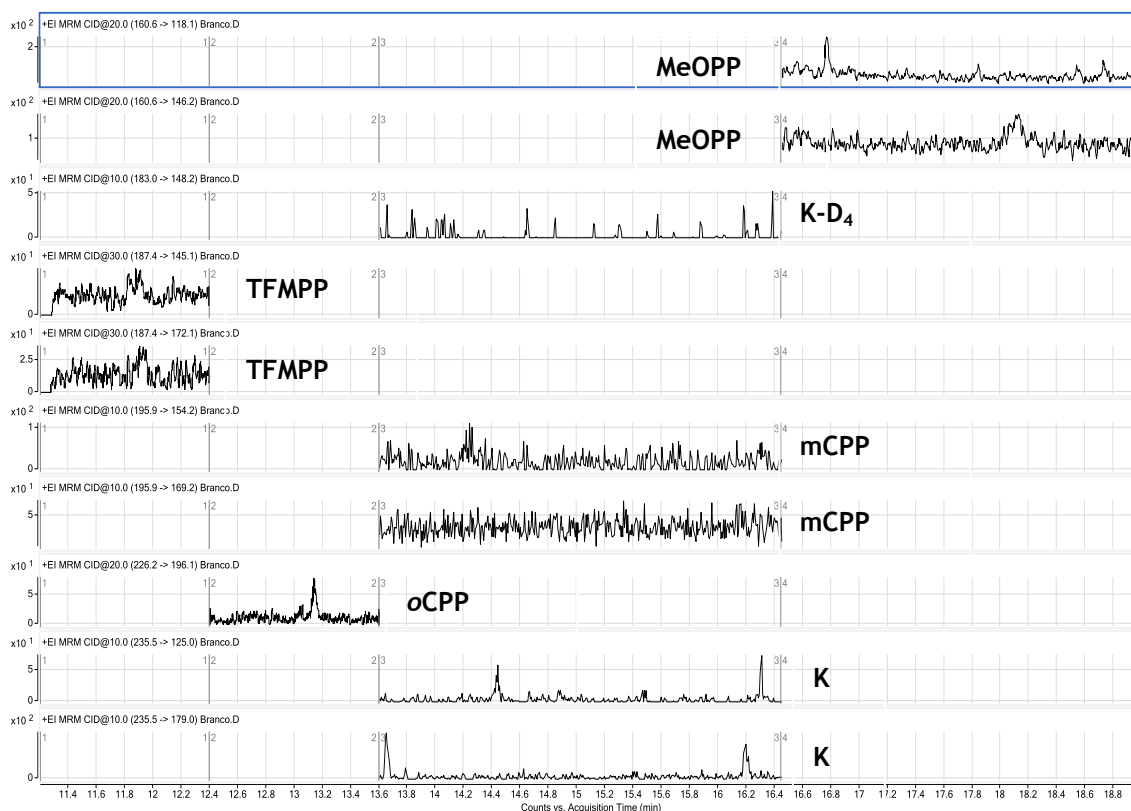


Figura 24 - Cromatograma de um amostra branca.

6.7. Aplicação do método a amostras reais

Como parte do processo de validação, a metodologia deve ser aplicada a uma amostra real, idealmente proveniente de indivíduos que consumam este tipo de substâncias. No entanto, não foi possível verificar-se esta situação, pelo que se analisou uma amostra proveniente do Serviço de Psiquiatria do CHCB, Covilhã. Assim foi analisada uma amostra de um doente em tratamento com antidepressivos (trazodona) de modo a poder detetar mCPP, que é um conhecido metabolito da trazodona. A amostra foi analisada pelo procedimento anteriormente descrito. A título de exemplo apresenta-se o resultado obtido. A amostra 1 tem uma concentração de 56,63 ng/mL de mCPP. A Figura 25 representa os cromatogramas relativos esta amostra.

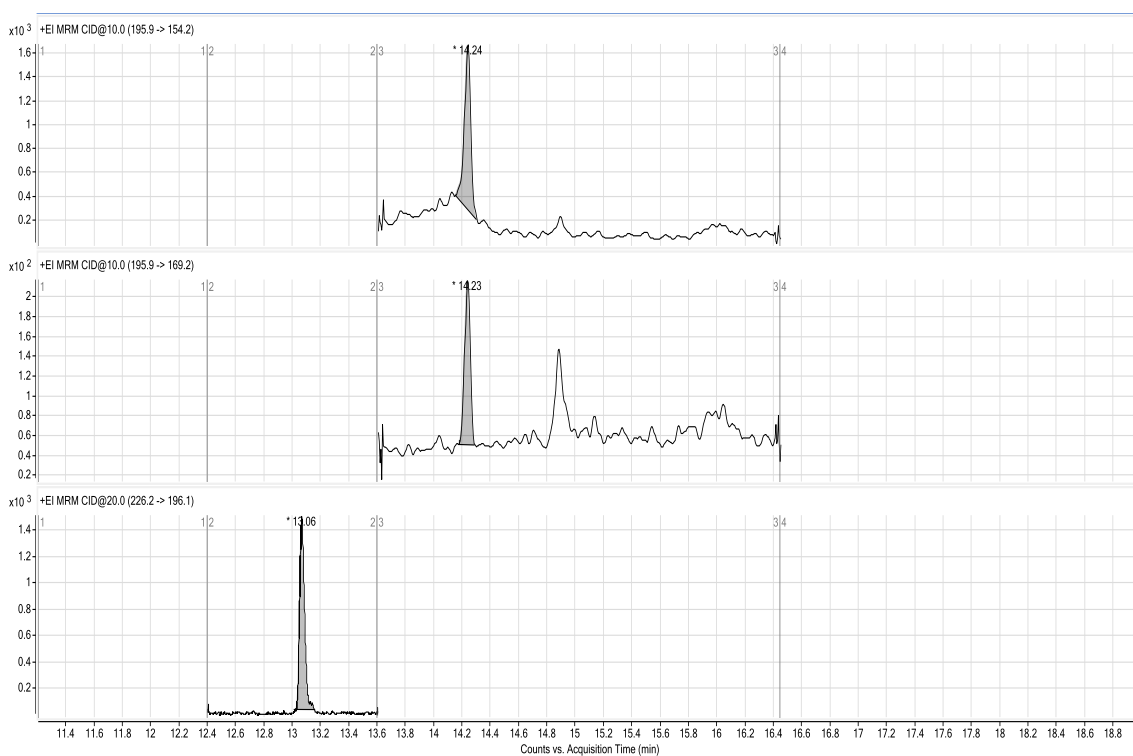


Figura 25 - Cromatograma de uma amostra real (concentração de mCPP de 56,63 ng/mL).

7. Conclusão

1. Foi desenvolvido um método específico, sensível e preciso para a determinação de piperazinas (TFMPP, mCPP, MeOPP) e ketamina em amostras de plasma por microextração em seringa empacotada e GC-MS/MS.
2. A derivatização química com nitrito de sódio em meio ácido, além de ser rápida, fácil e não usar reagentes tóxicos, mostrou ser adequada para a derivatização dos compostos em estudo, permitindo atingir baixos valores de LLOQ e LOD.
3. Os principais fatores suscetíveis de influenciar o processo extractivo foram otimizados com objetivo de maximizar a recuperação do processo e diminuir os limites de deteção e quantificação. O método proposto mostrou ser linear entre 10-1000 ng/mL para a TFMPP e 25-100 ng/mL para a K, mCPP e MeOPP, com valores de R^2 superiores a 0,99 para todos os compostos. Obtiveram-se limites de deteção de 1 ng/mL para a TFMPP, 5ng/mL para a mCPP, 20 ng/mL para a K e MeOPP. No entanto, as recuperações não foram as esperadas, pois situaram-se entre 14-21% para a K, 18-19% para a mCPP, 17-22% para a TFMPP e 6-10% para a MeOPP.
4. Com os resultados aqui apresentados, podemos afirmar que a metodologia proposta nesta dissertação pode ser uma alternativa vantajosa aos métodos habitualmente utilizados para a determinação dos compostos em estudo devido à rapidez do processamento (menos de 15 min) e aos baixos limites de deteção e quantificação obtidos utilizando apenas 200 μ L de plasma.
5. É de salientar que este é o primeiro estudo que permite a quantificação de piperazinas e ketamina em amostras de plasma, não só pelo processo inovador de derivatização química, como também pela utilização da microextração em seringa empacotada.

8. Bibliografia

1. Bulcão R., Garcia S.C., Limberger R.P., Baierle M. *Designer Drugs: Aspectos Biológicos e Analíticos*, 2012. *Quim. Nova*; 35: 149-158.
2. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). The challenge of new psychoactive substances, 2013. Documento *online*, disponível em: http://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf. Consultado a 24 de março de 2013.
3. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction-Europol. Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA, 2011. Documento *online*, disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2011>. Consultado a 16 de março de 2013.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs, 2002. Documento *online*, disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index33341EN.html>. Consultado a 1 de abril de 2013.
5. Guerreiro D.F., Carmo A.L., Silva J.A., Navarro R., Góis C. Club Drugs: Um novo perfil de substâncias em adolescentes e jovens adultos, 2011. *Acta Med Port*; 24: 739-756.
6. Lian K., Zhang P., Niu L., Bi S., Liu S., Jiang L., Kang W. A novel derivatization approach for determination of ketamine in urine and plasma by gas chromatography-mass spectrometry, 2012. *J. of Chromatogr. A*; 1264: 104-109.
7. Wu C. Huang M., Wang S., Lin C., Liu R.H. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of ketamine and its metabolites- A comparative study on the utilization of different derivatization groups; *J. Chromatogr. A*, 2007; 1157: 336-351.
8. Organização Mundial de Saúde, Expert Committee on Drug Dependence. Ketamine Critical Review Report, 2006. Documento *online*, disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.3KetamineCritReview.pdf. Consultado a 1 junho 2013.
9. Serviço de Intervenção nos Comportamentos aditivos e nas Dependências (SICAD). Inquérito Nacional em Meio Escolar - 3º Ciclo. Consumo de drogas e outras substâncias psicoativas. Uma abordagem integrada, 2011. Documento *online*, disponível em: <http://www.idt.pt/PT/Noticias/Documents/2012/INME-2011.pdf>. Consultado a 23 de maio de 2013.
10. Serviço de Intervenção nos Comportamentos aditivos e nas Dependências (SICAD). Inquérito Nacional em Meio Escolar - Secundário. Consumo de drogas e outras substâncias psicoativas. Uma abordagem integrada, 2011. Documento *online*, disponível em:

http://www.idt.pt/PT/Investigacao/Documents/2012/INME2011_secundario_rev.pdf.
Consultado em 23 de maio de 2013.

11. Bergman S.A. DDS, MS. Ketamine: Review of Its Pharmacology and Its Use in Pediatric Anesthesia, 1999. *Anesth. Prog*; 46:10-20.
12. Baselt R.C. . Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 9th edition, 2011. Biomedical Publications.
13. Smith H.S. Current Therapy in Pain 1ª Edição, 2009. Elsevier.
14. Hancock P. J., Stamford, J. A. Stereospecific effects of ketamine on dopamine efflux and uptake in the rat nucleus accumbens, 1999. *Br. J. Anaesth.*;82 (4): 603-608.
15. Lindfors N., Barati S., O’Conor W. T. Differential effects of single and repeated ketamine administration on dopamine, serotonin and GABA transmission in the rat medial prefrontal cortex, 1997. *Brain Res.* 759 (2): 205-212.
16. Burillo-Putze G., Climent B., Echarte J.L., Munné P., Miró Ó., Puiguriquer J., Dargan P. Emergent drugs (I): smart drugs, 2011. *An. Sist. Sanit. Navar*; 34 (2): 263-274.
17. Maurer H.H., Kraemer T., Springer D., Staack R.F. Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Hepatic Metabolism of Designer Drugs of the Amphetamine (Ecstasy), Piperazine, and Pyrrolidinophenone Types - A Synopsis,2004. *Ther. Drug Monit*; 26: 26(2):127-31.
18. EMCDDA - Europol. Active Monitoring Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP), 2005. Documento *online*, disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index132212EN.html>. Consultado em 24 de maio de 2013.
19. Hill S.L., Thomas S.H.L. Clinical toxicology of newer recreational drugs, 2011. *Clinical Toxicology*; 49(8):705-19.
20. Arbo M.D., Bastos M.L., Carmo H.F. Piperazine compounds as drugs of abuse, 2012 *Drug Alcohol Depend.*; 122(3):174-85.
21. Moreno I.E.D. Determinação de novas drogas de abuso com recurso à microextração em seringa empacotada [Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Bioquímica], 2011.
22. National Medical Services. Analytical Specifications - m-chlorophenylpiperazine, 2009. Documento *online*, disponível em: <https://toxwiki.wikispaces.com>. Consultado a 31 de abril de 2013.
23. WHO, Expert Committee on Drug Dependence. 3-trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) Pre-Review Report, Junho 2012. 35th Meeting Hammamet, Tunisia. Documento *online*, disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/5.3bTFMPPpre-review.pdf. Consultado a 31 de abril de 2013.
24. WHO, Expert Committee on Drug Dependence. 1-(4-methoxyphenyl) piperazine (MeOPP) Pre-Review Report, Junho 2012. 35th Meeting Hammamet, Tunisia. Documento *online*, disponível em:

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/5.3dMeOPPpre-review.pdf.

Consultado a 31 de abril de 2013.

25. WHO, Expert Committee on Drug Dependence. m-chlorophenylpiperazine (mCPP) Pre-Review Report, Junho 2012. 35th Meeting Hammamet, Tunisia. Documento *online*, disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/5.3cmCPPpre-review.pdf. Consultado a 31 de abril de 2013.
26. Barceloux D.G. Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants, 2012. Wiley.
27. Gijssman H.J., Van Gerven J.M., Tieleman M.C., Schoemaker R.C., Pieters M.S., Ferrari M.D., Cohen A.F., Van Kempen G.M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of oral and intravenous meta-chlorophenylpiperazine in healthy volunteers, 2008. *J. Clin. Psychopharmacol*; 18(4): 289-295.
28. Feuchtl A., Bagli M., Stephan R., Frahnert C., Kolsch H., Kuhn K. U., Rao M. L. Pharmacokinetics of m-chlorophenylpiperazine after intravenous and oral administration in healthy male volunteers: Implication for the pharmacodynamic profile, 2004. *Pharmacopsychiatry*; 37 (4): 180-188.
29. Staack R.F., Theobald D.S., Paul L.D., Springer D., Kraemer T., Maurer H.H. In vivo metabolism of the new designer drug 1-(4-methoxyphenyl)piperazine (MeOPP) in rat and identification of the human cytochrome P450 enzymes responsible for the major metabolic step, 2004. *Xenobiotica*; 34(2): 179-92.
30. Baumann M.H., Clark R.D., Budzynski A.G., Partilla J.S., Blough B.E., Rothman R.B. N-Substituted Piperazines Abused by Humans Mimic the Molecular Mechanism of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy', 2005. *Neuropsychopharmacology*; 30: 550-560.
31. Abdel-Rehim M. Microextraction by packed sorbent (MEPS): a tutorial, 2011. *Anal. Chim. Acta.*; 701(2): 119-28.
32. Lichtfouse E., Schwarzbauer J., Robert D. Environmental Chemistry for a Sustainable World: Volume 2: Remediation of Air and Water Pollution, 2012. Springer.
33. Abdel-Rehim M., Andersson A., Breitholtz-Emanuelsson A., Sandberg-Ställ M., Brunfelter K., Pettersson K.J., Norsten-Höög C. MEPS as a Rapid Sample Preparation Method to Handle Unstable Compounds in a Complex Matrix: Determination of AZD3409 in Plasma Samples Utilizing MEPS-LC-MS-MS, 2008. *J. Chromatogr. Sci.*; 46(6):518-23.
34. Queiroz, S.C.N., Collins, C. H., Jardim, I., Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluídos biológicos para posterior determinação cromatográfica, 2011. *Quim. Nova*; 24(1): 68-76.
35. Costa S., Métodos de análise de piperazinas em fluidos biológicos, in [Dissertação de Mestrado]. 2007, Universidade de Aveiro: Aveiro.
36. Simpson N.J.K., Solid-phase extraction: principles, techniques, and applications, 2000. N. J. K. Simpson. Harbor City, California, Marcel Dekker.

37. Barroso M., Moreno I.E.D., Fonseca B., Queiroz J.A., Gallardo E. Role of microextraction sampling procedures in forensic toxicology, 2012. *Bioanalysis*; 4(14): 1805-1826.
38. Thurman, E.M., Mills, M.S., *Solid-phase extraction: principles and practice*, 1998. Wiley New York.
39. Hites R.A. *Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry, Chapter 31- Gas Chromatography-Mass Spectrometry*, 1997.
40. Lachenmeier D.W., Kroener L., Musshoff F., Madea B. Application of tandem mass spectrometry combined with gas chromatography and headspace solid-phase dynamic extraction for the determination of drugs of abuse in hair samples, 2003. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*; 17: 472-478.
41. Kalachova K., Pulkrabova J., Cajka T., Drabova L., Stupak M., Hajslova J. Gas-chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry: a powerful tool for the (ultra)trace analysis of multiclass environmental contaminants in fish and fish feed, 2013. *Anal. Bioanal. Chem*; 405: 7803-7815.
42. Orata F. *Advanced Gas Chromatography - Progress in Agricultural, Biomedical and Industrial Applications - Derivatization Reactions and Reagents for Gas Chromatography Analysis*. Documento *online*, disponível em: <http://www.intechopen.com/books/advanced-gas-chromatography-progress-in-agricultural-biomedical-and-industrial-applications/derivatization-reactions-and-reagents-for-gas-chromatography-analysis>. Consultado em 3 de fevereiro de 2013.
43. Knapp D.R. *Handbook of Analytical Derivatization Reactions*, 1979. Wiley.
44. Kataoka H. *Derivatization reactions for the determination of amines by gas chromatography and their applications in environmental analysis*, 1996. *J. Chromatogr. A*; 733: 19-34.
45. Castro, A.L., Tarelho, S., Silvestre, A., Teixeira, H.M. Simultaneous analysis of some club drugs in whole blood using solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry, 2012. *J Forensic Leg Med.*; 19 (2): 77-82.
46. Cheng, P., Fu C., Lee, C., Liu, C., C, C. GC-MS quantification of ketamine, norketamine, and dehydronorketamine in urine specimens and comparative study using ELISA as the preliminary test methodology, 2007. *J. Chromatogr.B*; 852 (1-2): 443-449.
47. Kim, E., Lee, J., Choi, S., Lim, M., Chung, H. Analysis of ketamine and norketamine in urine by automatic solid-phase extraction (SPE) and positive ion chemical ionization-gas chromatography-mass spectrometry (PCI-GC-MS), 2008. *Forensic Sci. Int.*; 174 (2-3): 197-202.
48. Svensson, J., Gustafsson, L. Determination of ketamine and norketamine enantiomers in plasma by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography, 1996. *J. Chromatogr. B*; 678 (2): 373-376.

49. Wang, K., Shih, T., Cheng, S. Use of SPE and LC/TIS/MS/MS for rapid detection and quantitation of ketamine and its metabolite, norketamine, in urine, 2005. *Forensic Sci. Int.* 147 (1): 81-88.
50. Wada M., Yamahara K., Ikeda R., Kikura-Hanajiri R., Kuroda N., Nakashima K. Simultaneous determination of N-benzylpiperazine and 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine in rat plasma by HPLC-fluorescence detection and its application to monitoring of these drugs, 2011. *Biomed. Chromatogr.* 26(1):21-5.
51. Antia, U., Tingle, M.D., Russell, B.R., Validation of an LC-MS method for the detection and quantification of BZP and TFMPP and their hydroxylated metabolites in human plasma and its application to the pharmacokinetics study of TFMPP in humans, 2010. *J. Forensic Sci.*; 55(5): 1311-1318.
52. Barroso, M., Costa, S., Dias, M., Vieira, D.N., Queiroz, J.A., López-Rivadulla, M., Analysis of phenylpiperazine-like stimulants in human hair as trimethylsilyl derivatives by gas chromatography-mass spectrometry, 2010. *J. Chromatogr. A*, 1217 (40): 6274-6280.
53. Tsutsumi, H., Katagi, M., Miki, A., Shima, N., Kamata, T., Nishikawa, M., Nakajima, K., Tsuchihashi, H., Development of simultaneous gas chromatography-mass spectrometric and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometric determination method for the new designer drugs, N-benzylpiperazine (BZP), 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP) and their main metabolites in urine, 2005. *J. Chromatogr. B* 819 (2):315-322.
54. Dickson, A.J., Vorce, S.P., Holler, J.M., Lyons, T.P., Detection of 1-Benzylpiperazine, 1-(3-Trifluoromethylphenyl)-piperazine, and 1-(3-Chlorophenyl)-piperazine in 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine-Positive Urine Samples, 2010. *J. Anal. Toxicol.* 34(8): 464-469.
55. I.E.D. Moreno, B.M. da Fonseca, M. Barroso, S. Costa, J.A. Queiroz, E. Gallardo Determination of piperazine-type stimulants in human urine by means of microextraction in packed sorbent and high performance liquid chromatography-diode array detection, 2012. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 61: 93- 99.
56. Food and Drug Administration: U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry, bioanalytical method validation. Documento *online*, disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>. Consultado a 23 de fevereiro de 2013.
57. ICH (International Conference on Harmonization). Validation of analytical methods: Methodology ICH Q2 B. Documento *online*, disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf. Consultado a 23 de fevereiro de 2013.

58. World Anti-doping Agency (WADA). Identification Criteria for Qualitative Assays Incorporating Column Chromatography and Mass Spectrometry. 2010. Documento *online*, disponível em: [http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-IS-Laboratories/Technical_Documents/WADA_TD2010IDCRv1.0_Identification Criteria for Qualitative Assays_May 08 2010_EN.doc.pdf](http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-IS-Laboratories/Technical_Documents/WADA_TD2010IDCRv1.0_Identification_Criteria_for_Qualitative_Assays_May_08_2010_EN.doc.pdf). Consultado a 23 de fevereiro de 2013.

Capítulo II - Relatório de Estágio no Hospital Sousa Martins - Vertente Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Atualmente, com a atual conjuntura socioeconómica, cada vez se perfila mais importante a formação e preparação profissionalizante, complementando a vertente académica. Como tal, foi com muito gosto que iniciei esta oportunidade em Farmácia Hospitalar (FH).

A FH define-se como o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino [1].

O papel do farmacêutico hospitalar é de extrema relevância, coabitando multidisciplinarmente com outras profissões, para melhorar o funcionamento dos organismos hospitalares e consequentemente o atendimento ao doente, através de otimização terapêutica e diminuição de erros.

O estágio em FH, parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins (HSM), pertencente à Unidade Local de Saúde da GUARDA (ULSG) e teve a duração de 7 semanas, desde 6 de Maio a 21 de Junho.

No seguinte relatório, irei descrever as diferentes experiências e aprendizagens adquiridas, nas diferentes e vastas áreas da FH englobando a logística, o armazenamento, a distribuição de medicamentos em todos os seus setores, a farmácia clínica, a farmacovigilância e a farmacocinética.

2. Caracterização da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG)

A ULSG foi criada em setembro de 2008 através do Decreto-lei nº 183/2008, sob a forma de Entidade Pública Empresarial (EPE) e possui autonomia administrativa, financeira e patrimonial, nos termos do Decreto-Lei n.º 558/99, de 17 de dezembro [2].

A ULSG presta cuidados de saúde pública, primários, diferenciados e continuados a cerca de 160.000 habitantes, com uma área de influência que perfaz um total de 4.930,4 Km² [2].

A ULSG integra os Centros de Saúde de Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Fornos de Algodres, Gouveia, Guarda e Ribeirinha, Manteigas, Meda, Pinhel, Sabugal, Seia e Trancoso; uma Unidade de Saúde Familiar; o HSM- Guarda; o Hospital de Nossa Senhora da Assunção (HNSA) - Seia; e três tipologias de Cuidados Continuados que funcionam no Hospital Nossa Senhora da Assunção [2].

A ULSG dispõe das especialidades de Cardiologia, Dermatologia, Gastrenterologia, Medicina Geral e Familiar, Medicina Interna, Pneumologia, Psiquiatria, Cirurgia Geral, Oftalmologia, Ortopedia, Otorrinolaringologia (ORL), Ginecologia, Obstetrícia, Pediatria, Neonatologia, Neurologia, Urologia, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP), Unidade Cuidados Intensivos Continuados (UCIC), Unidade de Acidentes Cardiovasculares (UAVC), Unidade Cuidados Intermédios, Unidade de Oncologia/Dor e Unidade de Convalescença [2].

3. Organização dos Serviços Farmacêuticos (SF)

Os SF têm uma equipa constituída pelo diretor do serviço, Dr. Jorge Aperta, por seis farmacêuticos, Dr.^a Anabela Canotilho, Dr.^a Isabel Silva, Dr.^a Conceição Quinaz, Dr.^a Cristina Dinis, Dr.^a Célia Bidarra e Dr.^a Beatriz Juanes, por cinco técnicos, por dois auxiliares e por três administrativos.

Os serviços farmacêuticos estão organizados por diferentes zonas, entre elas, a sala dos farmacêuticos/sala de ambulatório, o gabinete do diretor, a sala de arquivos e biblioteca, o vestiário, o laboratório manipulados, a área suja, a sala serviços administrativos, a zona de receção de encomendas, a sala de distribuição/dose unitária, a sala de reembalagem, o armazém dos medicamentos, pensos e nutrição, o armazém de soros e desinfetantes e a sala dos técnicos.

Durante o decorrer do estágio os SF foram sujeitos a mudança de instalações. Nas novas instalações mantiveram-se as mesmas áreas referidas anteriormente, à exceção da sala de ambulatório que, atualmente é separada da sala dos farmacêuticos. As novas instalações possuem, para além das áreas referidas, uma sala dedicada aos ensaios clínicos, um laboratório para a preparação de alimentação parentérica e um laboratório para a preparação de citotóxicos.

As funções dos SF hospitalares incluem:

- ✓ Seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
- ✓ O aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os

demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos;

- ✓ A produção de medicamentos;
- ✓ A análise de matérias-primas e produtos acabados;
- ✓ A distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde;
- ✓ A participação em Comissões Técnicas [Comissão Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão Controlo Infecção (CCI), Comissão de Ética para a Saúde (CES)];
- ✓ A Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de cuidados farmacêuticos;
- ✓ A colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos;
- ✓ A participação nos ensaios clínicos;
- ✓ A colaboração na prescrição de nutrição parentérica e sua preparação;
- ✓ A Informação de medicamentos;
- ✓ O desenvolvimento de ações de formação [3].

De acordo com as responsabilidades e funções, os SF hospitalares são constituídos pelas seguintes áreas funcionais, no que respeita a medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos:

- ✓ Seleção e aquisição;
- ✓ Receção e armazenagem;
- ✓ Preparação;
- ✓ Controlo;
- ✓ Distribuição;
- ✓ Informação;
- ✓ Farmacovigilância, Farmacocinética e Farmácia Clínica [3].

4. Gestão

A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos realizados pelos SF, que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital [3].

A gestão de medicamentos tem várias fases, começando na sua seleção, aquisição e armazenamento, passando pela distribuição e acabando na administração do medicamento ao doente [3].

O objetivo principal da gestão, aprovisionamento e logística integrada é a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes com a melhor utilização dos recursos disponíveis. O farmacêutico hospitalar é responsável por garantir aos doentes os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos de melhor qualidade e aos mais baixos custos.

A gestão de *stocks* dos produtos farmacêuticos, nomeadamente dos medicamentos, deverá ser efetuada informaticamente, com atualização automática de *stocks*. No HSM a gestão de *stocks* é realizada através do programa de software ALERT.

4.1. Seleção e aquisição

A seleção de medicamentos para o hospital deve ter por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital, podendo assim criar adendas privativas de aditamento ou exclusão ao formulário. A adenda ao FHNM do hospital deverá estar permanentemente disponível para consulta [3].

A aquisição de medicamentos e produtos de saúde é efetuada com base na classificação ABC. A classificação ABC, visa separar os produtos em grupos com características semelhantes, em função do seu valor e consumo, a fim de se proceder a um processo de gestão apropriado a cada grupo. Segundo esta classificação, os produtos podem ser divididos em três classes. A classe A, inclui o grupo de produtos mais importantes que correspondem a um pequeno número de produtos, cerca de 20% da totalidade, mas representando cerca de 60% do valor total do *stock*, a classe C que representa cerca de 60% dos produtos, cuja importância em valor é pequena, representando cerca de 20% do valor do *stock* e por fim, a classe B representa um grupo de produtos em situação e valores intermédios entre as classes A e C. Existe outro tipo de classificação denominada classificação XYZ que tem como parâmetro a importância do produto, onde o X representa produtos semelhantes, o Y representa produtos também semelhantes, mas a sua falta interfere na qualidade dos serviços de saúde prestados e, por último, o Z representa produtos não semelhantes mas a sua falta será crítica [4].

As estimativas de consumo devem ser feitas anualmente, sempre tendo em conta os *stocks* existentes e os compromissos já assumidos. Dependendo do medicamento a adquirir, para medicamentos de uso comum e consumo regular, as estimativas podem ser efetuadas usando os métodos habitualmente utilizados em previsões de consumos. Em caso de medicamentos de uso comum e consumo irregular deve ser avaliada a tendência de consumo, ser considerado o consumo dos 2 anos anteriores e ser considerada a média mensal do ano em curso. Por fim para medicamentos para patologias raras, deve ser avaliado o número de casos tratados anualmente e para medicamentos de introdução recente, a previsão de consumo deve ser estimada em diálogo com os serviços clínicos (SC), que propõem a introdução do medicamento à CFT [5].

Baseado em previsões de consumo cada produto farmacêutico apresenta um respetivo ponto de encomenda. O ponto de encomenda diz respeito à quantidade mínima de um produto farmacêutico a partir da qual é aconselhável a realização de uma encomenda. No HSM, através do programa ALERT é elaborada uma lista de produtos cujas quantidades estão abaixo do ponto de encomenda, de seguida estes produtos são analisados

pormenorizadamente e só então, se envia a lista aos serviços administrativos que por sua vez requisitam os produtos ao serviço de aprovisionamento do hospital.

4.2. Receção e armazenamento

A receção dos medicamentos e produtos farmacêuticos é efetuado pelos SF onde um técnico faz a conferência, qualitativa e quantitativa, dos produtos farmacêuticos rececionados com a guia de remessa, e respetivamente com a nota de encomenda. De seguida dá entrada da encomenda na base de dados e o original da guia de remessa é entregue aos serviços administrativos para enviarem ao serviço de aprovisionamento, a fim de permitir o pagamento pelos serviços financeiros [5]. Por último, os produtos farmacêuticos são transportados para os respetivos locais de armazenamento.

Quanto aos psicotrópicos, estupefacientes, benzodiazepinas e hemoderivados, a receção é feita por um farmacêutico, sendo conferida a quantidade recebida de forma a assegurar que a encomenda foi entregue corretamente pelo fornecedor. Depois, estes medicamentos são armazenados nos respetivos cofres, aos quais só têm acesso os farmacêuticos.

O SF do HSM tem dois armazéns. Um armazém está organizado em diferentes seções: medicamentos de “uso comum”, alimentação parentéricos e entéricos, medicamentos foro psiquiátrico, medicamentos de aplicação oftálmica, citotóxicos, contraceptivos, pensos e medicamentos de elevada rotatividade. Este armazém engloba também uma arca frigorífica para armazenar o plasma, um frigorífico para os citotóxicos, um frigorífico para hemoderivados, um frigorífico para imunomoduladores e alguns frigoríficos para vacinas. No outro armazém, de maiores dimensões e perto da zona de descarga, encontram-se os medicamentos de grande volume como desinfetantes, soros e água destilada.

O armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos deve ser feito de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos [3].

Ambos os armazéns apresentam uma temperatura inferior a 25 °C, humidade inferior a 60% e proteção da luz solar direta. Os frigoríficos encontram-se a temperaturas entre 2-8 °C e são monitorizados 24 horas por dia pelos farmacêuticos que têm acesso aos dados informaticamente pela transmissão de uma sonda colocada no interior de cada frigorífico.

Todos os medicamentos são colocados nas prateleiras através da rotação de *stocks first in first out* (FIFO) que permite que os medicamentos com o prazo de validade mais curto sejam os primeiros a sair. Além disso, os prazos de validade são verificados mensalmente pelo farmacêutico no sentido de ver quais expiram nos próximos 6 meses para que caso não se verifique o seu consumo sejam trocados por outros com um maior prazo de validade ou por uma nota de crédito.

Com a passagem para as novas instalações, o cofre dos estupefacientes e psicotrópicos e o armário das benzodiazepinas que antes se encontravam fora do armazém passaram a integrar o armazém central.

4.3. Distribuição

A distribuição de medicamentos tem como objetivo garantir o cumprimento da prescrição, racionalizar a distribuição dos medicamentos, garantir a administração correta do medicamento, diminuir os erros relacionados com a medicação (administração de medicamentos não prescritos, troca da via de administração, erros de doses), monitorizar a terapêutica, reduzir o tempo de enfermagem dedicado às tarefas administrativas e manipulação dos medicamentos e, por último, racionalizar os custos com a terapêutica [3].

Os SF são responsáveis pela obtenção, distribuição e controlo de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, utilizados no hospital, quer para doentes em regime de internamento, quer em regime de ambulatório [5].

A distribuição de medicamentos é uma função da FH que, com metodologia e circuitos próprios, torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, para cumprimento da prescrição médica proposta, para cada doente e todos os doentes do hospital. O sistema de distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos é considerado o mais seguro e eficaz baseado nos anos de experiência e reflexão [5].

Nem sempre é viável a distribuição de medicamentos em dose unitária, existindo alternativas de distribuição de medicamentos. Assim, poderão coexistir, complementando-se, mais do que uma variante de sistemas de distribuição [5].

4.3.1. Distribuição tradicional

A distribuição tradicional ou clássica caracteriza-se por uma dispensa de medicamentos por SC, baseada numa requisição efetuada pela enfermagem e implica a formação de um *stock*. Neste sistema de distribuição, os SF e o SC preconizam previamente todos os medicamentos que irão constituir o *stock* fixo e as respetivas quantidades, bem como a periodicidade com que os pedidos podem ser realizados [6].

O circuito da distribuição tradicional inicia-se com a prescrição médica e o enfermeiro recorre ao *stock* para efetuar a administração da medicação prescrita. Posteriormente, o enfermeiro envia um pedido de reposição da medicação em falta, via eletrónica ou via manual, aos SF. Em horário preconizado, realiza-se o transporte até ao SC requisitante, onde o enfermeiro responsável pela reposição do *stock* confere e armazena a medicação [6].

Por ser um sistema centrado nos profissionais de enfermagem, os SF tornam-se meros distribuidores de medicação, o que potencia a ocorrência de erros. Para além disso, há um consumo excessivo do tempo de enfermagem em atividades relacionadas com o

medicamento, em detrimento dos cuidados de saúde prestados aos doentes. Os custos para a instituição tornam-se mais elevados devido a desvios de medicação, reposição inadequada ou até mesmo prazos expirados. Outra desvantagem é o facto de os medicamentos serem dispensados sem que os SF tenham conhecimento de para quem e para que finalidade serão usados, reduzindo assim a possibilidade de seguir o perfil farmacoterapêutico do doente [6].

4.3.2. Sistema de reposição de *stocks* nivelados

Em comparação com a distribuição clássica, neste sistema a dispensa de medicamentos é feita também tendo como base um *stock* fixo estabelecido pelo diretor clínico, o enfermeiro chefe e o farmacêutico de acordo com as necessidades do SC [3].

A reposição de *stocks* é periódica e a verificação e pedido de reposição dos *stocks* é feito pelo enfermeiro. No entanto, este sistema é centrado no farmacêutico que verifica o pedido de reposição para posterior análise e reajustamento de *stocks* tendo em conta o consumo médio e não apenas um *stock* fixo como na distribuição clássica [5].

No HSM, o farmacêutico informaticamente através do programa ALERT analisa o pedido, confere unitariamente cada produto e procede à sua validação. De seguida, o pedido é enviado para o técnico que distribui a medicação ao respetivo SC.

4.3.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária perfila-se como o mais seguro e eficaz pois todas as prescrições médicas têm de ser revistas pelo farmacêutico durante a elaboração do perfil farmacoterapêutico (interações, duplicação de terapêuticas, posologias inadequadas). Caso exista algum erro no perfil farmacoterapêutico, o farmacêutico contacta com o prescriptor e o problema é imediatamente resolvido.

Os medicamentos devem ser dispensados em doses unitárias, e distribuídos de acordo com o perfil farmacoterapêutico, num período máximo de 24 horas. Neste sistema todas as funções inerentes, nomeadamente reembalagem, interpretação da prescrição médica, elaboração do perfil farmacoterapêutico e distribuição são coordenadas pelos SF. Em cada embalagem unitária deve constar obrigatoriamente o nome genérico, a dosagem, o prazo de validade e o lote de fabrico do medicamento [5].

A distribuição de medicamentos em sistema de dose unitária apresenta várias vantagens como um aumento da segurança no circuito do medicamento, um melhor conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, uma diminuição dos riscos de interações, uma racionalização terapêutica, um maior tempo de dedicação por parte dos enfermeiros aos cuidados dos doentes e menor tempo perdido com os aspetos de gestão relacionados com os medicamentos, uma maior eficiência associada aos custos e uma maior redução dos desperdícios [3].

No HSM nem todos os SC implementaram este sistema apesar das suas vantagens, além disso a prescrição médica é ainda feita manualmente, o que claramente poderá suscitar a ocorrência de erros.

Os SC que utilizam este tipo de distribuição de medicamentos são os serviços de Medicina A e B, UAVC, Cirurgia Homens, Cirurgia Mulheres, Ortopedia Homens, Ortopedia Mulheres, Pneumologia, UCIP e Cardiologia. Nestes serviços o percurso inicia-se com a recolha da cópia das folhas de prescrição por um auxiliar que entrega posteriormente a um farmacêutico. A cada farmacêutico estão atribuídos os respetivos SC. De seguida, faz-se a transcrição da medicação para uma base de dados informática e são corrigidos quaisquer erros ou dúvidas juntamente com o clínico prescritor. O perfil farmacoterapêutico é então submetido a uma validação e enviado aos técnicos que elaboram os respetivos “carros”, que são distribuídos até aos respetivos SC por um auxiliar. De realçar que cada SC tem um horário definido diário para a entrega da medicação, que foi efetuado conjuntamente pelos SF e pela enfermagem.

4.3.4. Ambulatório

A dispensa de medicamentos a doentes em regime ambulatório, por parte dos SF hospitalares, surge da necessidade de se fazer face a situações em que o fornecimento dos mesmos não possa ser assegurado por farmácias comunitárias, bem como da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados. Esta vigilância e controlo são exigidos pelas características próprias das patologias, pela potencial carga tóxica dos fármacos utilizados no seu tratamento e também, muitas vezes, pelo seu elevado valor económico [3].

Os SF deverão estabelecer os circuitos e as necessidades em termos de instalações, equipamento e pessoal, de acordo com o tipo de valências, consultas externas do hospital e número de doentes assistidos em ambulatório. Estes serviços devem dispensar aos doentes os medicamentos, a que têm direito, corretamente embalados e identificados, bem como garantir a existência de profissionais de saúde que lhes dispensem informação e aconselhamento, fomentando a sua correta utilização [3].

A confidencialidade dos dados deve ser devidamente assegurada. O horário de funcionamento deste serviço deverá ser estabelecido de acordo com o diretor dos serviços farmacêuticos, serviços prescritores e necessidades dos doentes [5].

O farmacêutico deve ser responsável pela distribuição, informação e controlo de todos os medicamentos dispensados aos doentes em regime de ambulatório, incluindo as amostras para ensaio clínico, organizar um sistema de controlo com registo do perfil farmacoterapêutico dos doentes e elaborar procedimentos de dispensa e processamento de receituário de acordo com a regulamentação em vigor e diretrizes do Conselho de Administração [5].

A evolução da tecnologia do medicamento permitiu que um número significativo de doentes possa fazer os seus tratamentos em regime de ambulatório, com as vantagens de uma redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar, uma redução dos riscos inerentes a um internamento (infecções nosocomiais) e a possibilidade do doente continuar o tratamento no seu ambiente familiar [3].

A distribuição a doentes em regime de ambulatório no HSM é rigorosamente controlada. Inicialmente, as receitas são analisadas e caso obedeçam às normas de dispensa os medicamentos são aviados. A medicação é fornecida para um período de 30 dias, e caso a receita seja para 6 meses esta é guardada pelos SF até à próxima consulta médica do utente. Cada receita é assinada pelo farmacêutico, onde também se regista o número de unidades, o lote e a data de dispensa. Depois, são efetuados os registos informáticos para cada receita onde se guarda o número de utente, o nome do utente, o nome do medicamento por denominação comum internacional (DCI) e respetiva dosagem, o número de unidades cedidas, o nome do médico e o nome do farmacêutico responsável pelo atendimento. Além disso, guardam-se registos manuais em forma de tabela com a lista de utentes a fazer tratamento onde se registam as datas em que vieram buscar a sua medicação e se verificam erros de compliance, sendo também mais fácil alertar os utentes em caso de esquecimento.

Por fim, as receitas são faturadas, sendo que as receitas abrangidas pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) ficam arquivadas nos SF e as receitas com outro organismo são enviadas para a contabilidade para serem faturadas.

Os medicamentos só podem ser dispensados se forem prescritos por um clínico do HSM, com exceção a esta situação os medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas que pode ser efetuada em consultas especializadas noutros hospitais ou em consultórios particulares, devendo o médico prescriptor referir a menção ao Despacho n.º 18419/2010 [7].

Uma lista de medicamentos legislados sujeitos a dispensa em regime de ambulatório encontra-se representada no anexo II. O HSM não abrange todas as doenças envolvidas na legislação, dispensado tratamento para as seguintes patologias:

- ✓ Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas;
- ✓ Insuficiência renal crónica;
- ✓ Esclerose lateral amiotrófica;
- ✓ Hepatite C;
- ✓ Esclerose múltipla;
- ✓ Doença de Crohn [8].

Quanto a medicamentos não abrangidos pela legislação destinados a doentes com patologias crónicas, pertencentes a grupos terapêuticos comparticipáveis a 100%, desde que prescritos na consulta externa do hospital, poderão ser fornecidos gratuitamente pelos SF, mediante autorização do Conselho de Administração [5].

4.3.5. Distribuição ULSG

As vacinas são mensalmente distribuídas para os diferentes Centros de Saúde e é efetuado um controlo de *stocks* através do programa SINUS. Além disso, são elaboradas tabelas mensais com as saídas de vacinas para cada Centro de Saúde de forma a controlar as quantidades pedidas anualmente.

Após verificar os *stocks*, é realizada uma requisição das vacinas necessárias no nome do respetivo Centro de Saúde e a sua validação, para posterior dispensa.

Na dispensa, é enviado com a encomenda um registo manual com a quantidade, o nome comercial, o número de lote e a data de validade de cada tipo de vacina, de forma que o enfermeiro do Centro de Saúde possa conferir e confirmar que a encomenda está correta. Este registo é por fim assinado pelo enfermeiro e enviado de volta aos SF.

As vacinas são acondicionadas em caixas térmicas juntamente com acumuladores térmicos e uma sonda para verificar a variação de temperatura durante a viagem.

Além das vacinas, anticoncecionais, desinfetantes, pensos e suplementos alimentares são distribuídos do HSM para os diversos Centros de Saúde.

5. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial

5.1. Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

Os medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepínicos estão regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e só podem ser dispensados mediante o correto preenchimento do anexo X da Portaria 981/98, de 8 de junho. No HSM os anexos para os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos foram adaptados e são ligeiramente diferentes (anexo III/anexo IV) [9,10]. Quanto às benzodiazepinas o anexo é semelhante ao anexo X da Portaria 981/98 (anexo V).

No HSM, o enfermeiro chefe de um SC faz a requisição aos SF. O farmacêutico preenche o impresso consoante seja psicotrópico ou estupefaciente com o nome da substância ativa por DCI, a forma farmacêutica, a dosagem e a quantidade e depois, tanto o farmacêutico como o enfermeiro assinam o impresso. A parte destacável deste documento fica arquivado nos SF e a outra parte acompanha o medicamento para o serviço para ser preenchida com os nomes dos doentes a quem foi administrado o medicamento. Depois de toda a medicação ter sido administrada, o destacável assinado pelo enfermeiro é entregue nos SF, sendo extremamente importante, verificar se as unidades administradas correspondem às cedidas.

As dispensas realizadas são imputadas informaticamente, permitindo saber o *stock* que ainda permanece no serviço. Os medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e

benzodiazepínicos estão sujeitos a uma maior atenção como tal existe um forte controlo do registo de saídas e de entradas e verificação regular dos *stocks* destes medicamentos, efetuada pelo farmacêutico responsável.

5.2. Hemoderivados

Um hemoderivado consiste num medicamento preparado à base de componentes de sangue, nomeadamente de albumina, de concentrados de fatores de coagulação e de imunoglobulinas de origem humana [11].

Para melhor compreender uma eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica dos medicamentos e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue, procedimentos de registo da requisição, distribuição e administração dos medicamentos hemoderivados foram criados segundo o Despacho nº1051/2000. Os atos de requisição, distribuição e administração são registados na ficha representada no anexo VI, constituída por duas vias, «via farmácia» e «via serviço». Aquando da dispensa deste tipo de medicamentos, o farmacêutico analisa e valida a prescrição, preenche o quadro C da ficha e cede o medicamento. A “via farmácia” é arquivada nos SF e a “via serviço” é enviada, juntamente com o medicamento, para o serviço requisitante, de modo que as administrações do hemoderivado sejam registadas no quadro D da “via serviço”. Os registos relativos aos hemoderivados devem ser guardados durante 50 anos [12].

No HSM, no que concerne o plasma, quando um SC faz uma requisição é necessário retirá-lo do congelador onde se encontra armazenado a uma temperatura de -40°C, e proceder à sua descongelação em banho-maria a cerca de 37°C durante 20 minutos. Após o descongelamento, este deve ser utilizado num prazo máximo de oito horas. Por fim, o plasma é entregue no serviço requisitante pelo farmacêutico e é assinado o registo conjuntamente com o enfermeiro.

5.3. Medicamentos extra-formulário

Por vezes o FHNM não abrange toda a medicação necessária para um tratamento eficaz de todos os doentes, havendo falta de alguns medicamentos para patologias específicas e nem sempre os medicamentos que estão no FHNM são os mais indicados para uma situação específica de um doente (resistências antibióticos).

Posto isto e dado que o formulário não é um instrumento limitativo da prescrição médica, a CFT deve deliberar sobre a utilização de fármacos não contemplados no FHNM nestas situações; estas comissões podem ainda elaborar normas orientadoras e protocolos de utilização de determinados medicamentos e outros produtos farmacêuticos, devendo os serviços farmacêuticos hospitalares contribuir para a sua divulgação, implementação e velar pela boa aplicação dos mesmos. É evidente que não pode ser esquecida a vertente económica

no contexto duma terapêutica racional, pelo que os medicamentos extra-formulário devem estar submetidos a controlo especial [13].

Sempre que seja necessária a utilização de um medicamento que não se encontre no FHNM nem nas adendas criadas pela CFT, o médico deve justificar o pedido através de preenchimento de um impresso existente para esse efeito (anexo VII).

5.4. Antibióticos de reserva

A infeção hospitalar é, cada vez mais, uma preocupação crescente para todos os profissionais e sistemas de saúde. A sua dimensão e gravidade tornam indispensável uma gestão sensata dos antimicrobianos disponíveis [13].

Com um aumento do número de resistências bacterianas, cada vez mais se deve promover um uso racional de antibióticos. Por vezes, quando existe um caso de multirresistência é necessário recorrer a antibióticos de última linha.

No HSM existe uma lista de antibióticos e antifúngicos de uso restrito que requerem a justificação pelo clínico aquando da sua prescrição. Entre eles encontram-se o linezolid, a colistina, a daptomicina, a tigeciclina, a anidalfungina e o voriconazol.

6. Gases medicinais

Os gases medicinais são gases ou mistura de gases, liquefeitos ou não, destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano e que desenvolvam uma atividade apropriada a um medicamento, designadamente pela sua utilização em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico *in vivo* ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinados a transplantes [11].

Na ULSG é utilizado oxigénio líquido, oxigénio gasoso (X50, X7, X3), protóxido de azoto em rampa, dióxido de carbono (CO₂), mistura de gases, azoto líquido, argón (Ar) e hélio (He).

O O₂ é usado em muitos SC do hospital mas sobretudo na Pneumologia e tem como objetivo o tratamento de deficiências a nível de O₂. O CO₂ é usado no bloco operatório (BO) e no laboratório de microbiologia, o protóxido de azoto é usada no BO, o azoto líquido é usado na dermatologia e o Ar e He são usados na cirurgia de ambulatório e urologia.

As garrafas de O₂ gasoso são pedidas pelos serviços do HSM, pelos Centros de Saúde e pelo HNSA através do programa ALERT, sendo validados pelo farmacêutico responsável no HSM. Quanto ao O₂ líquido, é verificado diariamente e quando atinge um nível crítico, é necessário efetuar uma encomenda ao fornecedor. O fornecedor desloca-se ao HSM e abastece o depósito. Após a entrega destes produtos, o farmacêutico responsável por esta área verifica se o gás obedece a todos os critérios de qualidade e segurança.

7. Farmacotecnia

A farmacotecnia (*pharmakon*: medicamento; *techné*: arte) é por definição, “a arte do medicamento”. Atualmente designada por Tecnologia Farmacêutica é a ciência que estuda a formulação e preparação de medicamentos seguros e eficazes [14].

Atualmente, cada vez menos se produzem medicamentos nos hospitais. As preparações que se fazem destinam-se essencialmente a:

- ✓ Doentes individuais e específicos (fórmulas pediátricas);
- ✓ Reembalagem de doses unitárias sólidas;
- ✓ Preparações assépticas (soluções e diluições de desinfetantes);
- ✓ Preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas [3].

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, que regula a prescrição e preparação de manipulados, o farmacêutico ao preparar um medicamento deve assegurar-se da qualidade da preparação, verificar a segurança do medicamento, no que diz respeito às doses da(s) substância(s) ativa(s) e verificar a existência de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente [15].

A preparação de um manipulado é um ato de exceção, só podendo realizar-se se não existir no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida e apenas nos seguintes casos:

- ✓ Medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea;
- ✓ Medicamentos manipulados preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico;
- ✓ Medicamentos manipulados destinados a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas [15].

7.1. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

No que concerne as formas farmacêuticas não estéreis, assume particular importância a necessidade de preparação de medicamentos em pequena escala num grupo particular de doentes, a pediatria. A pediatria representa um grupo de doentes com diferenças fisiológicas durante o seu desenvolvimento que invalidam a extrapolação da investigação científica, realizada, maioritariamente, em ensaios clínicos na população adulta [14].

A preparação de “papéis medicamentosos” por pulverização das formas sólidas orais comercializadas, bem como a preparação de formulações líquidas orais extemporâneas são alguns dos desafios enfrentados pelos farmacêuticos hospitalares. A inexistência de formulações validadas e descritas nos livros oficiais, a dificuldade de aquisição de matérias-primas adequadas, o controlo de qualidade exigido, as questões técnicas e científicas de resolução imediata, a garantia de qualidade apropriada, constituem alguns dos fatores que

levam a considerar a preparação de formas farmacêuticas extemporâneas como uma das atividades de mais elevado risco da profissão farmacêutica [14].

O farmacêutico valida a prescrição médica e de seguida procede-se à preparação do manipulado, verificando que tem na sua presença todo o material necessário e que se encontra devidamente equipado. Após a preparação do manipulado este é devidamente rotulado com a identificação do hospital, a forma farmacêutica, o princípio ativo, a data de preparação e o prazo de validade.

Antes de seguirem para os serviços ou para o setor de ambulatório, todos os manipulados são validados pelo farmacêutico que verifica não só as características organolépticas do manipulado mas também o cumprimento dos procedimentos de preparação estabelecidos.

Durante o estágio preparei manipulados como xarope comum, xarope de trimetoprim e papéis de nitrofurantoína.

7.2. Preparação de formas farmacêuticas estéreis

A preparação de formas farmacêuticas estéreis apresenta vários problemas de estabilidade e esterilidade associados à preparação e manipulação de grupos específicos de medicamentos, nomeadamente os medicamentos antineoplásicos, radiofármacos, misturas para nutrição parentérica, colírios e medicamentos biológicos. A sua manipulação, em ambientes controlados, obrigatoriamente sob supervisão farmacêutica, tem com o objetivo a minimização dos riscos potenciais de contaminação microbiológica, de partículas, de contaminação por pirogénios e erros de preparação, a garantia da proteção do meio ambiente e simultaneamente a redução de custos [14].

O atingir destes objetivos depende muito de destreza, do treino e da atitude do pessoal envolvido neste tipo de operações. A garantia de qualidade assume grande importância neste campo e as operações devem seguir rigorosamente métodos de preparação e procedimentos cuidadosamente estabelecidos e validados.

A otimização de recursos técnicos e profissionais obtidas pela centralização da preparação destes medicamentos implicou que, nas últimas décadas, fossem efetuados nos serviços farmacêuticos hospitalares investimentos nas instalações e equipamentos, bem como na formação e especialização dos farmacêuticos nesta área [14].

O fabrico de preparações estéreis deve ser feito em áreas limpas, em que a entrada de pessoal e dos materiais é feita por antecâmaras. As áreas limpas devem ser mantidas num estado de limpeza convencional e alimentadas com ar devidamente filtrado, como vem descrito na Portaria n.º 42/92 de 23 de Janeiro. As operações para a preparação dos componentes, preparação do produto, enchimento e esterilização têm de ser feitas em áreas limpas e separadas [3,16].

7.3. Purificação da água para preparação de manipulados

Os SF do HSM possuem um purificador de água. A água purificada deve possuir um registo da hora e data em que foi produzida e é aconselhável que a água seja preparada imediatamente antes da sua utilização, minimizando o risco de ser contaminada.

7.4. Reembalagem e Rotulagem

A reembalagem e rotulagem de medicamentos em unidose devem ser efetuada de maneira a assegurar a segurança e qualidade do medicamento.

A reembalagem e rotulagem devem permitir aos SF disporem do medicamento, na dose prescrita, de forma individualizada (dose unitária - dose de medicamento que não necessita de mais manipulações para ser administrada aos doentes), permitindo assim, reduzir o tempo de enfermagem dedicado à preparação da medicação a administrar, reduzir os riscos de contaminação do medicamento, reduzir os erros de administração e uma melhor racionalização económica [3].

No HSM a reembalagem é realizada na sala de reembalagem, equipada com um aparelho automatizado, que permite reembalar formas farmacêuticas sólidas. As formas farmacêuticas sólidas são retiradas dos blisters ou frascos onde estão embaladas e são colocadas nos orifícios do aparelho para serem reembaladas. Os medicamentos reembalados têm um prazo de validade máximo de 6 meses, desde que a sua validade seja superior a esta.

A rotulagem serve para garantir a identificação do medicamento reembalado. O rótulo deve conter obrigatoriamente o nome por DCI e a sua composição, quantidade da preparação, expressa em volume, peso ou contagem, a dosagem, o prazo de validade e o número de lote. Também pode constar o nome comercial, o lote de reembalagem e código de barras [5].

Através deste procedimento conjunto de reembalagem e rotulagem protege-se o medicamento dos agentes ambientais e assegura-se que o medicamento possa ser utilizado com segurança, rapidez e comodidade [3].

8. Nutrição entérica e parentérica

A nutrição entérica diz respeito à forma de nutrição na qual os nutrientes são administrados por sonda. Podem ser administradas por via oral como suplemento de alimentos correntes (quando a ingestão é insuficiente) ou como única forma da nutrição oral [17].

No HSM, existem diferentes tipos de dietas, entre elas, dieta normal, dieta hipercalórica, dieta hiperproteica e dieta hipocalórica. Existe ainda nutrição específica para doentes diabéticos.

A nutrição parentérica tem como formulações preparações injetáveis, prontas ou de preparação extemporânea. Os macronutrientes são veiculados por soluções concentradas de glucose; soluções de aminoácidos essenciais e não essenciais (de perfis diferenciados); emulsões lipídicas, veiculando triacilgliceróis de cadeia longa (LCT) e/ou de cadeia média (MCT), obtidos a partir de óleos vegetais, em geral soja ou azeite. Todos são apresentados em concentrações variáveis [17].

Estas formulações podem ser administradas através de veia periférica ou por veia central. Podem ser administradas conforme adquiridas, em perfusão simultânea através de sistema em Y, um "braço" com aminoácidos e outro "braço" com uma das formulações que veiculam energia [17].

As mesmas formulações podem ser utilizadas, tendo em conta compatibilidades, para preparação de misturas intravenosas individualizadas, em câmaras de fluxo de ar laminar, com rigorosa técnica asséptica, na farmácia hospitalar [17].

A indústria farmacêutica comercializa *kits* e misturas (bolsas bi- ou tricompartimentadas) de diferentes composições em macro e micronutrientes. As vitaminas exigem sempre adição nas 24 horas prévias à administração. As formulações de micronutrientes (electrólitos, oligoelementos, vitaminas) específicas para nutrição parentérica são adicionadas às formulações isoladas ou a qualquer tipo de misturas, segundo regras rigorosas de estabilidade e assepsia [17].

No HSM, as formulações injetáveis utilizadas já vêm prontas e a função do farmacêutico é validar a distribuição ao SC requisitante. Qualquer adição necessária de macronutrientes ou micronutrientes é efetuada nos SC por um enfermeiro e de seguida administrada ao doente.

9. Farmácia Clínica

O conceito de farmácia clínica tem por base o desenvolvimento da atividade do farmacêutico centrada no doente com o objetivo de otimizar a terapêutica farmacológica promovendo a cura e/ou prevenção da doença [18].

A sua implementação passa pela inclusão do farmacêutico na equipa multidisciplinar, devendo parte do seu tempo de trabalho ser desenvolvido nos serviços clínicos, junto do doente e dos outros profissionais de saúde, aportando com os seus conhecimentos de farmacodinamia, farmacocinética, interações, monitorização da adesão e dos resultados da terapêutica, um significativo contributo na elaboração do plano terapêutico, no desenvolvimento e implementação de protocolos clínicos e em ações de formação sobre a utilização racional dos medicamentos [18].

Atualmente, a farmácia clínica é um conceito que transforma a farmácia hospitalar de fabricante e dispensadora de medicamentos, para uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores

riscos possíveis, tendo o farmacêutico hospitalar um papel cada vez mais determinante como parte da equipa clínica, acompanhando diretamente o doente nos serviços e prestando apoio contínuo aos médicos e enfermeiros desse serviço [3].

10. Farmacovigilância

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992, pelo Despacho Normativo n.º 107/92, de 27 de junho, sendo atualmente regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 242/2002 de 5 de novembro. O INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do SNF [19].

O papel do farmacêutico não se limita à responsabilidade de dispensar o medicamento na dose e condições corretas, mas também contribuir para a deteção de quaisquer reações adversas que possam surgir da sua utilização [5].

O FH como membro integrante do SNF deve participar em programas de monitorização e colaborar com o SNF, em articulação com os médicos prescritores, na deteção de reações adversas e sua notificação para o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) do INFARMED [5].

A contribuição para a prevenção e deteção destas reações passa por despistar fatores que possam favorecer o aparecimento destes efeitos [prescrição de doses inadequadas às necessidades do doente, automedicação, prolongamento excessivo de determinadas terapêuticas, duplicidade de fármacos com atividade farmacológica similar, características de doentes que possam influenciar a resposta aos medicamentos (idade, alergias, estado da função renal e hepática)] e sensibilizar o médico prescritor para a monitorização de reações adversas, especialmente quando as características farmacológicas dos medicamentos e o perfil dos doentes assim o exigem [5].

O farmacêutico deve recolher e registar adequadamente na ficha de notificação (anexo VIII), o aparecimento de qualquer reação adversa grave ou não esperada a um medicamento e enviar as notificações rapidamente para o SNF [3].

11. Farmacocinética

A farmacocinética clínica é um ramo da farmácia hospitalar, cujo objetivo primordial é uma correta administração de fármacos resultante da medição de níveis séricos desse fármaco, o que se traduz por um controlo terapêutico individualizado [3].

A monitorização de concentrações farmacológicas séricas permite à equipa clínica, administrar a dose certa necessária de um determinado fármaco sem o perigo de sobredosagem ou subdosagem, perigo esse que em certas classes de medicamentos se torna

de grande relevância, como é o caso de medicamentos de índice terapêutico estreito ou com variabilidade do comportamento cinético [3].

O SF faz as medições dos níveis séricos dos medicamentos nos laboratórios do hospital, sendo depois os resultados dessas análises, interpretados pelo farmacêutico hospitalar especialista neste campo [3].

12. Informação sobre medicamentos

A informação de medicamentos é uma atividade farmacêutica importante que desde sempre tem sido dispensada aos doentes [3]. Consiste na organização de conhecimentos, obtidos de fonte publicada, e técnicas que permitirão a transmissão de conhecimentos sobre os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos destinados à realização de uma terapêutica correta [5].

O objetivo da informação dos medicamentos é promover o uso seguro, eficaz e económico de medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos nos doentes [5].

O FH como especialista do medicamento e atendendo à sua situação estratégica, deve ser responsável pela cedência de informação e aconselhamento personalizados, tendo como principais objetivos promover a utilização correta dos medicamentos, fomentar a adesão do doente à terapêutica, cedendo-lhe a informação de modo a que, este possa tomar conscientemente as suas decisões sobre o tratamento a que vai ser submetido e compreenda as implicações dos seus atos e fomentar a comunicação entre doentes e prestadores de cuidados de saúde [5].

No entanto, a crescente complexidade e número de novos medicamentos requer a criação de um Centro de Informação de Medicamentos (CIM), nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, que compilam e tratam a informação científica sobre medicamentos e a transmitem a outros profissionais de saúde [3].

O CIM destina-se a proporcionar informação objetiva, independente e em tempo útil sobre medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, mediante a seleção, análise e avaliação das fontes disponíveis realizada por profissionais especializados. Nos hospitais o CIM é parte integrante do Serviço de Farmácia Hospitalar. Caso o CIM não exista, há como alternativa os Serviços de Informação de Medicamentos, atividade dirigida a proporcionar informação sobre medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos [5].

O CIM tem dois métodos para transmitir informação ao doente: informação ativa ou informação passiva. A informação ativa consiste na elaboração de seminários e folhetos informativos, sendo a sua principal atividade em colaboração com a CFT a elaboração do Boletim de Informação Terapêutica. O boletim deve ser uma publicação periódica sobre medicamentos, com poucas páginas e de fácil leitura. Pode incluir revisões sobre novos fármacos, consultas de interesse recebidas no CIM, comunicados e recomendações da CFT,

política de medicamentos no hospital, comentários sobre publicações, alertas sobre novos efeitos adversos e estudos de utilização de medicamentos [5].

Na informação passiva, o CIM contribui para a resolução de problemas relativos ao medicamento, através de consultas de outros profissionais de saúde. A resposta deve ser objetiva, completa e atempada. O CIM deve estar devidamente preparado para responder a solicitações relativas a medicamentos e produtos farmacêuticos [5].

É dever do farmacêutico hospitalar estar familiarizado com a confidencialidade dos dados dos doentes, dos produtores de medicamentos e de quem consulta o centro [3].

Outra função do CIM é ajudar à elaboração e manutenção do Formulário Hospitalar em colaboração com a CFT. O formulário deve refletir a política de medicamentos no hospital devendo ser continuamente revisto. O CIM deve participar na seleção de princípios ativos e formas farmacêuticas através da revisão crítica da literatura (com avaliação de evidência científica da literatura, eficácia, segurança e custos), proporcionando à comissão dados comparativos do fármaco em questão [5].

13. Ensaio clínicos

Um ensaio clínico define-se como qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou 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 [20].

O FH além das funções inerentes a membro da Comissão de Ética do hospital é o responsável pelo armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais, de acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, que transpõe para a ordem jurídica nacional, a Diretiva Europeia sobre Ensaio Clínicos, Diretiva n.º 2001/20/CE [3].

Além disso, é também responsável pelo cumprimento de normas que estabelecem os princípios e diretrizes de boas práticas de fabrico de medicamentos experimentais, em relação a cada lote de fabrico, pelo registo, em livro de registo próprio ou documento equivalente, pela atualização permanente do livro de registo ou documento equivalente. O livro de registo ou documento equivalente deve ser mantido à disposição da autoridade competente durante 10 anos [20].

O INFARMED é a autoridade competente, para os efeitos previstos na presente lei, cabendo-lhe ainda proceder à inspeção das boas práticas de ensaios clínicos, no contexto de um ensaio clínico ou fora dele [20].

14. Controlo de qualidade

A qualidade em saúde é o conjunto de propriedades e qualidades de um serviço de saúde, que confere a aptidão para satisfazer adequadamente as necessidades implícitas e explícitas dos doentes [3].

A qualidade consiste em normas e procedimentos em diferentes áreas funcionais de atuação dos serviços farmacêuticos, constituindo o sustentáculo de um sistema de qualidade, na medida em estes procedimentos podem ser transformados em critérios e padrões internacionalmente aceites, tornando-se assim um instrumento que poderá ser aferido por qualquer dos sistemas de gestão da qualidade que adiante se enunciam [3].

Um sistema de garantia de qualidade tem como base, a existência de procedimentos padronizados. Os procedimentos devem ser escritos, (escrever o que se faz, fazer o que se escreve), documentados e regularmente revistos e atualizados, para todas as atividades desenvolvidas pelos serviços farmacêuticos e que foram referidas ao longo deste manual.

De salientar, o papel relevante da segurança e proteção do pessoal, medicamentos, instalações e equipamentos, ou seja, a gestão do erro e de outros riscos. Para uma correta gestão do risco, torna-se imprescindível implementar planos de segurança para proteger, a qualquer altura e em qualquer circunstância, as estruturas físicas e o pessoal afeto ao serviço farmacêutico [3].

Os sistemas de gestão da qualidade, a partir de critérios e padrões definidos, promovem a validação dos procedimentos, impulsionam as diferentes fases do ciclo da qualidade desenvolvendo a melhoria contínua da qualidade, com objetivos e metodologias diferentes. Existem vários sistemas de gestão da qualidade de que são exemplos, o modelo de certificação de processos e serviços (ISO 9002/2000), os modelos de acreditação do *Health Quality System (King's Fund)* e da *Joint Commission International*, o modelo canadense, o prémio de excelência da *European Foundation for Quality Management (EFQM)*, entre outros [3].

15. Comissões Técnicas

15.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica

A CFT tem como objetivo a obtenção de um tratamento seguro com uma melhor racionalização de custos. O Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003 regula as competências, composição e modo de funcionamento das comissões de farmácia e de terapêutica [21].

A CFT é constituída no máximo por seis membros, três médicos e três farmacêuticos, sendo presidida pelo diretor clínico do hospital ou por um dos seus adjuntos, sendo os

restantes médicos nomeados pelo diretor clínico do hospital e os farmacêuticos pelo diretor dos serviços farmacêuticos [21].

A CFT tem como funções atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos; elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos; emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, que serão enviados trimestralmente ao INFARMED; velar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas; pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas; apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo diretor dos serviços farmacêuticos do hospital; e elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo diretor dos serviços farmacêuticos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica [21].

A CFT reúne obrigatoriamente de três em três meses, abordando a recolha de informação sobre a prescrição e utilização dos medicamentos no ambiente hospitalar, tendo em vista a eficácia do tratamento do doente e racionalidade na gestão de *stocks* [21].

15.2. Comissão de Controlo de Infeção

A CCI surge devido ao problema da Infeção Associada aos Cuidados de Saúde (IACS), tendo levado várias entidades internacionais, nomeadamente o Conselho da Europa e a WHO, a intervirem sobre este assunto [22].

A Direcção-Geral da Saúde, consciente do esforço concertado que é necessário desenvolver em Portugal para minimizar e controlar o risco da Infeção Associada aos Cuidados de Saúde, determina a constituição/operacionalização das CCI em todas as unidades de saúde públicas e privadas, dotadas de recursos humanos e logísticos necessários ao cumprimento das vertentes essenciais de um Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção, como vigilância epidemiológica, elaboração e monitorização do cumprimento de normas e recomendações de boas práticas, formação e informação a profissionais de saúde, utentes e visitantes e consultadoria e apoio [22].

A CCI deve integrar na sua composição um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico, um núcleo consultivo e um núcleo de membros dinamizadores ou elos de ligação. Os profissionais a integrar estes núcleos são nomeados pelo órgão de gestão da unidade de saúde, de entre aqueles que manifestem competências, sensibilidade e interesse por esta temática [22].

A CCI tem como funções cumprir as seguintes estratégias do Plano Nacional de Controlo de Infeção (PNCI): elaborar o Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção e implementar um sistema de avaliação das ações empreendidas; implementar políticas e

procedimentos de prevenção e controlo da infeção, e monitorizá-las através de auditorias periódicas; proceder à revisão trienal das normas e sempre que surjam níveis de evidência que o justifiquem; conduzir a vigilância epidemiológica (VE) de acordo com os programas preconizados pelo PNCI e as necessidades das unidades de saúde; investigar, controlar e notificar surtos de infeção, visando a sua efetiva prevenção; monitorizar os riscos de infeção associados a novas tecnologias, dispositivos, produtos e procedimentos; colaborar com o serviço de aprovisionamento na definição de características de material e equipamento clínico e não clínico com implicações no controlo e prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde; proceder, em articulação com os serviços de higiene, segurança e saúde no trabalho e de gestão de risco, à avaliação do risco biológico em cada serviço e desenvolver recomendações específicas, quando indicado; participar no planeamento e acompanhamento da execução de obras a fim de garantir a adequação à prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde; participar no desenvolvimento e monitorização de programas de formação, campanhas e outras ações e estratégias de sensibilização; e por último, participar e apoiar os programas de investigação relacionados com as Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde, a nível nacional e internacional [22].

15.3. Comissão de Ética para a Saúde

Atualmente, cada vez mais a Comissão de Ética para a Saúde (CES) tem um papel fundamental na avaliação de grandes questões e decisões envolvendo o utente.

A CES tem uma composição multidisciplinar e um papel consultivo, sendo constituída por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas [23].

A CES tem um mandato de três anos, podendo ser renovado por iguais períodos e funciona sob a direção de um presidente, coadjuvado por um vice-presidente, eleitos por e de entre os seus membros [23].

As principais funções da CES são zelar, no âmbito do funcionamento da instituição ou serviço de saúde respetivo, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas; emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da instituição ou serviço de saúde; 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; 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; reconhecer a qualificação

científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde; e 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 ou serviço de saúde [21].

No exercício das suas competências, a CES deve apoiar-se na lei, nos códigos deontológicos e nas declarações e diretrizes internacionais existentes sobre as matérias a apreciar [23].

16. Acompanhamento a uma visita médica

O futuro do farmacêutico hospitalar passa cada vez mais com a sua proximidade ao doente e a sua integração multidisciplinar, visto ser o profissional do medicamento.

A sua participação em visitas médicas contribui de forma direta para uma melhoria do perfil farmacoterapêutico do doente através de identificação de possíveis erros a nível farmacológico, de esquemas posológicos, dosagem, formas e vias de administração, deteção e/ou prevenção de efeitos secundários e interações farmacológicas e acompanhamento farmacológico principalmente a nível de antibióticos e fármacos de elevada toxicidade ou de margem terapêutica estreita.

Durante o estágio no HSM, acompanhei por duas vezes um farmacêutico a uma visita médica, aos SC de Medicina A e Medicina B. Estas visitas acontecem semanalmente a cada SC, estando atribuídos a um farmacêutico sempre os mesmos SC.

Esta experiência foi talvez a mais exigente e mais marcante pela positiva pela proximidade ao doente. Exigente por se tratar do primeiro contato com a realidade hospitalar mas positiva pelo seu contributo para um enriquecimento profissional e pessoal.

17. Conclusão

Os SF hospitalares representam um papel de extrema relevância na elaboração de uma política de uso racional de medicamentos, permitindo garantir a qualidade e segurança da terapêutica e assegurar uma ligação mais forte entre o doente e a prática de saúde.

A minha passagem pelos SF do HSM foi extremamente enriquecedora, onde desde o primeiro dia, fui confrontado com inúmeras novas situações e questões em diferentes áreas, todas contribuindo para me tornar um melhor profissional na vertente de farmácia hospitalar, uma das áreas menos abordada durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

No HSM, existe um contato muito forte entre os estagiários com a realidade profissional, onde foi possível praticar as mais variadas tarefas, contribuindo para esta particularidade, o apoio do Diretor e de todos os farmacêuticos dos SF.

Durante o estágio, participei em diferentes áreas, entre elas distribuição, farmacotecnia, gestão, armazenamento e acompanhamento visitas médicas. De todas, quero realçar, a importância de acompanhar uma visita médica, pois foi onde obtive um contato mais próximo com os doentes, sendo uma área onde os farmacêuticos são indispensáveis e em que cada vez mais irá assumir um papel relevante na nossa profissão.

Acho que a formação que adquiri durante o meu período de estágio foi essencial não só como preparação para o futuro mercado de trabalho onde cada vez mais são necessários conhecimentos especializados, mas também para melhorar a nível pessoal devido a um maior sentido de responsabilidade adquirido em relação à importância do doente na profissão farmacêutica.

Para terminar, não podia deixar de referir o quanto gostei desta experiência que superou todas as minhas expectativas e objetivos autopropostos e não podia esquecer todo o apoio prestado por quem me acompanhou, deixando aqui o mais sincero agradecimento a todos, pois foram essenciais durante todo o percurso, ajudando-me a superar as dificuldades e contribuindo imenso para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

18. Bibliografia

1. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. Regulamento geral da Farmácia Hospitalar.
2. Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. Relatório de Gestão e Contas, 2009.
3. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde. Manual da Farmácia Hospitalar, 2005.
4. Almeida N.A.P. Teoria Lean e Gestão de Stocks na Saúde, maio 2011 [Dissertação de Mestrado].
5. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
6. Santos A., Galvão C., Ferreira S., Carvalho A., Carinha P.H. Procedimento de Validação de Distribuição Clássica no Centro Hospitalar de São João, EPE, 2012.
7. Despacho n.º 18419/2010. Diário da República, 2.ª série – N.º 239 – 13 de Dezembro de 2010. Dispensa e utilização de medicamentos prescritos a doentes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas.
8. Dispensa em Farmácia Hospitalar. Documento *online*, disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar. Consultado a 5 de agosto de 2013.
9. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
10. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho Diário da República, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de setembro de 1998. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.
11. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento.
12. Despacho conjunto n.º 1051/2000. Diário da República - II Serie n.º 251 - 30 de outubro de 2000. Identificação e registo dos medicamentos hemoderivados administrados aos doentes.
13. Núcleo de Estágios da Faculdade de Farmácia de Universidade de Lisboa. Manual de Apoio ao Estágio de Licenciatura - Farmácia Comunitária e Hospitalar, 2012.
14. Centro Informação Medicamento (CIM). Manipulação de Medicamentos na Farmácia Hospitalar, 2011.
15. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
16. Portaria n.º 42/92, de 23 de janeiro. Guia para o bom fabrico de medicamentos.

17. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. Documento *online*, disponível em: <http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paaid=197>. Consultado a 10 de agosto 2013.
18. Ministério da Saúde. Programa do Medicamento Hospitalar, março 2007.
19. Decreto-Lei n.º 242/2002 de 5 de novembro. Diário da República- I Serie-A n.º 255 - 5 de novembro de 2002. Regulamentação do Sistema Nacional de Farmacovigilância.
20. Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto. Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.
21. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003. Diário da República, 2.ª série, n.º 14, de 17 de Janeiro de 2004). Regulamentação das comissões de farmácia e de terapêutica (CFT) dos hospitais do sector público administrativo.
22. Circular Normativa n.18/DSQC/DSC, 15 de outubro 2007. Comissões de Controlo de Infecção.
23. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio. Regulamenta as comissões de ética para a saúde.

Capítulo III - Relatório de Estágio na Farmácia Mousaco Torrão - Vertente Farmácia Comunitária

1. Introdução

Longe estão os tempos em que a farmácia de oficina, era uma farmácia onde a produção de medicamentos era uma das suas principais funções, passando a dar lugar à Farmácia Comunitária (FC), ou seja, uma farmácia com uma inserção social bem definida, com um importante papel no sistema de saúde, como um elemento de ligação entre a comunidade e os serviços de saúde [1].

Atualmente, a FC evoluiu de forma a descentralizar a sua atenção no medicamento para a centralizar no utente, preocupando-se não só com a dispensa de medicamentos mas essencialmente em promover a saúde através de um forte aconselhamento e educação ao utente.

Citando a Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, os serviços farmacêuticos que podem ser prestados para a promoção da saúde e do bem-estar dos utentes englobam:

- ✓ Apoio domiciliário;
- ✓ Administração de primeiros socorros;
- ✓ Administração de medicamentos;
- ✓ Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;
- ✓ Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV);
- ✓ Programas de cuidados farmacêuticos;
- ✓ Campanhas de informação;
- ✓ Colaboração em programas de educação para a saúde [2].

Os farmacêuticos têm enveredado por caminhos arrojados, em comparação com os demais profissionais de saúde numa perspetiva orientada para o exterior, em que a visão e a competência se conjugam para uma prestação de serviços e cuidados cada vez melhores.

Não esqueçamos que o farmacêutico é o último profissional de saúde a estar em contato com o doente antes que este tome o medicamento prescrito e por isso a sua intervenção é fulcral para sensibilizar para os perigos de práticas inadequadas e para assegurar a eficácia e a segurança do medicamento [3].

A informação dada, de forma pessoal e não generalizada, onde a importância da relação interpessoal não pode ser descurada, cobre aspetos como a utilização correta dos

medicamentos, modo de administração, efeitos terapêuticos desejados e secundários, eventuais interações e conservação correta do medicamento [3].

O estágio em FC foi realizado de 4 de Fevereiro a 3 de Maio, na farmácia Mousaco Torrão, no Ferro, Covilhã. Foi durante este período que obtive o meu primeiro contato com a realidade de um farmacêutico comunitário, mostrando-se bem mais exigente e desafiante que a ideia pré concebida baseada apenas na vertente teórica. Mostrou-se uma área de extrema importância e aquela em que o farmacêutico tem um contato mais próximo com o utente. Tenciono através do relatório focar todos os conhecimentos e experiência pessoal e profissional adquirida durante as 13 semanas de estágio.

2. Organização da Farmácia Mousaco Torrão

2.1. Localização e caracterização

A farmácia Mousaco Torrão encontra-se localizada no Ferro, Estrada Municipal 506, nº 11, R/C, na freguesia do Ferro, do concelho da Covilhã e distrito de Castelo Branco. A farmácia possui também um posto farmacêutico móvel dependente da farmácia, situado em Peraboa, na freguesia de Peraboa, concelho da Covilhã, distrito de Castelo Branco. O horário da farmácia é das 9-20 horas aos dias de semana, com uma hora para almoço, entre as 14 e as 15 horas, e das 9-13 horas aos sábados.

Visto a farmácia se encontrar numa pequena freguesia, serve uma população específica, sobretudo idosa, apostando na fidelização de utentes. A farmácia constitui um importante fornecedor de serviços de saúde a uma população com dificuldades de deslocação e que necessita de medicação, cuidados de saúde como medições de glicémia, colesterol/triglicéridos e hipertensão arterial (HTA) e um forte aconselhamento farmacêutico.

2.2. Espaço interior

Segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto as farmácias devem dispor de instalações adequadas a garantir a segurança, a conservação e preparação dos medicamentos, a acessibilidade, a comodidade e a privacidade dos utentes e do respetivo pessoal. Sendo assim, as farmácias devem ter obrigatoriamente uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório e instalações sanitárias [4].

Na farmácia Mousaco Torrão existe uma sala de atendimento ao público, um armazém junto com o local de receção de encomendas, um laboratório, uma casa de banho e o gabinete da Diretora Técnica (DT)/sala prestação cuidados de saúde.

A sala de atendimento ao público é uma zona ampla possuindo vários armários expondo medicamentos e outros produtos de saúde não sujeitos a receita médica

(dermocosmética, fitoterapia, puericultura, dispositivos médicos, higiene oral), três balcões de atendimento e um banco para que os utentes possam esperar mais comodamente.

O armazém é composto por armários com vitrinas e gavetas. Os armários estão divididos em medicamentos de marca; medicamentos genéricos; medicamentos veterinários; anticoncepcionais; pomadas, cremes e loções; xaropes, suspensões e soluções; soluções oftálmicas; injetáveis; soluções de uso auricular, nasal e bucal; e dispositivos médicos. Cada grupo de medicamentos está organizado segundo ordem alfabética quer de nome comercial para os medicamentos comerciais quer de princípio ativo para os medicamentos genéricos.

O local de receção de encomendas é composto por uma secretária com um computador, um aparelho de leitura ótica e uma impressora de códigos de barras. Este local é utilizado para o envio de pedidos, devoluções e receção de encomendas e também para consulta de *stocks*.

O laboratório é composto por um balcão, um lavatório, uma chaminé com exaustor e diversos armários. O laboratório encontra-se convenientemente iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas, segundo Portaria nº594/2004 [5]. Nos armários existem as matérias-primas utilizadas na preparação de manipulados, material para a embalagem e rotulagem e material para a manipulação em laboratório obrigatório segundo Deliberação n.º1500/2004 de 7 de agosto [6].

A farmácia dispõe de uma casa de banho que é utilizada pelos trabalhadores da farmácia mas que está disponível para os utentes se solicitada por motivos aceitáveis.

O gabinete da DT possui documentos de organização e gestão da farmácia e bibliografia. Este espaço é dividido com a prestação de cuidados de saúde para medições de parâmetros bioquímicos como glicémia, colesterol e triglicéridos, hipertensão arterial (HTA) e administração de vacinas. É composto por um balcão e todo o material necessário à realização destes serviços (contentor de seringas, aparelhos de medição, tiras de teste, agulhas, reagentes, álcool).

2.3. Espaço exterior

O espaço exterior da Farmácia Mousaco Torrão é composto à frente pela estrada municipal, por onde se faz o acesso à farmácia numa porta junto a uma grande montra, e das laterais por um café e uma residência. A farmácia possui um letreiro indicativo com o respetivo nome, uma cruz verde luminosa colocada perpendicularmente à fachada do edifício e uma placa com informações relativas à propriedade e direção técnica, como consta no certificado de registo do INFARMED e regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto [4].

2.4. Equipamentos gerais e específicos da farmácia

A farmácia deve possuir todo o equipamento necessário à sua atividade, em bom estado de funcionamento e aprovado, seguindo um plano de manutenção e um plano de calibração e de controlo entre calibrações que demonstre o funcionamento adequado [7].

A farmácia tem equipamentos gerais como ar condicionado, caixa registadora, computadores, *fax* e telefone. Quanto aos equipamentos específicos, a farmácia Mousaco Torrão, tem balanças, aparelhos de medição de parâmetros bioquímicos e tensão arterial, material de laboratório, farmacopeias, formulários e documentação oficial de acordo com a legislação vigente. Além disso, a farmácia tem um frigorífico, com controlo de temperatura e humidade, estando preparada para armazenar produtos que requeiram temperaturas baixas.

Todo o equipamento é sujeito a manutenção e validação periódica.

2.5. Programa informático

A farmácia Mousaco Torrão tem o SIFARMA clássico como programa informático, estando prevista a alteração para o SIFARMA 2000 no mês de junho. O SIFARMA clássico, exclusivo das farmácias associadas à Associação Nacional de Farmácias (ANF), permite a realização de diversas funcionalidades que garantem o bom funcionamento e organização da farmácia, como preparar encomendas e a sua respetiva receção, dispensar produtos com receita, sem receita, em venda suspensa e em venda a crédito, pesquisar os medicamentos existentes em *stock*, pesquisar medicamentos dentro do mesmo grupo homogéneo e ajudar na gestão e faturação. No entanto, comparando com o SIFARMA 2000, existe uma falta de informação sobre medicamentos no que toca a dosagem, posologia, contraindicações e efeitos adversos, ferramenta que em caso de dúvida será de grande utilidade.

2.6. Recursos humanos

A farmácia Mousaco Torrão é composta por dois farmacêuticos, a Dr.^a Isabel Curto e a Dr.^a Isabel Torrão, e por três técnicos de farmácia, a Ana Cristina Figueira, a Cristina Costa e a Paula Borges.

2.7. Funções do Diretor Técnico e farmacêuticos

As funções do Diretor Técnico, segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, são:

- ✓ Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;

- ✓ Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- ✓ Promover o uso racional do medicamento;
- ✓ Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- ✓ Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- ✓ Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- ✓ Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- ✓ Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- ✓ Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- ✓ Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica [4].

O farmacêutico tem como principal responsabilidade cuidar da saúde e do bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança [7].

Os farmacêuticos têm como funções específicas:

- ✓ Contactar com outros profissionais de saúde;
- ✓ Controlar de psicotrópicos e estupefacientes;
- ✓ Ceder medicamentos;
- ✓ Seguimento Farmacoterapêutico;
- ✓ Contactar com os centros de informação dos medicamentos;
- ✓ Gerir a formação dos colaboradores;
- ✓ Gerir reclamações.

Além disso, um farmacêutico deve manter-se sempre informado a nível científico, ético e legal e supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário [7].

3. Informação e documentação científica

O farmacêutico deve dispor de fontes de informação sobre medicamentos e uma biblioteca continuamente atualizada e organizada na farmácia. No processo de cedência de medicamentos também deve obrigatoriamente dispor de acesso físico ou eletrónico que contenha informação sobre indicações, sobre contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização com medicamento [7].

Na farmácia Mousaco Torrão, existem as seguintes fontes bibliográficas:

- ✓ Prontuário Terapêutico (PT);
- ✓ Resumo das Características dos Medicamentos (RCM);
- ✓ Formulário Galénico Português (FGP);
- ✓ Simpósio Terapêutico;
- ✓ Farmacopeia Portuguesa IX;
- ✓ Direito Farmacêutico.

Usam-se também fontes de pesquisa a nível informático como o INFARMED e Simposium Terapêutico.

4. Aprovisionamento e armazenamento

4.1. Gestão de encomendas

O DT ou farmacêutico responsável pela decisão de compra, deve definir e documentar os procedimentos de avaliação e seleção de fornecedores de produtos que possam influenciar a qualidade dos serviços farmacêuticos, como fornecedores de medicamentos, matérias-primas, embalagens, outros produtos farmacêuticos, e outros materiais ou dispositivos dispensados na farmácia, e deve assegurar-se um controlo e inventário de compras de produtos relevantes, através do registo de notas de encomenda, de entradas e saídas para consumo, incluindo, quando aplicável, o registo de lotes e prazos de validade [7].

Na farmácia Mousaco Torrão, o programa SIFARMA assegura uma boa gestão dos pedidos de compra, pois fornece informação sobre os *stocks* disponíveis, podendo ajustar-se o *stock* mínimo consoante o volume de vendas. Além disso, utiliza-se o telefone para pedido de medicamentos urgentes, de uma marca de um medicamento genérico em falta em *stock*, de medicamentos rateados e de produtos pedidos pontualmente que normalmente não têm saída na farmácia.

É necessário ter também atenção as diferentes épocas do ano, para que se possa assegurar as compras necessárias, aumentando o *stock* mínimo de produtos sazonais como desparasitantes (Primavera/Verão), anti-histamínicos (Primavera/Outono), protetores solares (Verão), sprays anti mosquitos (Primavera/Verão), entre outros.

As farmácias podem efetuar o seu abastecimento por compras diretas aos fabricantes ou através de distribuidores grossistas, sendo estes os principais fornecedores de uma farmácia já que permitem entregas diárias de pequenas quantidades de produto a um horário definido.

Os fornecedores da farmácia Mousaco Torrão são a Plural, a OCP e a Beiravet. A Plural e a OCP asseguravam o fornecimentos das encomendas diariamente e a Beiravet semanalmente, podendo ser feitas mais encomendas.

4.2. Receção de encomendas

Na farmácia Mousaco Torrão a receção de encomendas começa com a recolha das faturas e dos seus duplicados. O duplicado é arquivado para faturação e o original é utilizado para realizar a conferência de todos os produtos recebidos na farmácia.

Aquando da entrada da encomenda são sempre verificados os seguintes pontos: a identificação do fornecedor, a identificação da farmácia a que se destina, o número da fatura, a data e a hora de emissão, as condições dos produtos rececionados, os prazos de validade, o preço de venda à farmácia (PVF), o preço de venda ao público (PVP), o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e a quantidade de cada produto. Assim, é possível assegurar a exatidão dos *stocks*, da faturação e do preço de venda ao público (PVP).

A entrada da encomenda é efetuada no SIFARMA, selecionando a encomenda correspondente aos dados no original da fatura, picar produto a produto com o leitor ótico, para verificar qualquer erro de quantidade, verificar todos os dados referidos no parágrafo anterior e por fim, introduzir o número da fatura e o seu valor monetário.

É também necessário referir a especial atenção aos produtos de frio, que vêm em caixas térmicas próprias, serem logo armazenados no frigorífico, sempre confirmando a quantidade, as condições, o PVP e registando a validade do produto no original da fatura. Este procedimento era também efetuado para produtos necessários para uma venda em curso de uma encomenda que ainda não teve entrada no SIFARMA.

4.3. Preços

PVA - Preço de venda ao armazenista - o preço máximo para os medicamentos no estágio de produção ou importação.

PVP - Preço de venda ao público - o preço máximo para os medicamentos no estágio de retalho.

PVF - Preço de venda à farmácia - o preço de venda do armazenista à farmácia.

O preço dos medicamentos e outros produtos de saúde constitui um fator determinante para uma boa gestão da farmácia. É fundamental comparar os preços da fatura (PVP, PVF) de uma encomenda e aqueles registados no SIFARMA, procedendo à respetiva atualização sempre que sejam diferentes [8].

O Decreto-Lei nº 112/2011 estabelece o regime de preços dos medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica participados e define as margens regressivas de comercialização (anexo IX) [8].

O PVP do medicamento é composto por:

- ✓ O PVA;
- ✓ A margem de comercialização do distribuidor grossista;

- ✓ A margem de comercialização do retalhista;
- ✓ A taxa sobre a comercialização de medicamentos;
- ✓ O imposto sobre o valor acrescentado [8].

Há medicamentos que tem um valor fixo de PVP e outros em que a margem é definida pela farmácia, os não sujeitos a receita médica. Nesta situação, a margem a aplicar sobre o PVF é introduzida no SIFARMA, e é gerado um PVP para o produto. De seguida, são geradas etiquetas para cada produto, para que o PVP esteja assinalado na embalagem.

A emissão da portaria nº. 135-B/2013 revogou a portaria nº. 1041-A/2010 que estipulava uma dedução no preço máximo autorizado de 6% sobre o valor do PIC (preço impresso na cartonagem). Ao ser revogada esta portaria fez com que o PVP igualasse o PIC, conduzindo a uma maior atenção aquando da receção de encomendas já que cada produto deve ser vendido ao PVP correspondente ao PVF a que foi comprado [9,10].

4.4. Validade

Na farmácia Mousaco Torrão os prazos de validade são sempre confirmados na receção da encomenda e sempre que um prazo de validade de um produto é mais curto que aquele que está em *stock* é necessário atualizá-lo no SIFARMA. Aquando o seu armazenamento adota-se o sistema FIFO, garantindo assim sempre a saída do produto com o prazo de validade mais curto.

Além disso, os prazos de validade de todos os produtos são verificados mensalmente comparando com uma lista impressa através dos *stocks* registados no SIFARMA. Se um prazo de validade for superior ao registado efetua-se uma correção no programa, mas caso expire nos três meses seguintes são sujeitos a devoluções ao fornecedor para troca monetária ou troca de produtos com um maior prazo de validade.

4.5. Devoluções

Por vezes, aparecem certas situações em que é necessário efetuar uma devolução como por exemplo, produtos com validade expirada ou a expirar nos seguintes três meses, produtos faturados incorretamente, unidades de um produto em falta ou em excesso, embalagem danificada e produtos em más condições (xarope mal fechado, saqueta aberta).

Para efetuar uma devolução, na farmácia Mousaco Torrão contacta-se o fornecedor e cria-se um pedido de devolução onde aparecem os dados do(s) produto(s), a razão da devolução e o número da fatura. O pedido de devolução é impressa em triplicado, dois exemplares são enviados ao fornecedor e o restante arquivado na farmácia. Posto isto, os fornecedores podem aceitar ou não a devolução. Caso seja aceite, o produto é sujeito a uma troca ou compensado em valor monetário.

4.6. Armazenamento

O armazém é composto por vários armários divididos em diferentes secções: medicamentos de marca; medicamentos genéricos; medicamentos veterinários; anticoncepcionais; pomadas, cremes e loções; xaropes, suspensões e soluções; soluções oftálmicas; injetáveis; soluções de uso auricular; nasal e bucal; e dispositivos médicos. Em cada secção os medicamentos estão organizados segundo ordem alfabética.

Existe ainda um frigorífico para os medicamentos de frio e seis armários e expositores na sala de atendimento ao público para medicamentos não sujeitos a receita médica. Entre esses produtos encontram-se: fitoterapêuticos; higiene oral; medicamentos diversos; ortopédicos; dermocosmética; e puericultura.

4.7. Distribuição

Na farmácia Mousaco Torrão visto ter um posto móvel em Peraboa, é preciso enviar os produtos em falta no *stock* diariamente. Para isso, é impressa uma lista desses produtos no posto, para recolha no armazém da farmácia e posterior envio duas vezes por dia. A sua transferência é efetuada através do SIFARMA na opção transferência entre postos. Em caso, de ser necessário devolver algum produto do posto para a farmácia ou ser necessário algum produto existente no *stock* do posto que não se encontre na farmácia, também se procede a esta opção. Esta transferência é depois impressa em triplicado, um exemplar fica na farmácia e os outros seguem na encomenda para o posto. Ter especial atenção para benzodiazepinas em que é necessário efetuar um pedido de transferência à parte dos outros produtos.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

5.1. Comunicação com o utente

Na profissão farmacêutica da atualidade, a interação do farmacêutico com o utente é fundamental para o bom exercício da prática farmacêutica e assegurar um uso racional e eficaz da terapêutica.

Tendo como base o Artigo nº 1 “O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente” e Artigo nº 10 “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, é correto afirmar que a comunicação farmacêutico-utente é um fator essencial [11].

O atendimento é sem dúvida a parte mais relevante do trabalho em FC e é aqui que se deve dignificar a profissão farmacêutica através de um atendimento personalizado em função de cada utente, praticando um aconselhamento e atendimento que melhore a qualidade de vida do utente, distinguindo esta profissão da profissão de vendedor.

Nem sempre é fácil estar à frente de um balcão numa farmácia, tendo em conta a diversidade sociocultural e socioeconómica dos nossos dias mas o trabalho de um farmacêutico deve ser respeitar sempre as opções do utente e as suas crenças e valores.

Além disso, é importante não esquecer a empatia para com o utente, muitas vezes criada através de um dedo de conversa ou de um simples gesto como sorrir/ouvir. O farmacêutico sai também a ganhar pois pode ter garantida a fidelização de mais um utente.

O utente deve ter acesso a toda a informação que solicite. Apesar da linguagem específica dever ser adaptada ao nível sociocultural do utente, a informação deve ser prestada tanto quanto possível de uma forma normalizada e nacional e internacionalmente aceite. O conteúdo da informação deve ser equilibrado, referindo-se tanto aos benefícios como aos riscos dos produtos em causa [7].

A informação ao utente deve ser simples, clara e compreensível, recorrendo, se necessário, a frases orientadas para a ação. Muitas vezes essa informação deverá ser fornecida de forma repetitiva pois principalmente na população idosa, nem sempre uma única explicação é suficiente para a sua assimilação [7].

Por vezes, a simples transmissão de informação não é suficiente, já que a forma como esta é recebida e assimilada é fundamental. Deve-se assegurar que a mensagem passa ao utente sendo por vezes a comunicação escrita um método mais eficaz. Por exemplo, escrever os esquemas de posologia e os horários de toma de medicação nas caixas de medicação [7].

Durante o estágio, a interação com o utente foi a área que se apresentou como maior desafio em função da minha personalidade introvertida e da falta de experiência. Apesar de no fim ainda apresentar algumas dificuldades, realço uma evolução muito positiva nesta área e um maior à vontade, que permite um atendimento cada vez melhor.

5.2. Distribuição ao domicílio

A farmácia Mousaco Torrão tem uma vertente muito particular a nível social que é a distribuição de medicamentos ao domicílio. Através deste serviço, os medicamentos são entregues a pessoas com dificuldades de deslocação, sendo um serviço de excelência na promoção da saúde, assegurando que as pessoas mantenham a medicação e a doença controlada.

Os utentes podem pedir a medicação por telefone ou a farmácia recolhe as receitas médicas no domicílio. Depois a medicação irá ser colocada em sacos individuais e distribuída individualmente.

Penso que é um modelo a seguir no futuro, não só como um serviço de extrema utilidade em prol da população e focado no utente, mas também como viabilidade económica para a farmácia que tendo em conta o enquadramento económico cada vez mais existe a necessidade de inovar.

6. Medicamentos e outros produtos de saúde

6.1. Medicamento

A definição de medicamento define-se por toda a substância ou associação de substâncias que possui propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas [12].

6.2. Medicamento genérico

Um medicamento genérico é um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados [12].

6.3. Medicamentos de uso veterinário (MUV)

Segundo o Decreto-Lei nº314-2009, um MUV é toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico (veterinário) ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas, e um produto de uso veterinário (PUV), consiste na substância ou na mistura de substâncias destinadas quer aos animais (para tratamento, prevenção das doenças e seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado higiene-sanitário, correção ou modificação das funções orgânicas, ou diagnóstico médico), quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia, ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal [29].

Na farmácia Mousaco Torrão, os medicamentos e produtos de uso veterinário são frequentemente requisitados, devido a encontrar-se num meio rural, tendo como alvo uma

vasta gama de animais desde animais de companhia como cães e gatos, até animais de interesse pecuário, como ovinos, caprinos, suínos, coelhos e bovinos. Entre os medicamentos solicitados, encontram-se antibióticos (Terramicina[®]), vacinas, desparasitantes externos (Frontline[®], Advantix[®]), desparasitantes internos (Tenil Vet[®], Drontal[®], Strongid[®]), coleiras (Scalibor[®], Bolfo[®]), pílulas (Megecat[®]) e suplementos (Anima Strath[®]).

O intervalo de segurança de um medicamento define-se pelo período de tempo necessário entre a última administração de um medicamento veterinário aos animais e a produção de géneros alimentícios derivados desse animal a fim de proteger a saúde humana, garantindo que os referidos géneros alimentícios não contêm resíduos em quantidades superiores aos limites máximos de resíduos de substâncias ativas estabelecidos nos termos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, de 26 de junho, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal [29].

Em cada situação, é fundamental e insubstituível o aconselhamento farmacêutico a nível da seleção de doses e esquema terapêutico tendo em conta a espécie animal, o peso e a idade, além do intervalo de segurança necessário até que os produtos alimentares possam ser consumidos.

7. Dispensa de medicamentos

7.1. Medicamentos sujeitos e receita médica (MSRM)

Os medicamentos são sujeitos a receita médica caso preencham uma das seguintes condições:

- ✓ Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- ✓ Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- ✓ Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- ✓ Destinem-se a ser administrados por via parentérica [12].

A prescrição de medicamentos inclui obrigatoriamente a DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. Pode ainda incluir uma denominação comercial, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado [12].

No ato de dispensa do medicamento, o farmacêutico deve informar o doente da existência dos medicamentos disponíveis na farmácia com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem do medicamento prescrito, bem como sobre aqueles que são comparticipados pelo SNS e o que tem o preço mais baixo disponível no mercado [12].

As farmácias devem ter sempre disponíveis para venda no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo, devendo dispensar o de menor preço, salvo se for outra a opção do doente [12].

Relativamente ao conteúdo que é prescrito, durante o meu estágio e através do Despacho nº 4322/2013 foi alargado o prazo para a implementação da Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de Maio até ao dia 31 de maio, que introduz novos sistemas de prescrição e modelos de receita. Os atuais modelos de receita médica, informatizada e manual, com data de prescrição até 31 de maio de 2013, podem ser dispensados até à data de término da respetiva validade [13].

As principais alterações introduzidas no novo modelo de receita médica são a obrigatoriedade dos medicamentos serem prescritos por DCI, salvo nas exceções previstas na lei (prescrição individualizada de medicamento de marca para o qual não exista genérico ou só existem similares e prescrição individualizada de medicamento com justificação técnica) e que cada prescrição por DCI é representada por um novo código criado pelo INFARMED, Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) [14].

Cada receita pode conter apenas um medicamento prescrito por nome comercial do medicamento ou do titular de autorização de introdução no mercado (AIM), com a respetiva justificação. Desta receita, não podem constar outros medicamentos. Segundo o Artigo nº 120 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o médico pode indicar, na receita, de forma expressa, clara e suficiente, as justificações técnicas que impedem a substituição do medicamento prescrito com denominação comercial, nos seguintes casos:

- a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, de acordo com informação prestada pelo INFARMED;
- b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias [12].

No caso previsto na alínea c), o doente pode exercer o direito de opção, mediante assinatura da receita médica, quando pretender medicamento de preço inferior ao do medicamento prescrito, sendo vedado, na farmácia, proceder-se a qualquer substituição por medicamento de preço superior ao medicamento prescrito [12].

O doente tem direito a optar por qualquer medicamento que contenha a mesma denominação comum internacional da substância ativa, forma farmacêutica e dosagem do medicamento constante da prescrição médica, salvo nos casos em que:

- ✓ O medicamento prescrito contenha uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico ou para a qual só exista original de marca e licenças;
- ✓ O médico prescriptor tenha justificado tecnicamente a insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito, nos termos das alíneas a) e b) do n.º 3 do artigo nº 120 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

No que diz respeito à receita eletrónica, esta só é válida se incluir os seguintes elementos: número da receita; local de prescrição; identificação do médico prescriptor; nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema; entidade financeira responsável; se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos; DCI da substância ativa; dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens; se aplicável, designação comercial do medicamento; se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos; data de prescrição; e assinatura do prescriptor [15]. Nos anexos X e XI encontram-se exemplos de uma receita médica e receita médica renovável prescritas via eletrónica com guia de tratamento, respetivamente.

Segundo o Despacho n.º 15700/2012, no ato de dispensa o farmacêutico garante a inscrição no verso da receita da seguinte informação: identificação da farmácia; assinatura do farmacêutico; data da dispensa dos medicamentos na farmácia; preço total de cada medicamento dispensado, valor total da receita, encargo do utente em valor por medicamento e respetivo total, comparticipação do Estado em valor por medicamento e respetivo total, número de registo dos medicamentos dispensados em caracteres e código de barras; espaço dedicado à declaração pelo utente da dispensa dos medicamentos, onde conste a frase: «Declaro que me foram dispensadas as “x” embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização»; espaço dedicado à declaração pelo utente em relação ao exercício do direito de opção [16].

Durante o período de estágio, foram introduzidas alterações substanciais na impressão do talão de faturação no verso da receita, entre elas:

- ✓ Passa a existir apenas uma assinatura do utente;
- ✓ Se um ou mais medicamentos dispensados tiver um PVP maior que o PVP5 o SIFARMA imprimirá a frase “Exerci o direito de opção para medicamento com preço superior ao 5.º mais barato”;
- ✓ Se todos os medicamentos dispensados tiverem um PVP menor ou igual ao PVP5, o SIFARMA imprimirá a frase “não exerci direito de opção”;
- ✓ Se uma receita conter apenas um medicamento prescrito e apresentar a justificação exceção c) continuidade de tratamento superior a 28 dias, a farmácia tem de marcar no SIFARMA esta opção, para que seja impressa a frase “Exerci o direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias”;

- ✓ Se todos os medicamentos dispensados não possuírem grupo homogéneo e consequentemente PVP5, o SIFARMA não imprimirá qualquer frase, relativa ao exercício do direito de opção [17].

A prescrição de medicamentos pode, excecionalmente, realizar -se por via manual nas seguintes situações:

- ✓ Falência do sistema informático;
- ✓ Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
- ✓ Prescrição ao domicílio;
- ✓ Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês [15].

Uma receita manual só é válida se incluir os seguintes elementos: se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição; vinheta identificativa do médico prescritor; Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescritor; Identificação da exceção; nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema; entidade financeira responsável; se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos; dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens; se aplicável, designação comercial do medicamento; se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos; data de prescrição; assinatura do prescritor. Não é admitida mais do que uma via da receita manual [15]. No anexo XII encontra-se um exemplo de uma receita manual.

A verificação da data da prescrição é necessária para determinar a validade da receita. A receita normal é válida pelo prazo de 30 dias seguidos, contados a partir da data da sua emissão, enquanto que a receita renovável tem três vias com uma validade de seis meses cada uma, contados a partir da data de emissão [18].

Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas duas embalagens por medicamento. No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento [18].

7.2. Regimes de comparticipação

O valor dos MSRM é compartilhado parcialmente ou totalmente por uma entidade específica, ficando o utente a cargo de pagar a diferença entre o valor de PVP total e a comparticipação cedida. Posteriormente, a farmácia é ressarcida pelo montante correspondente à comparticipação por parte da respetiva entidade.

Na farmácia Mousaco Torrão encontram-se vários regimes de comparticipação: SNS, Direção Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública (ADSE),

SAD-PSP e SAD-GNR, sendo a maioria dos medicamentos comparticipados pelo SNS em regime geral, pensionista ou regimes especiais. Dentro deste organismo de comparticipação existem ainda portarias que conferem comparticipações especiais para doentes crónicos com determinadas patologias como alzheimer, lúpus, hemofilia, psoríase, artrite reumatoide, paramiloidose, doença inflamatória intestinal, entre outras (anexo XIII).

Na região do Covilhã existe um caso particular, um regime denominado Lanifícios, faturado ao SNS, sendo o valor posteriormente reembolsado ao doente.

Durante o estágio e segundo o Ofício Circular nº 1177/2013 a partir do dia 1 de abril de 2013, os organismos de comparticipação ADSE, Assistência na Doença aos Militares (ADM), SAD-PSP e SAD-GNR migraram para o SNS assim como o código do respetivo organismo [19].

7.3. Vendas suspensas e a crédito

O volume de vendas suspensas e a vendas a crédito representa uma grande porção das vendas diariamente na farmácia Mousaco Torrão.

A venda suspensa acontece quando o doente não necessita no momento de toda a medicação da receita médica ou caso a farmácia não possua em *stock* algum medicamento. Netas situações a receita e o respetivo o talão de venda são guardados na farmácia. Também é frequente o utente não ter a receita e precisar de medicação, e não poder ir ao médico. Neste caso, é verificado o registo da medicação do utente, a sua entidade de comparticipação e o talão de venda era guardado, com o compromisso de que os utentes trariam a receita médica. O utente podia efetuar o pagamento na altura ou quando viesse trazer a receita, ou seja, venda a crédito, pois a maioria dos utentes são fidelizados à farmácia.

7.4. Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Os MNSRM dizem respeito a todos os medicamentos que não estão englobados no grupo de MSRM, definido anteriormente.

Os MNSRM não são comparticipáveis, ficando a sua totalidade a encargo do utente, salvo nos casos previstos na legislação que define o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos.

Este grupo de medicamentos é maioritariamente indicado por farmacêuticos, representando uma importante área na profissão, no entanto poderão também ser indicados por um médico.

7.5. Medicamentos sujeitos a receita médica especial

Os medicamentos sujeitos a receita médica especial estão incluídos numa das seguintes condições:

- ✓ Conter, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- ✓ Possuir, em caso de utilização anormal, riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizado para fins ilegais;
- ✓ Conter uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior [12].

Estes medicamentos têm que ser prescritos em receitas eletrónicas identificadas com receita especial - RE. No que diz respeito ao número de embalagens estes medicamentos seguem as mesmas regras que os restantes, ou seja, no máximo duas embalagens por receita [18].

7.5.1. Estupefacientes e Psicotrópicos

Os medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica (compreendidas nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro) têm que ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos [18].

No ato de dispensa é necessário anotar no verso da receita a seguinte informação do adquirente: nome; número e data do bilhete de identidade, da carta de condução ou do cartão do cidadão; número do passaporte no caso de cidadãos estrangeiros; na ausência dos documentos mencionados, o farmacêutico pode aceitar outros documentos com fotografia mas, nestes casos, deve solicitar a assinatura do adquirente; se a receita se destinar a um menor, a pessoa que diz ter o menor a seu cargo ou estar incumbida da sua educação ou vigilância tem que assinar a cópia da receita que permanece na farmácia; data da dispensa; e assinatura legível do farmacêutico [18].

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1. Produtos de dermocosmética e higiene corporal

Segundo o decreto-Lei n.º 296/98, um produto cosmético e de higiene corporal define-se como qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contato com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e

capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes ou mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais [20].

8.2. Produtos dietéticos - alimentação especial

Segundo o decreto-Lei n.º 74/2010, os produtos dietéticos para alimentação especial definem-se como géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial os géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo [21].

Os produtos dietéticos para alimentação especial têm como finalidade suprir as necessidades nutricionais das seguintes categorias de pessoas:

- ✓ Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;
- ✓ Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;
- ✓ Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde [21].

8.3. Produtos dietéticos infantis

Dentro dos produtos dietéticos infantis encontram-se as fórmulas para lactentes (idade inferior a 12 meses) e as fórmulas de transição [22].

O decreto-Lei n.º 217/2008 define:

- ✓ Fórmula para lactentes como géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes durante os primeiros meses de vida que satisfaçam as necessidades nutricionais desses lactentes até à introdução de alimentação complementar adequada;
- ✓ Fórmula de transição como géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes quando é introduzida uma alimentação complementar adequada, que constituam o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada nesses lactentes [23].

As fórmulas para lactentes são os únicos géneros alimentícios transformados que satisfazem integralmente as necessidades nutritivas dos lactentes durante os primeiros meses de vida, até à introdução de uma alimentação complementar adequada, nos casos em que não há leite materno ou existe impossibilidade de amamentar.

A farmácia Mousaco Torrão possui um armário para fórmulas para lactentes e fórmulas de transição e um expositor para papas e boiões para idades mais avançadas.

8.4. Nutracêutico

A questão da definição de nutracêutico é atualmente bastante complexa e controversa. Por um lado, esta ainda não está estabilizada na própria literatura especializada, e por outro, carece de um quadro legal que lhe dê existência e que regule este campo emergente.

No entanto, e em termos muito genéricos e panorâmicos, podemos entender por nutracêutico, qualquer alimento, ou derivado, com propriedades preventivas mas não com propriedades terapêuticas (atributo exclusivo dos medicamentos). As formas farmacêuticas (comprimidos, drageias, cápsulas) de alguns nutracêuticos induzem ambiguidades que muitas vezes os levam a ser confundidos com medicamentos [24].

8.5. Fitoterapia e medicamento à base de plantas

Até há poucos anos, se se tiver em conta o lento desenvolvimento da terapêutica, as plantas foram a maior fonte de medicamentos para o tratamento das doenças humanas. Desde sempre, as plantas medicinais estiveram ligadas ao progresso da medicina e ao exercício da profissão farmacêutica. No entanto, no início do século XX tem lugar um grande desenvolvimento da química de síntese, com uma desvalorização simultânea da fitoterapia. Atualmente, a fitoterapia está novamente a surgir como uma forte alternativa terapêutica [25].

A fitoterapia estuda o uso de extratos à base de plantas como forma de prevenir ou curar doenças enquanto que um medicamento à base de plantas define-se como um medicamento que tenha exclusivamente como substância ativa uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas [26].

A grande diferença entre fitoterapia e medicamentos à base de plantas é no método de processamento da planta. Os métodos de processamento de plantas para originar medicamentos à base de plantas são direcionados para a extração química das substâncias ativas enquanto que os métodos de processamento de plantas para originar fitoterapêuticos são direcionados para preservar todas as substâncias da planta na forma mais simples e perto da forma natural [27].

8.6. Suplementos alimentares

Entende-se por suplementos alimentares, todos os géneros alimentícios que se apresentam sob a forma de produto pré-embalado em doses unitárias, para serem tomados diariamente apenas por via oral. Destinam-se a complementar e/ou suplementar um regime alimentar normal e constituem fontes concentradas de substâncias nutrientes isoladas ou em associação [28].

Aos suplementos alimentares não se podem atribuir propriedades curativas ou preventivas de doenças ou dos seus sintomas nos seres humanos, função que pertence aos medicamentos. Também não podem fazer referência ou sugerir essas propriedades na rotulagem e publicidade, estando sujeitos à legislação geral dos géneros alimentícios relativamente às reivindicações de tipo nutricional e de saúde [28].

Os suplementos alimentares incluem vitaminas, minerais, antioxidantes, suplementos para a prática de exercício físico, estimulantes atividade mental e ácidos gordos.

A autoridade competente que tutela os suplementos alimentares é o Gabinete de Planeamento e Políticas (GPP) do Ministério da Agricultura, Mar, Ambiente e Ordenamento do Território [28].

Na farmácia Mousaco Torrão a venda destes produtos é feita conjuntamente com um aconselhamento tendo em conta as propriedades nutritivas necessárias e possíveis interações com medicação que o utente já esteja a tomar.

8.7. Dispositivos médicos

Citando o decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho, um dispositivo médico define-se como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- ✓ Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ✓ Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- ✓ Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- ✓ Controlo da conceção [30].

9. Indicação farmacêutica

A indicação farmacêutica é o ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica e/ou indicação de medidas não farmacológicas, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de

saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente [7].

O farmacêutico deve comunicar com o doente, para recolher informação acerca do sintoma ou motivo de consulta, a duração do problema de saúde, a existência de outros sinais ou sintomas associados ao problema de saúde, doenças concomitantes e medicação do doente. De seguida, o farmacêutico avalia o problema de saúde. Caso se trate de um sintoma ou transtorno menor, deverá indicar uma opção terapêutica através da seleção de medicamentos não sujeitos a receita médica e/ou indicação de medidas não farmacológicas e/ou oferecer outros serviços de cuidados farmacêuticos, como seguimento farmacoterapêutico ou educação para a saúde. Caso contrário e pense ser um problema mais grave, o farmacêutico deverá encaminhar o doente ao médico ou outro profissional de saúde [7].

Na indicação de um medicamento, o farmacêutico deverá ter em conta a seleção do princípio ativo, dose, frequência de administração, duração do tratamento e forma farmacêutica. Esta seleção dependerá da situação fisiológica do doente, alergias medicamentosas, problemas de saúde já diagnosticados e medicamentos que o utente esteja a tomar [7].

Na farmácia Mousaco Torrão, a prática de indicação farmacêutica é frequente, não só pelo meio em que encontra mas também por abranger uma população idosa, que necessita de maior atenção. Diversas foram as ocasiões em que foi necessário indicar uma opção terapêutica ou medidas não farmacológicas para sintomas ou transtornos menores (dor de garganta, dor de cabeça), situações de efeitos secundários de outra medicação, má compliance de medicação e referir a necessidade de mudanças de estilo de vida.

Houve também casos em que foi necessário encaminhar o utente para cuidados médicos, como exemplo destaco um utente que se deslocou à farmácia a pedir ajuda sobre o procedimento a ter devido a uma mordidela de um cão não vacinado. Posto isto, após uma série de questões e sabendo o risco de morte em caso de o cão ter raiva, o utente foi aconselhado a lavar bem a ferida e encaminhado para o hospital para proceder à vacinação. Foi também necessário a prática de indicação farmacêutica em veterinária em casos de infeções parasitárias, anticoncecionais e hábitos alimentares.

10. Automedicação

A automedicação define-se como a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. A utilização de MNSRM é hoje uma prática integrante do sistema de saúde, mas deve limitar-se a situações clínicas bem definidas, presentes no anexo XIV, e deve efetuar-se de acordo com as especificações estabelecidas para estes medicamentos [31].

Na farmácia Mousaco Torrão, muitas vezes os utentes procuram medicação, e após uma série de perguntas, sempre que o problema o justifique e a medicação seja a melhor opção terapêutica, esta é cedida. Caso contrário, o utente é encaminhado ao médico.

11. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia

No âmbito de prevenir, controlar e melhorar os problemas de saúde dos utentes, a farmácia Mousaco Torrão disponibiliza diversos serviços como a medição da pressão arterial, a medição de parâmetros bioquímicos como a glicémia, o colesterol e os triglicéridos, a determinação do peso, altura e índice de massa corporal (IMC) e a administração de vacinas.

Tais serviços foram diversas vezes requisitados pelos utentes por via de um aconselhamento farmacêutico, destacando-se entre eles a medição da pressão arterial, pois devido ao meio socioeconómico em que a farmácia está inserida muitos dos utentes não tem aparelho no domicílio.

11.1. Medicação da glicémia capilar

A medição da glicémia capilar é um serviço muito requisitado por parte dos utentes. O procedimento inicia-se assegurando as condições de privacidade do utente e com a confirmação de que se encontra em jejum. Depois, lavam-se as mãos, colocam-se luvas para proteção e desinfeta-se com álcool o dedo do utente utilizado para a medição da glicémia. O aparelho para a medição é então ligado, coloca-se a tira de teste e arma-se o porta lancetas para efetuar uma picada na região lateral da extremidade do dedo, na mão não dominante. Por fim, a gota de sangue é colocada na tira de testes e o aparelho faz a medição da glicémia.

Todo o material que foi utilizado para a realização do teste é depois descartado em recipientes apropriados para material contaminado. Os resultados são comunicados e registados no livrete do utente, e são esclarecidas quaisquer dúvidas juntamente com um aconselhamento em caso de ser necessário.

Em relação aos valores de referência, os valores da glicémia para uma pessoa sem Diabetes Mellitus são:

- ✓ Glicémia de jejum: <110 mg/dL ou;
- ✓ Glicémia 2 horas a seguir às refeições: <140 mg/dL.

E os valores de glicémia para uma pessoa com Diabetes Mellitus são:

- ✓ Glicémia de jejum: ≥ 126 mg/dL ou;
- ✓ Glicémia 2 horas a seguir às refeições: ≥ 200 mg/dL [32].

11.2. Medição do colesterol e triglicéridos

A medição do colesterol total e dos triglicéridos apresenta um procedimento muito semelhante ao da medição da glicémia capilar referido anteriormente, com a diferença de que é realizada num aparelho diferente e com duas tiras de teste, uma para o colesterol total e outra para os triglicéridos.

Os utentes deverão também estar em jejum, e a medição deve ser efetuado preferencialmente de manhã.

Após a medição, os resultados são comunicados ao utente e registados no livrete anteriormente fornecido pela farmácia, para um controlo mais rigoroso e para disponibilizar os dados a uma possível consulta médica.

Em relação aos valores de referência, são os seguintes:

- ✓ Colesterol Total: <190 mg/dL.
- ✓ Triglicéridos: <150 mg/dL [33].

11.3. Medição da pressão arterial

De todos os serviços, a medição da pressão arterial era o mais requisitado, pois numa população idosa a hipertensão arterial (HTA) é uma doença muito frequente e nem todas as pessoas tinham um aparelho de medição em casa.

O procedimento iniciava-se assegurando as condições de privacidade, lavando as mãos e confirmando que o utente não tomou café nos 30 min antes. De seguida, pedia-se ao utente para se sentar e assegura-se que as costas estão apoiadas, pedindo ao utente para expor o braço e apoiando-o à altura do coração. Aguarda-se 10 min antes da medição e só então se coloca a braçadeira sobre a artéria braquial. Por fim, liga-se o aparelho, efetua-se a medição e retira-se a braçadeira.

Os valores da pressão arterial sistólica, diastólica e a frequência cardíaca são comunicados e registados no livrete do utente, e o utente é aconselhado sobre o estilo de vida a seguir, a voltar nos dias seguintes e procurar o médico caso seja necessário. Caso contrário o utente é incentivado a continuar o bom controlo da HTA.

Entende-se por HTA todas as situações em que se verificam valores de tensão arterial aumentados em relação aos valores de referência:

- ✓ Tensão arterial sistólica: ≥ 140 mmHg e/ou;
- ✓ Tensão arterial diastólica: ≥ 90 mmHg [34].

Além disso, os diferentes estádios são classificados de acordo com o *Joint National Committee 7* da seguinte forma [35]:

Tabela 1 - Valores de referência para a pressão arterial.

Estádios	Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Pré-Hipertensão (Normal)	120 - 129	e	80 - 84
(Normal-Alta)	130 - 139	e	85-89
Hipertensão Estádio 1	140 - 159	ou	90 - 99
Hipertensão Estádio 2	≥ 160	ou	≥ 100

11.4. Antropometria

A medição do peso era efetuado com o recurso a uma balança automática. Não era um serviço muito utilizado, no entanto o procedimento era efetuado pedindo ao utente para retirar os sapatos e peças de vestuário desnecessárias (casacos, cachecol, luvas) e subir para a balança juntando os calcanhares e mantendo uma posição direita, olhando em frente. A medição era efetuada e o valor transmitido ao utente.

11.5. Administração de vacinas

A farmácia Mousaco Torrão disponibiliza ainda a administração de vacinas que não se encontrem no plano nacional de vacinação. As vacinas são administradas por um farmacêutico especializado (curso prático de vacinação).

12. Farmacotecnia

Medicamento manipulado - qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico [36].

Preparado oficial - qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, numa farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço [36].

Fórmula magistral - todo o medicamento preparado numa farmácia ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um determinado doente [36].

As funções do farmacêutico são assegurar-se da qualidade da preparação, observando para o efeito as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em

farmácia de oficina e verificar a segurança do medicamento, no que concerne às doses da ou das substâncias ativas e à existência de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente [37].

O descondicionamento de especialidades farmacêuticas, com a finalidade de as incorporar em medicamentos manipulados, é um ato de exceção, só podendo realizar-se se não existir no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida e apenas nos seguintes casos: medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea; medicamentos manipulados preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico; medicamentos manipulados destinados a grupo de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas [37].

Só podem ser utilizadas na preparação de um medicamento manipulado matérias-primas inscritas na Farmacopeia Portuguesa, nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendio e desde que os medicamentos que as contenham não hajam sido objeto de qualquer decisão de suspensão ou revogação da respetiva autorização, adotada por uma autoridade competente para o efeito [37].

Na prescrição e na preparação de medicamentos manipulados não podem ser utilizados as substâncias regulamentadas na Deliberação n.º 1498/2004, 7 de dezembro (anexo XV) [38].

12.1. Rotulagem

A rotulagem das embalagens deve fornecer toda a informação necessária ao doente e deve explicitamente indicar: o nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral); a fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico; o número do lote atribuído ao medicamento preparado; o prazo de utilização do medicamento preparado; condições de conservação do medicamento preparado; instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), «uso veterinário» (em fundo verde); a via de administração; a posologia; a identificação da farmácia; e, por último, a identificação do farmacêutico DT [36].

12.2. Preço

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F) cujo valor é 4. Os honorários são calculados consoante as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas (anexo XVI).

O cálculo dos valores referentes às matérias-primas são determinados pelo seu valor da aquisição, deduzindo o IVA e multiplicando por um fator tendo em conta as unidades de massa da matéria-prima.

O cálculo dos valores referentes aos materiais de embalagem é determinado pelo valor da aquisição, deduzindo o IVA e multiplicando pelo fator 1,2.

Concluindo, o preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é o resultado da aplicação da fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor [39].

12.3. Preparação Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação

Durante o estágio, tive a oportunidade de preparar um medicamento manipulado, mais concretamente um preparado oficial. O preparado era uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação, tendo por base o FGP.

Era necessário preparar 100 mL de solução saturada contendo 4 g de ácido bórico em álcool a 70%. O procedimento inicia-se colocando numa proveta rolhada cerca de 75 mL de álcool a 70%. De seguida pesa-se o ácido bórico e adiciona-se aos poucos ao álcool a 70%, agitando fortemente após cada adição, durante 20 segundos. A solução é então deixada em repouso durante 1 hora, agitando a proveta durante 20 segundos de 15 em 15 minutos. Finalmente, a solução é filtrada para um frasco conta-gotas de vidro âmbar, bem fechado e devidamente rotulado. O preço é calculado e o manipulado está pronto a ser dispensado [40].

13. Educação para a saúde

A educação para a saúde é um processo ativo, que pretende criar na população, conhecimentos, habilidades e atitudes para saber prevenir e lidar com a doença, oferecendo-lhe a possibilidade de participar na tomada de decisões acerca da sua saúde. A educação para a saúde visa mudar os comportamentos individuais de risco e deste modo, melhorar a saúde das pessoas [7].

O farmacêutico deve colaborar com entidades de saúde públicas ou privadas na divulgação de mensagens associadas a comportamentos de risco [7].

Os rastreios são ações que permitem ao farmacêutico identificar indivíduos pertencentes a determinados grupo de risco e em relação aos quais pode oferecido o serviço da seguimento farmacoterapêutico ou encaminhado para outros serviços de saúde [7].

13.1. Rastreio audição

A farmácia Mousaco Torrão colaborou com a empresa Acústica Médica, especialista em aparelhos de audição, na realização de um rastreio auditivo visando o grupo populacional a partir dos 50 anos.

Além disso, era objetivo abranger utentes da farmácia com falta de audição perceptível de qualquer idade. Nesta situação o farmacêutico desempenha um papel fundamental na perceção destes sinais na altura do atendimento ao utente. O farmacêutico funciona também como meio de transmissão e divulgação da informação da ocorrência do rastreio a toda a população que a farmácia abrange. Posto isto, em caso de consentimento uma consulta de curta duração (cerca 15 min) era marcada.

14. Seguimento farmacoterapêutico

O seguimento farmacoterapêutico é a prática profissional em que o farmacêutico comunitário se responsabiliza pelas necessidades das doentes relacionadas com os medicamentos. Esta prática realiza-se mediante a deteção de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) para a prevenção e resolução de Resultados Negativos associados à Medicação (RNM) [7].

O seguimento farmacoterapêutico implica um compromisso que deve ser disponibilizado de forma continuada, sistemática e documentada, em colaboração com o próprio doente e com os restantes profissionais do sistema de saúde, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente.

Este serviço permite ao farmacêutico aplicar os seus conhecimentos sobre problemas de saúde e medicamentos, melhorando os resultados pretendidos com a farmacoterapia.

O seguimento farmacoterapêutico realiza-se através de procedimentos de trabalho normalizados e validados, sendo realizado com a máxima eficiência de modo a permitir avaliar o processo, mas sobretudo os resultados [7].

15. Farmacovigilância

A farmacovigilância é uma atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos [7].

O farmacêutico tem o dever de comunicar ao SNF com celeridade as suspeitas de reações adversas de que tenha conhecimento e que possam ter sido causadas por

medicamentos. Se for detetada uma reação adversa a medicamentos, esta deverá ser registada através do preenchimento de um formulário a enviar às autoridades de saúde, de acordo com os procedimentos nacionais de farmacovigilância (anexo VIII) [7].

Na notificação espontânea de RAM o farmacêutico deve obter informação sobre: a descrição da reação adversa (sinais e sintomas), bem como a sua duração, gravidade e evolução; a relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos; o medicamento suspeito, bem como data de início e de suspensão dos medicamentos; o seu lote; a via de administração e indicação terapêutica; e outros medicamentos ou produtos que o doente esteja a tomar [7].

O SNF definiu a notificação de todas as suspeitas de reações adversas consideradas graves, mesmo que já estejam descritas, de todas as suspeitas de reações adversas não descritas (independentemente de serem graves ou não), e ainda, de todas as suspeitas de aumento da frequência de qualquer reação adversa [7].

O farmacêutico encontra-se numa posição privilegiada para a prática de farmacovigilância visto ter um contato próximo com os utentes e muitas vezes ser a primeira linha de procura de ajuda e informação médica por uma questão de facilidade de acesso.

16. Programa VALORMED

O programa VALORMED nasce da associação da Indústria Farmacêutica com Distribuidores e Farmácias, sendo responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, evitando-se, por razões de saúde pública, que os resíduos de medicamentos não estejam "acessíveis" como qualquer outro resíduo urbano [41].

Os resíduos são recolhidos em contentores devidamente identificados e invioláveis, sendo depois objetos de um processo de triagem e reencaminhados para a reciclagem [41].

Os farmacêuticos como profissionais de saúde ao balcão da farmácia representam um papel fundamental na sensibilização para as boas práticas ambientais. Além disso, é de extrema importância informar os utentes que na farmácia podem entregar as embalagens de medicamentos após uso, divulgar os folhetos informativos que a VALORMED disponibiliza, verificar se os utentes estão a entregar efetivamente embalagens de medicamentos e não outro tipo de embalagens e disponibilizar o espaço da sua farmácia para ações promocionais criadas pela VALORMED [41].

O programa abrange resíduos de embalagens e resíduos de produtos fora de uso. Por resíduo de "produto fora de uso" entende-se o produto cujo prazo de validade ou de consumo se encontra ultrapassado ou que por qualquer motivo, já não deve ser consumido (por exemplo, por ter sido interrompida a medicação). Os produtos abrangidos são medicamentos de uso humano, medicamentos de uso veterinário e outros produtos equiparados a medicamentos [41].

A farmácia Mousaco Torrão está associada ao programa VALORMED, disponibilizando um contentor específico e devidamente marcado, onde os utentes podem colocar os resíduos de embalagens e medicamentos. Depois de cheio, o contentor é selado, devidamente identificado e posteriormente enviado através dos distribuidores que o transportam para a VALORMED.

17. Contabilidade e gestão

17.1. Processamento do receituário e faturação

As receitas são enviadas mensalmente à Administração Regional de Saúde (ARS) para que a farmácia obtenha o valor de comparticipação.

Todas as receitas são conferidas diariamente pela pessoa que efetua a sua dispensa. A verificação passa por confirmar a ausência de erros nos seguintes pontos: data de validade; assinatura do médico; organismo; número da receita estar legível; assinatura do utente; verificar os medicamentos que foram prescritos com os que foram dispensados, assim como o número de embalagens, a dose e quantidade; em caso de receita manual, conferir as vinhetas e a menção à exceção; ter atenção ao diploma do regime especial.

As receitas são então carimbadas e assinadas pela diretora técnica e por fim, organizadas nos diferentes organismos e nos respetivos lotes constituídos por 30 receitas, numeradas de 1 a 30, de forma automática pelo SIFARMA. Quando o lote 1 chega ao fim, o sistema passa para o lote 2, iniciando outra vez a numeração de 1 a 30 [42].

Os lotes são identificados através de verbetes de identificação de lote. Nos verbetes dos lotes que respeitam as receitas em que os elementos do ato da dispensa são produzidos informaticamente, a farmácia deve registar os seguintes elementos:

- ✓ Nome e código da farmácia (número de código fornecido pelo INFARMED);
- ✓ Mês e ano da respetiva fatura;
- ✓ Dados informativos, discriminados por lotes e transcritos dos respetivos verbetes de identificação: tipo e número sequencial do lote; importância total dos lotes correspondente ao PVP; importância total dos lotes paga pelos utentes; importância total dos lotes a pagar pelo Estado;
- ✓ Discriminação da seguinte informação, por receita: número sequencial da receita no verbete de lote; importância total da receita correspondente ao PVP; importância total da receita paga pelo utente; importância total da receita a pagar pelo Estado [42].

A farmácia, ou a entidade por ela designada, envia ao Centro de Conferência na ARS, até ao dia 10 do mês seguinte, as receitas médicas onde estão prescritos os medicamentos comparticipados dispensados a beneficiários do SNS que não estejam abrangidos por nenhum

subsistema e a fatura mensal, em dois exemplares, correspondente ao valor da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS que não estejam abrangidos por nenhum subsistema [41].

A fatura mensal contém as seguintes indicações:

- ✓ Identificação da entidade adquirente, correspondente à ARS da área da farmácia;
- ✓ Indicação de que se trata de documento de original ou duplicado;
- ✓ Nome e código da farmácia (número de código fornecido pelo INFARMED);
- ✓ Número da fatura;
- ✓ Data da fatura, correspondente ao último dia do mês do fornecimento dos medicamentos;
- ✓ Número fiscal;
- ✓ Total do número de lotes;
- ✓ Total do número de lotes, por tipo;
- ✓ Importância total, por tipo de lote, correspondente ao PVP;
- ✓ Importância total, por tipo de lote, paga pelos utentes;
- ✓ Importância total, por tipo de lote, a pagar pelo Estado;
- ✓ Importância total do PVP;
- ✓ Importância total paga pelos utentes;
- ✓ Importância total a pagar pelo Estado;
- ✓ Assinatura do responsável da farmácia [42].

Para outros organismos como ADSE, ADM, GNR, PSP, entre outros, os lotes são enviados à ANF que se encarrega de os reenviar para cada uma das entidades responsáveis. Depois, cada organismo devolve à ANF o valor das comparticipações, posteriormente remetendo a ANF esse valor à farmácia.

Em relação aos estupefacientes e psicotrópicos a cópia das receitas, em suporte papel ou informático, tem de ser mantido na farmácia durante 3 anos. Este arquivo tem de ser efetuado por ordem de aviamento [18]. No anexo XVII encontra-se uma tabela com os requisitos obrigatórios de envio ao INFARMED relativos a estas substâncias.

Por vezes, acontece as receitas serem devolvidas por parte da ARS. Deve-se corrigir os erros existentes tendo em conta às justificações apresentadas juntamente com a devolução e voltar a enviar à ARS para nova avaliação.

18. Conclusão

O estágio na vertente FC mostrou ser um desafio enriquecedor e motivador a nível pessoal, por saber que todos os dias contribuía para uma melhor qualidade de vida dos utentes.

Durante este período, aprendi imenso acerca do funcionamento de uma FC, que não se foca apenas na dispensa mas nas mais variáveis áreas desde a receção de encomendas, o

armazenamento e a conferência do receituário à medição de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial, aconselhamento, indicação farmacêutica e educação para a saúde.

Pela primeira vez, foi possível aplicar todos os conhecimentos teóricos que obtive na minha formação, passando por diversas situações em que já detinha aprendizagens consolidadas mas também algumas em que foi necessário voltar a rever e mesmo aprender novas matérias.

O estágio contribuiu muito para o meu desenvolvimento pessoal a nível da interação farmacêutico-utente, melhorando significativamente a parte da comunicação. De todas as experiências, talvez esta tenha sido aquela que se apresentou como a mais difícil de superar.

Além disso, serviu para me consciencializar das minhas falhas, ajudando a tornar-me uma pessoa mais responsável e lutadora, sabendo que de futuro serei um farmacêutico melhor.

Quero prestar um especial agradecimento por todo o apoio que me foi dado pela equipa de trabalho da farmácia, especialmente pela Dr.^a Isabel Curto, sendo fundamental para o meu crescimento a nível profissional.

Realço a importância que este estágio teve para mim ajudando-me a evoluir profissionalmente e a adquirir competências fundamentais para a prática farmacêutica a nível comunitário.

19. Bibliografia

1. Sequeira C. O novo paradigma da Farmácia em Portugal e os atuais desafios colocados à sua gestão [Monografia], 2011.
2. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias.
3. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. Documento *online*, disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909. Consultado a 14 de agosto 2013.
4. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto. Diário da República, 1.ª série - n.º 168 - 31 de agosto de 2007. Reorganização jurídica do sector das farmácias.
5. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
6. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Diário da República, 2.ª série, n.º 303, de 29 de dezembro de 2004. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante.
7. Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, 2009.
8. Decreto-Lei n.º 112/2011 de 29 de novembro. Diário da República, 1.ª série - n.º 229 - 29 de novembro de 2011.
9. Portaria n.º 1041-A/2010 de 7 de outubro. Diário da República, 1.ª série - n.º 195 - 7 de outubro de 2010. Estabelece uma dedução a praticar sobre os preços de venda ao público (PVP) máximos autorizados dos medicamentos de uso humano compartilhados.
10. Portaria n.º 135-B/2013 de 28 de março. Diário da República, 1.ª série - n.º 62 - 28 de março de 2013. Revogação da Portaria n.º 1041-A/2010, de 7 de outubro.
11. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
12. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento.
13. Despacho n.º 4322/2013. Diário da República, 2.ª série - n.º 59 - 25 de março de 2013. Alargamento do prazo para a implementação da Portaria n.º 137-A/2012 até ao dia 31 de maio.
14. Associação Nacional de Farmácias. Ofício Circular n.º 1208/2013. Prazo transitório para a prescrição obrigatória por DCI - novo modelo de receita.
15. Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio. Diário da República, 1.ª série – N.º 92 – 11 de maio de 2012. A presente portaria estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições

de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes.

16. Despacho n.º 15700/2012. Diário da República, 2.ª série - n.º 238 - 10 de dezembro de 2012.
17. Associação Nacional de Farmácias. Ofício Circular n.º 1162/2013. Novo modelo de receita - alterações à impressão no verso a partir de 01/04/2013.
18. Infarmed. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Documento *online*, disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/20130117_NORMAS_DISPENSA_vFinal.pdf. Consultado a 30 de março de 2013.
19. Associação Nacional de Farmácias. Ofício Circular n.º 1177/2013. Farmácia do Continente - migração para o SNS dos encargos das entidades públicas com medicamentos - ADSE, ADM, SAD-PSP e SAD-GNR.
20. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro. Regras que disciplinam o mercado de produtos cosméticos e de higiene corporal.
21. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 1.ª série - n.º 118 - 21 de junho de 2010. Regime geral aplicável géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial.
22. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série - n.º 219 - 11 de novembro de 2008. Estabelece o regime jurídico para alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos.
23. Decreto-Lei n.º 217/2008 de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série - n.º 219 - 11 de novembro de 2008. Estabelece o regime jurídico para fórmulas para lactentes e fórmulas de transição.
24. Raposo H., Lopes N., Pegado E., Clamote T. Medicamentos e Pluralismo Terapêutico: reflexões metodológicas, 2008.
25. Infarmed 15 anos: olhar o passado, projetar o futuro. Martins A.P. O uso tradicional como evidência na regulamentação dos medicamentos à base de plantas, 2008.
26. Jornal Oficial da União Europeia. Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004.
27. Documento *online*, disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Phytotherapy>. Consultado a 2 de setembro de 2013.
28. Infarmed - Boletim de Farmacovigilância. Volume 16, número 1, 1º trimestre 2012. Medicamentos e Suplementos Alimentares: diferenças na avaliação e monitorização.
29. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. Diário da República, 1.ª série - n.º 209 - 28 de outubro de 2009. Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários.
30. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República, 1.ª série - n.º 115 - 17 de junho de 2009. Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o

fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios.

31. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Diário da República, 2.ª série, n.º 154, de 10 de agosto de 2007. Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação.
32. Sociedade Portuguesa de Diabetologia - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Diabetes: Factos e Números 2011, fevereiro de 2012.
33. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Documento *online*, disponível em: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2007/08/28/eurheartj.ehm316.full.pdf>. Consultado a 15 de setembro 2013.
34. Documento *online*, disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/hipertensao+arterial.htm>. Consultado a 13 de setembro de 2013.
35. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Documento *online*, disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension>. Consultado a 14 de setembro de 2013.
36. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
37. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
38. Deliberação n.º 1498/2004, 7 de dezembro. (DR, 2.ª série, n.º 303, de 29 de dezembro de 2004). Define o conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida, bem como as condições dessa proibição.
39. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.
40. Formulário Galénico Português. Preparação Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação.
41. Documento *online*, disponível em: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84. Consultado a 16 de setembro de 2013.
42. Portaria n.º 193/2011 de 13 de maio. Diário da República, 1.ª série – N.º 93 – 13 de maio de 2011. regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos dispensados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Anexo I

Novas substâncias psicoativas reportadas ao Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT) (2005-2012).*

Fenetilaminas e derivados:

- ✓ 1-Fenil-1-propanamina (1-fenilpropilamina)
- ✓ 1-PEA (1-feniletilamina)
- ✓ 2- ou 3-fluoroanfetamina
- ✓ 2,4-DMA (2,4-dimetoxi-alfa-metilbenzenoetanamina; ou 2,5-DMA (2,5-dimetoxi-alfa-metilbenzenoetanamina)
- ✓ 2-Aminoindano (2,3-di-hidro 1H-Inden-2-amina; ou 1-aminoindan (2,3-di-hidro 1H-Inden-1-amina)
- ✓ 2C-B-Fly (8-bromo-2,3,6,7-benzodi-hidrofuranelamina; ou 2-(8-bromo-2,3,6,7-tetra-hidrofuro [2,3-f][1]benzofuran-4-il)etanamina
- ✓ 2C-C-NBOMe (2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina)
- ✓ 2C-P (2,5-dimetoxi-4-(n)-propilfenetilamina; ou 2-(2,5-dimetoxi-4-propilfenil)etanamina)
- ✓ 2C-T-4 (2,5-dimetoxi-4-isopropiltiofenetilamina)
- ✓ 2-DPMP (2-difenilmetilpiperidina)
- ✓ 2-PEA (2-fenetilamina)
- ✓ 3-FMA (3-fluorometanfetamina)
- ✓ 4-APB (4-(2-aminopropil)benzofurano)
- ✓ 4-FMA (4-fluorometanfetamina)
- ✓ 4-MA (4-metilanfetamina)
- ✓ 5-IAI (5-iodo-2-aminoindano)
- ✓ 6-APB (6-(2-aminopropil)benzofurano)
- ✓ Benzilpiperidina (4-(fenilmetil)piperidina)
- ✓ bk-MBDB (2-metilamino-1-(3,4-metilenodioxifenil)butan-1-ona)
- ✓ Bromo-Dragonfly (Bromobenzodifuranilisopropilamina; ou 1-(4-Bromofuro[2,3-f][1]benzofuran-8-il)propan-2-amina
- ✓ Camfetamina (N-metil-3-fenilbiciclo[2.2.1]heptan-2-amina)
- ✓ Desoxi-D2PM (2-(difenilmetil)pirrolidina)
- ✓ Dimetilanfetamina (N,N-dimetil-1-fenilpropan-2-amina)
- ✓ DMMA (3,4-Dimetoxi-N-metilanfetamina)
- ✓ DOI (4-iodo-2,5-dimetoxianfetamina)
- ✓ DPIA (Di-(β-fenilisopropil)amina)
- ✓ M-ALFA (1-metilamino-1-(3,4-metilenodioxifenil)propano)
- ✓ MDAl (6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amina)
- ✓ MDHOET (3,4-metilenodioxo-N-(2-hidroxi)etil)anfetamina
- ✓ N,N-dimetilfenetilamina
- ✓ N-Acetil-DOB (N-acetil-4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina)

- ✓ N-benzil-1-fenetilamina
- ✓ N-Etil-2C-B (N-etil-4-bromo-2,5-dimetoxibenzenoetanamina)
- ✓ NMPEA (N-metilfeniletilamina)
- ✓ *p*-Fluoranfetamina (1-(4-fluorofenil)propan-2-amina)
- ✓ TMA-6 (2,4,6-trimetoxianfetamina)
- ✓ β -Me-PEA (beta-metil-fenetilamina)

Triptaminas e derivados:

- ✓ 4-AcO-DIPT (4-acetoxi-N,N-diisopropiltriptamina)
- ✓ 4-AcO-DMT (4-acetoxi-N,N-dimetiltriptamina)
- ✓ 4-AcO-MET (4-acetoxi-N-metil-N-etiltriptamina)
- ✓ 4-HO-DET (4-hidroxi-N,N-dietiltriptamina)
- ✓ 4-HO-DIPT (4-hidroxi-N,N-diisopropiltriptamina)
- ✓ 4-HO-MET (4-hidroxi-N-metil-N-etiltriptamina)
- ✓ 5MeO-AMT (5-metoxi- α -metiltriptamina)
- ✓ 5-MeO-Dalt (N,N-dialil-5-metoxitriptamina)
- ✓ 5MeO-DET (5-metoxi-N,N-dietiltriptamina)
- ✓ 5-MeO-DPT (5-metoxi-N,N-dipropiltriptamina)
- ✓ Bufotenina (3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-ol)
- ✓ DIPT (diisopropiltriptamina)
- ✓ Harmina (7-Metoxi-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol)
- ✓ MIPT (N-Metil-N-isopropiltriptamina)

Piperazinas e derivados:

- ✓ 2C-B-BZP (1-(4-bromo-2,5-dimetoxibenzil)piperazina)
- ✓ DBZP (1,4-dibenzilpiperazina)
- ✓ Gelbes (cloridrato de 1-(3-clorofenil)-4-(3-cloropropil)piperazina)
- ✓ mCPP (1-(3-clorofenil)piperazina); ou CPP (clor-fenil-piperazina)
- ✓ MeOPP (1-(4-metoxifenil)-piperazina)
- ✓ *p*CPP (1-(4-clorofenil)piperazina)
- ✓ *p*FPP (*p*-fluorofenilpiperazina)

Derivados da catinona:

- ✓ 2-Metilmetcatinona
- ✓ 2-(metilamino)-1-(2-metilfenil)-1-propanona
- ✓ 3,4-Dimetilmetcatinona / 3,4-DMMC (1-(3,4-dimetilfenil)-2-(metilamino)propan-1-ona)
- ✓ 3-FMC
- ✓ 3-Fluorometcatinona (1-(3-Fluorofenil)-2-(metilamino)propan-1-ona)
- ✓ 4-EMC (4-etilmetcatinona)((RS)-2-metilamino-1-(4-etilfenil)propan-1-ona)

- ✓ 4-MBC (4-metil-N-benzilcatinona)
- ✓ 4-Metilbufedrona (2-(metilamino)-1-(4-metilfenil)butan-1-ona)
- ✓ 4-Metiletcatinona (2-etilamino-1-(4-metilfenil)propan-1-ona)
- ✓ bk-MDDMA (1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(dimetilamino)propan-1-ona)
- ✓ bk-PMMA/metedrona (4-metoximetcatinona)
- ✓ BMDB (2-Benzilamino-1-(3,4-metilenodioxifenil)butan-1-ona)
- ✓ BMDP (2-Benzilamino-1-(3,4-metilenodioxifenil)propan-1-ona)
- ✓ Brefedrona ((RS)-1-(4-bromofenil)-2-metilaminopropan-1-ona)
- ✓ Bufedrona (2-(metilamino)-1-fenilbutan-1-ona)
- ✓ Butilona (bk-MBDB) β-ceto-N-metilbenzodioxolilbutanamina
- ✓ 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(metilamino)butan-1-ona
- ✓ Dibutilona/bk-MMBDB (2-Dimetilamino-1-(3,4-metilenodioxifenil)butan-1-ona)
- ✓ Etilcatinona/Subcoca I (2-etilamino-1-fenilpropan-1-ona)
- ✓ Flefedrona (p-fluorometcatinona)
- ✓ Iso-etcatinona (1-etilamino-1-fenil-propan-2-ona)
- ✓ Iso-pentedrona (1-metilamino-1-fenil-pentan-2-ona)
- ✓ MDPBP (3',4'-metilenodioxo-(alfa)-pirrolidinobutiropfenona)
- ✓ MDPPP (3',4'-metilenodioxo-(alfa)-pirrolidinopropiofenona)
- ✓ MDPV (1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-pirrolidinil-pentan-1-ona)
- ✓ Mefedrona/Subcoca II (2-metilamino-1-(p-tolil)propan-1-ona)
- ✓ Metamfepramona (N,N-dimetilcatinona)
- ✓ Metilona (3,4-metilenodioximetcatinona)
- ✓ MPPP (4'-metil-alfa-pirrolidinopropiofenona)
- ✓ Nafirona (1-naftalen-2-il-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-ona)
- ✓ N-etilbufedrona (NEB) (2-(etilamino)-1-fenilbutan-1-ona)
- ✓ Pentilona (2-metilamino-1-(3,4-metilenodioxifenil)pentan-1-ona)
- ✓ PPP (α-pirrolidinopropiofenona)
- ✓ α-PBP (1-fenil-2-pirrolidinobutanona)
- ✓ α-PVP (1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona)
- ✓ β-Etilmetcatinona (2-metilamino-1-fenilpentan-1-ona)

Canabinóides sintéticos:

- ✓ 3-(4-Hidroximetilbenzoil)-1-pentilindol (4-hidroximetilfenil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona)
- ✓ AM-1220 (1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1H-indol-3-il)(naftil)-metanona)
- ✓ AM-1220 derivado azepano (1-(1-metilazepan-3-il)-1H-indol-3-il)(naftil)metanona)
- ✓ AM-2201 (1-[(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il]-naftalen-1-il)metanona)
- ✓ AM-2232 (5-[3-(1-naftoíl)-1H-indol-1-il]pentanonitrilo)
- ✓ AM-2233 (1-[(N-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(2-iodobenzoil)indol)
- ✓ AM-694 (1-[(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il]-2-iodofenil)metanona)

- ✓ AM-694 derivado clorado (1-[(5)-cloropentil]-1H-indol-3-il)-(2-iodofenil)metanona)
- ✓ CP 47,497 (5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol)
- ✓ CP 47,497-C6 homólogo (5-(1,1-dimetil-hexil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol)
- ✓ CP 47,497-C8 homólogo (5-(1,1-dimetil-octil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol)
- ✓ CP 47,497-C9 homólogo (5-(1,1-dimetil-nonil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol)
- ✓ CP47,497 (C8 + C2) (derivado dimetilado ou etilado do homólogo C8 de CP47, 497)
- ✓ CRA-13 (naftalen-1-il-(4-pentiloxinaftalen-1-il)metanona)
- ✓ HU-210 (1,1-dimetil-heptil-11-hidroxitetra-hidrocanabinol)
- ✓ JWH-007 (1-pentil-2-metil-3-(1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-015 (1-propil-2-metil-3-(1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-018 (naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona)
- ✓ JWH-018 derivado adamantóilo (1-pentil-3-(1-adamantóil)indol)
- ✓ JWH-019 (1-hexil-3-(1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-022 (naftalen-1-il(2-(pent-4-enil)-1H-indol-3-il)metanona)
- ✓ JWH-073 (1-butil-3-(1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-073 derivado metílico (1-butil-3-(1-(4-metil)naftoil)indol)
- ✓ JWH-081 (1-pentil-3-(4-metoxi-1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-122 (1-pentil-3-(4-metil-1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-182 (1-pentil-3-(4-propil-1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-200 (1-[2-(4-morfolino)etil]-3-(1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-203 (2-(2-clorofenil)-1-(1-pentilindol-3-il)etanona)
- ✓ JWH-210 (1-pentil-3-(4-etil-1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-250 (1-pentil-3-(2-metoxifenilacetil)indol)
- ✓ JWH-250 (1-(2-metileno-N-metilpiperidil)-3-(2-metoxifenilacetil)indol)
- ✓ JWH-251 (2-(2-metilfenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona)
- ✓ JWH-307 ((5-(2-fluorofenil)-1-pentilpirrol-3-il)-naftalen-1-il-metanona)
- ✓ JWH-387 (1-pentil-3-(4-bromo-1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-398 (1-pentil-3-(4-cloro-1-naftoil)indol)
- ✓ JWH-412 (1-pentil-3-(4-fluoro-1-naftoil)indol)
- ✓ MAM-2201/JWH-122 derivado fluoropentilo (1-(5-fluoropentil)-3-(4-metil-naftoil)indol)
- ✓ Org 27759 [2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]amida do ácido (3-etil-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico)
- ✓ Org 29647 (1-benzil-pirrolidin-3-il)-amida do ácido (5-cloro-3-etil-1H-indol-2-carboxílico, sal do ácido 2-enodióico)
- ✓ Org27569 [2-(4-piperidin-1-il-fenil)-etil]amida do ácido (5-cloro-3-etil-1H-indol-2-carboxílico)
- ✓ Pravadolina/WIN 48,098 ((4-metoxifenil)-[2-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)indol-3-il]metanona)
- ✓ RCS-4 ((4-metoxifenil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona)
- ✓ RCS-4 orto ((2-metoxifenil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona)
- ✓ RCS-4(C4) (4-metoxifenil-(1-butil-1H-indol-3-il)metanona)

Derivados/análogos da cocaína:

- ✓ 3-(p-Fluorobenzoiloxi)tropano
- ✓ 3(beta)-(p-fluorobenziloxi)tropano, éster (8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il do ácido 4-fluorobenzóico, 4-fluorotropacocaína, 4-fluorobenzoato de 3-pseudotropilo, pFBT)
- ✓ Dimetocaína (4-aminobenzoato de (3-dietilamino-2,2-dimetilpropilo))
- ✓ pFBT (3-pseudotropil-4-fluorobenzoato)

Plantas e respetivos constituintes ativos:

- ✓ *Mitragyna speciosa*
- ✓ Kratom (e respetivos constituintes psicoativos mitraginina e 7 α -hidroxi-7H-mitraginina)
- ✓ Noz de areca, fruto da palmeira areca (*Areca catechu*) (Arecolina; ou éster metílico do ácido N- metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina-3-carboxílico)
- ✓ *Piper methysticum*
- ✓ Kava (Cavalactonas)
- ✓ *Salvia Divinorum* (e respetivos constituintes psicoativos salvinorina A e salvinorina B)

Outros:

- ✓ 3-amino-1-fenil-butano
- ✓ 3-Metoxi-PCE (3-metoxieticlidina)
- ✓ 4-MeO-PCP (1-[1-(4-metoxifenil)ciclo-hexil]-piperidina)
- ✓ 5-APB (5-(2-aminopropil)benzofurano)
- ✓ D2PM ((S)-(-)-(alfa),(alfa)-difetil-2-pirrolidinilmetanol)
- ✓ DMAA (4-metil-hexan-2-amina)
- ✓ Etilfenidato (acetato de 2-fenil-2-(piperidin-2-il) etilo)
- ✓ LSA ((8(beta)-9,10-didesidro-6-metil-ergolina-8-carboxamida)
- ✓ Metiltienilpropamina /MPA (N-metil-1-(tiofen-2-il)propan-2-amina)
- ✓ Metoxetamina (2-(3-metoxifenil)-2-(etilamino)ciclo-hexanona)
- ✓ Nimetazepam (2-metil-9-nitro-6-fenil-2,5-diazabicyclo[5.4.0]undeca-5,8,10,12-tetraen-3-ona)
- ✓ ODT (o-desmetiltramadol)

*Lista de substâncias psicoativas coligida das listas de novas substâncias psicoativas publicadas anualmente pelo Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT) (2005-2010) e da lista de novas substâncias psicoativas reportadas nos anos de 2011 e 2012, fornecida pelo OEDT.

A lista publicada foi certificada pelo OEDT e exclui as substâncias para as quais já existe legislação própria.

Referência Bibliográfica: Diário da República, número 207, série I. Decreto Legislativo Regional n.º 28/2012/M, de 25 de outubro de 2012. Documento *online*, disponível em: <http://www.dre.pt/cgi/dr1s.exe?t=dr&cap=1-1200&doc=20122111&v02=&v01=2&v03=1900-01-01&v04=3000-12-21&v05=&v06=&v07=&v08=&v09=&v10=&v11=Decreto-Lei&v12=270/92&v13=&v14=&v15=&sort=0&submit=Pesquisar>.

Anexo II

Legislação referente à dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar.

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
ARTRITE REUMATÓIDE, ESPONDILITE ANQUILOSANTE, ARTRITE PSORIÁTICA, ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR E PSORÍASE EM PLACAS	<u>Lista de medicamentos</u> referidos no anexo ao Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro <u>Procedimento de registo mínimo</u>	100%	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Retificação n.º 286/2011, de 31/01, Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12 e Despacho n.º 14242/2012, de 25/10
FIBROSE QUÍSTICA	Medic. comparticipados	100%	Desp. 24/89, de 2/2; Portaria n.º 1474/2004, de 21/12
DOENTES INSUFICIENTES CRÓNICOS E TRANSPLANTADOS RENAIIS	Medicamentos incluídos no anexo do Desp. n.º 3/91, de 08 de Fevereiro <u>Lista de Medicamentos</u>	100%	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Retificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
DOENTES INSUFICIENTES RENAIIS CRÓNICOS	Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbepoetina alfa); Mircera (Metoxipolietilenoglicol-epoetina beta).	100%	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
INDIVÍDUOS AFETADOS PELO VIH	Medicamentos indicados para o tratamento da infeção pelo VIH, incluídos no Despacho n.º 280/96.	100%	Desp. 14/91, de 3/7; Desp. 8/93, de 26/2; Desp. 6/94, de 6/6; Desp. 1/96, de 4/1; Desp. 280/96, de 6/9, alterado pelo Desp. 6 778/97, de 7/8 e Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004
- DEFICIÊNCIA DA HORMONA DE CRESCIMENTO NA CRIANÇA; - SÍNDROMA DE TURNER; - PERTURBAÇÕES DO CRESCIMENTO; - SÍNDROME DE PRADER-WILLI; - TERAPÊUTICA DE SUBSTITUIÇÃO EM ADULTOS	Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho	100%	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)	<u>Lista de medicamentos</u> referidos no anexo ao Despacho n.º 8599/2009, de 19 de Março	100%	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
SÍNDROMA DE LENNOX-GASTAUT	Taloxa	100%	Desp. 13 622/99, de 26/5
PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS FAMILIARES E ATAXIAS CEREBELOAS HEREDITÁRIAS, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Medicação antiespástica, anti-depressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais	100%	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DE	<u>Lista de medicamentos</u> referidos no anexo ao Despacho n.º	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de


TRANSPLANTE RENAL ALOGÉNICO	6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março		24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DO TRANSPLANTE CARDÍACO ALOGÉNICO	<u>Lista de medicamentos</u> referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO ALOGÉNICO	<u>Lista de medicamentos</u> referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
DOENTES COM HEPATITE C	Ribavirina; Peginterferão alfa 2-a; Peginterferão alfa 2-b	100%	Portaria n.º 194/2012, de 18/04;
ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)	<u>Lista de medicamentos</u> referidos no anexo ao Despacho n.º 11728/2004 (2.ª série), de 17 de Maio	100%	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Retificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07 e Despacho n.º 13654/2012, de 12/10
DOENTES ACROMEGÁLICOS	Análogos da somatostatina - Sandostatina®, Sandostatina LAR® (Octreotida); Somatulina®, Somatulina Autogel® (Lanreotida);	100%	Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação nº 652/2005, de 06/04
DOENTES ACROMEGÁLICOS	Tratamento de doentes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações de IGIF-1 ou não foi tolerado - Somavert® (Pegvisomante) <u>Ver lista</u>	100%	Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação nº 652/2005, de 06/04
DOENÇA DE CROHN ATIVA GRAVE OU COM FORMAÇÃO DE FÍSTULAS	Remicade® - (Infliximab) Humira® - (Adalimumab) <u>Ver lista</u>	100%	Desp. n.º 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho n.º 30994/2008, de 21/11.

Referência Bibliográfica: Documento *online*, disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTO_S_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar. Consultado a 5 de setembro de 2013.

Anexo IV

Modelo de requisição de psicotrópicos no HSM.



SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

FICHA DE CONTROLO DE
PSICOTRÓPICOS

Nº

SERVIÇO

MEDICAMENTO

CÓDIGO	DESIGNAÇÃO	FÓRMULA FARMACÊUTICA	QUANTIDADE

ENTREGA

FARMACÊUTICA(O)

/ /

RECBIMENTO

ENFERMEIRA(O)

/ /

DEVOLUÇÃO

ENFERMEIRA(O)

/ /

ENTREGA

FARMACÊUTICA(O)

/ /

OBS. _____

USO EXCLUSIVO NOS
SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

FICHA DE CONTROLO DE
PSICOTRÓPICOS

HOSPITAL SOUSA MARTINS

Nº

SERVIÇO _____

MEDICAMENTO: _____

FORM. FARM. _____ QUANT. _____

RECEBI

NOME _____

Nº	DATA	PROC. CLÍN. / CAMA	DOENTE	AUT.ª MÉDICA	DOSE	HORA	RUBRICA ENFERMEIRA	B.º
1								9
2								8
3								7
4								6
5								5
6								4
7								3
8								2
9								1
10								0

NO CASO DE INUTILIZAÇÃO DA DOSE, ESCREVA DETALHADAMENTE O FACTO, UTILIZANDO O VERSO DESTA FICHA

OBS. _____

Mod. 276 SF - H.S.M.

Anexo V

Modelo de requisição de benzodiazepinas no HSM.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____

Anexo X

Serviços Farmacêuticos do

SERVIÇO _____
SALA _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		<i>Total</i>			<i>Total</i>	

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

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

Anexo VII

Modelo de uma justificação clínica para autorização de utilização especial de um medicamento.

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL Alinea a) artigo 92.º JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA	
Estabelecimento de saúde:	
Serviço proponente:	
Deliberação n.º 105/CA/2007	
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>	b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>
Nome do medicamento:	
Substância(s) Activa(s):	Pertence ao F.H.N.M.: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>
Dosagem:	Apresentação:
Quantidade:	
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:	
Estratégia terapêutica para a situação em causa:	
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:	
Fundamentação científica da utilização do medicamento:	
A PREENCHER APENAS NO CASO DE SE TRATAR DE UM PEDIDO AO ABRIGO DA ALÍNEA B) SUPRACITADA	
Está a decorrer, na instituição, algum ensaio clínico envolvendo este medicamento? SIM * <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	
* Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico:	
Provas experimentais preliminares de eficácia e segurança que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa:	
Número de doentes a tratar:	
Dose diária por doente:	
Duração prevista para o tratamento:	
Quantidade total de medicamento a utilizar:	
Identificação dos Doentes:	
Assinatura do Director de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):	

Anexo VIII

Formulário para a notificação de RAM (frente e verso).

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde		infarmed Associação Nacional de Farmacovigilância	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa				CONFIDENCIAL	
A. Reação adversa a medicamento (RAM)					
Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM se < 1 dia		
	/ /	/ /	h	min	
	/ /	/ /	h	min	
	/ /	/ /	h	min	
	/ /	/ /	h	min	
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) ² grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte / / / <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra ³ (especifique em F.)					
Tratamento da reação adversa:					
B. Medicamento(s) suspeito(s)					
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início
#1					
#2					
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou man teve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação ⁴ entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica aquando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>					
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável					
C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)					
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#3					
#4					
#5					
#6					
#7					
D. Doente					
Iniciais do nome	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	Peso	Kg	Altura	cm
Data de nascimento	/ /	Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s)			
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?					
<input type="checkbox"/> Cura	<input type="checkbox"/> Em recuperação	<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação	<input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação		
<input type="checkbox"/> Cura com sequelas	<input type="checkbox"/> Desconhecida	<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação			
E. Profissional de saúde					
Nome					
Profissão			Especialidade		
Local de trabalho					
Contactos ⁵ <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel <input type="checkbox"/> e-mail					
Data		Assinatura			

Anexo IX


Margens máximas de comercialização dos medicamentos compartilhados e não compartilhados.

PVA	Margem para o grossista	Margem para a Farmácia
≤ 5 €	11,2% PVA	27,9% PVA
5,01 - 7 €	10,85% PVA	25,7% PVA 0,11€
7,01 - 10 €	10,6% PVA	24,4% PVA 0,20€
10,01 - 20 €	10% PVA	21,9% PVA 0,45€
20,01- 50 €	9,2% PVA	18,4% PVA 1,15€
>50€	4,60 €	10,35 €

Referência bibliográfica: Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro.

Anexo X


Receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento.

Receita Médica N°		Guia de tratamento para o utente	
 (representação em código de barras e caracteres)		Receita Médica N°: (representação em código de barras e caracteres)	
Utente: (N° do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N° de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)	(Nome profissional) Especialidade: Telefone:	Local de Prescrição: Prescritor: Telefone: Utente:	Código Acesso: Código Direto opção: (Informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)
(N° da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescritor)		DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia Nº Extenso Identificação Ótica	
1 2 3 4		1 2 3 4	
R _x DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia Nº Extenso Identificação Ótica 1 2 3 4		Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica 1 (*) 2 (*) 3 (*) 4 (*)	
Validade: 30 dias Data: aaaa-mm-dd	Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)	Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte «Pesquisa Medicamentos», no sítio do INFARMED(www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico. Data: aaaa-mm-dd	
		Processado por computador - software, versão - empresa	

Referência bibliográfica: Despacho n.º 15700/2012. Diário da República, 2.ª série — N.º 238 — 10 de dezembro de 2012.

Anexo XI

Receita médica renovável materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento.

Receita Médica N.º		1.ª VIA	
		(representação em código de barras e caracteres)	
Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N.º de beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)			
(N.º da célula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor)	(Nome profissional) Especialidade: Telefone:	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)	
R _x DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia		N.º Extensão	Identificação Ótica
1 2 3 4		1 2 3 4	
Validade: 6 meses Data: 3333-33-33		Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)	



Guia de tratamento para o utente	
Receita Médica N.º: (representação em código de barras e caracteres)	
Local de Prescrição: Prescriptor: Utente:	Telefone:
Código Acesso:	Código Direito opção:
(Informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)	
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º	
1 2 3 4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1 (*) 2 (*) 3 (*) 4 (*)	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos • Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00); • Fale com o seu médico ou farmacêutico.	
Data: 3333-33-33	
Processado por computador - software, versão - empresa	

Referência bibliográfica: Despacho n.º 15700/2012. Diário da República, 2.ª série — N.º 238 — 10 de dezembro de 2012.

Anexo XII

Receita médica manual.

Receita Médica N.º

  *9999999999999999999999

Utente: N.º de Utente: Telefone: Entidade Responsável: N.º de beneficiário:		R.C.:	RECETA MANUAL Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência Infirmática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês
Vinheta do Prescritor	Especialidade: Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição	
R _x DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem		N.º	Extensão
1			
Posologia			
2			
Posologia			
3			
Posologia			
4			
Posologia			
Validade: 30 dias Data: ___/___/___ <small>(aaaa/mm/ddd)</small>	Assinatura do Prescritor	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Pretendo exercer o direito de opção <small>(assinatura do Utente)</small>

Misc. nº: 1061 (Estado de Ind. S.A.)

Referência bibliográfica: Despacho n.º 15700/2012. Diário da República, 2.ª série – N.º 238 – 10 de dezembro de 2012.

Anexo XIII

Comparticipações especiais em Farmácia Comunitária.

Patologia Especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1
LÚPUS	Medic. Comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOFILIA	Medic. Comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOGLOBINOPATIAS	Medic. Comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA DE ALZHEIMER	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011, de 20/09
PSICOSE MANIACO-DEPRESSIVA	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
ARTRITE REUMATÓIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Retificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5825/2011 de 25/03
PROCRIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Retificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05 e Despacho n.º 13796/2012, de 12/10
PSORÍASE	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05

Anexo XIV

Lista de situações passíveis de automedicação.

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado) c) Pirose, enfartamento, flatulência d) Obstipação e) Vômitos, enjoo do movimento f) Higiene oral e da orofaringe g) Endoparasitoses intestinais h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites i) Odontalgias j) Profilaxia da cárie dentária k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral m) Estomatite aftosa
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite) c) Rinorreia e congestão nasal d) Tosse e rouquidão e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1º grau incluindo solares b) Verrugas c) Acne ligeiro a moderado d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas e) Micoses interdigitais f) Ectoparasitoses g) Picadas de insetos h) <i>Pitiríase capitis</i> (caspa) i) Herpes labial j) Feridas superficiais l) Dermatite das fraldas m) Seborreia n) Alopecia o) Calos e Calosidades p) Frieiras q) Tratamento da pitiríase versicolor r) Candidíase balânica s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal m) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio
Nervoso / psique	<ul style="list-style-type: none"> a) Cefaleias ligeiras a moderadas b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio d) Ansiedade ligeira temporária e) Dificuldade temporária em adormecer
Muscular / ósseo	<ul style="list-style-type: none"> a) Dores musculares ligeiras a moderadas b) Contusões c) Dores pós-traumáticas d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteartrose/osteoartrite) e) Inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio

Vascular	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome varicosa - terapêutica tópica adjuvante b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crônica (com descrição de sintomatologia)
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> a) Dismenorreia primária b) Contraceção de emergência c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos d) Higiene vaginal e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido
Geral	<ul style="list-style-type: none"> a) Febre (< 3 dias) b) Estados de astenia de causa identificada c) Prevenção de avitaminoses

Referência bibliográfica: Despacho nº17690/2007 de 23 de julho.

Anexo XV

Conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida.

Extratos de órgãos de animais

Substâncias ativas em dosagens superiores às autorizadas para medicamentos de uso humano, quando o medicamento manipulado se destine a uso sistêmico

Isoladamente ou em associação, as seguintes substâncias:

Anfepramona
Benzefetamina
Sec-butabarbital
Clobenzorex
Etilanfetamina
Fenbutrazato
Fencanfamina
Fenfluramina e dexfenfluramina
Fenproporex
Flunitrazepam
Fluoxetina
Lefetamina
Levotiroxina e seus similares terapêuticos
Mefenorex
Norpseudoefedrina

Referência bibliográfica: Deliberação n.º 1498/2004, 7 de dezembro (DR, 2.ª série, n.º 303, de 29 de dezembro de 2004). Define o conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida, bem como as condições dessa proibição.

Anexo XVI

Cálculo dos honorários de preparação de medicamentos manipulados.

Formas farmacêuticas semi-sólidas	
Pomadas propriamente ditas/geles/pomadas obtidas por incorporação de substâncias ativas em sistemas pré-preparados industrialmente	Até 100 g - F x 3 Cada grama adicional - F x 0,01
Pastas	Até 100 g - F x 4,5 Cada grama adicional - F x 0,01
Cremses	Até 100 g - F x 9 Cada grama adicional - F x 0,015
Formas farmacêuticas líquidas não estéreis	
Soluções/formas líquidas obtidas por incorporação de substâncias ativas em sistemas pré-preparados industrialmente	Até 100 g ou 100 ml - F x 3 Cada grama/mililitro adicional - F x 0,005
Xaropes	Até 100 g ou 100 ml - F x 9 Cada grama/mililitro adicional - F x 0,005
Suspensões	Até 100 g ou 100 ml - F x 4,5 Cada grama/mililitro adicional - F x 0,007
Emulsões	Até 100 g ou 100 ml - F x 9 Cada grama/mililitro adicional - F x 0,013
Formas farmacêuticas sólidas	
Papéis medicamentosos:	Até 10 unidades - F x 6 Cada papel adicional - F x 0,1
Cápsulas	Até 50 unidades - F x 4,5 Cada cápsula adicional - F x 0,01
Pós compostos	Até 100 g - F x 3 Cada grama adicional - F x 0,003
Granulados	Até 100 g - F x 4,5; Cada grama adicional - F x 0,013
Comprimidos	Até 10 comprimidos - F x 6 Cada comprimido adicional - F x 0,1
Supositórios e óvulos	Até 10 unidades - F x 6 Cada supositório/óvulo adicional - F x 0,01
Formas farmacêuticas líquidas estéreis	
Soluções estéreis	Até 100 g ou 100 ml - F x 4,5 Cada grama/mililitro adicional - F x 0,005
Soluções injetáveis	Até 10 ampolas - F x 6 Cada ampola adicional - F x 0,1
Suspensões injetáveis	Até 10 ampolas - F x 8,5 Cada ampola adicional - F x 0,14

Referência bibliográfica: Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

Anexo XVII

Requisitos obrigatórios de entrega ao INFARMED relativos a estupefacientes e psicotrópicos.

Documentos / Registos de envio obrigatório ao INFARMED	
Documento Estupefacientes e Psicotrópicos	Prazo
Fotocópia da receita manual de medicamentos com substâncias compreendidas nas Tabelas I, II e IV	Mensal (até ao dia 8 do mês seguinte)
Registo das receitas médicas aviadas relativas às substâncias compreendidas nas Tabelas I, II-B e II-C	Trimestral (até 15 dias após termo de cada trimestre)
Listagem referente às receitas materializadas ou respetivas vias relativas às substâncias compreendidas nas Tabelas I, II e IV	Mensal (até dia 8 do segundo mês seguinte àquele que respeita)
Relatório anual (resultado do encerramento do registo de entradas e saídas das Tabelas I, II e IV, e nome e quantidade das substâncias e preparações existentes no dia 31 de dezembro)	Até dia 31 de janeiro do ano seguinte

Referência bibliográfica: Associação Nacional de Farmácias. Ofício Circular n.º100/2013. Registos de psicotrópicos e estupefacientes. Envio de entradas e balanço.