



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Determinação de antipsicóticos em águas residuais por cromatografia gasosa - espectrometria de massa em tandem

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação

**Frederico Augusto Logarinho**

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

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Eugenia Gallardo  
(Co-orientador: Prof. Doutor André Pereira)

Covilhã, outubro de 2014



“Paciência e perseverança tem o efeito mágico de fazer as dificuldades desaparecerem e os obstáculos sumirem.”

John Quincy Adams



# Dedicatória

Ao meu pai, à minha mãe, ao meu irmão, às minhas avós, à minha tia, ao meu tio e ao meu primo e aos meus amigos.

Estarei eternamente grato por sempre acreditarem em mim e me mostrarem que os sonhos podem ser realizados.

Este trabalho é por vocês, para vocês.



# Agradecimentos

Quero agradecer ao meu pai e à minha mãe por estarem sempre do meu lado. A vida académica e pessoal nem sempre foi de bons momentos e se alguém acreditou que seria possível foram eles. As suas palavras, a sua sabedoria e todos os seus ensinamentos tornaram-me uma pessoa melhor. Obrigado por nunca terem desistido de mim.

Ao meu tio, à minha tia e ao meu primo por tudo o que fizeram por mim. Sem eles e o que cada um fez, não seria possível ter concretizado mais uma etapa. Nunca terei palavras ou atos suficientes para poder agradecer o amor e a ajuda que sempre me proporcionaram.

Não poderia deixar de referir as minhas avós. Vocês são um poço de sabedoria, inteligência e bons conselhos. Agradeço tudo o que me tentaram transmitir e espero poder continuar a conviver convosco durante muito tempo para vos mostrar o homem em quem me tornei, o homem em que podem continuar a ter orgulho.

Ao meu irmão, nem sempre compreendido mas que muito sofreu às minhas custas. As minhas desculpas e espero ser um exemplo na tua vida futura. Quem luta, consegue. Quem acredita, chega longe.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Eugenia Gallardo. Uma pessoa incansável que sempre acreditou nas minhas capacidades, sempre me apoiou e ajudou ao longo deste último ano.

Ao meu co-orientador, Prof André Pereira, pela disponibilidade e ajuda ao longo do tempo.

Ao Tiago. Outra pessoa para a qual não tenho palavras para agradecer tudo o que fez por mim sem que a isso fosse obrigado. Um exemplo de profissional a seguir por toda a dedicação e o companheirismo demonstrados.

Por fim, e não menos importantes, aos meus amigos. Ao Rui, ao Ricardo, ao Telmo, ao Diogo, ao Hugo, ao Pedro, ao Filipe, ao Alexandre e ao José por entenderem a minha ausência e estarem comigo incondicionalmente. Ao Jaime, ao Norberto, ao João, à Eduarda, à Inês, à Raquel, à Mafalda e à Patrícia, por tudo o que vivemos. Ao João, à Catarina, ao André, ao Victor, ao Davide, ao Carlos, ao Miguel e à Ana por terem-me aceite e feito acreditar que era possível. À PES que se tornou uma família. E a ti, a que mais sofreste nestes últimos dois anos. Aturaste-me nos bons e maus momentos e fizeste-me acreditar no amor.

Aos meus amigos, que se mantenham. Aos novos, que perdurem.

A todos, amo-vos.



# Resumo

O farmacêutico é, na sociedade atual, um membro importante na área da saúde. Estando ele presente num meio hospitalar, comunitário e de investigação, entre outros, todos os seus atos passam por melhorar a qualidade de vida dos indivíduos. Sendo “fiel aos princípios da honestidade, caridade e da ciência”, é de vital importância na comunidade. Um farmacêutico faz aconselhamento farmacológico, induz alterações ao estilo de vida, melhora o sistema de saúde, sempre com o ponto de partida uma visão orientada para a saúde.

A presente dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas é composta por três capítulos diferenciados. O Capítulo I e II diz respeito à experiência profissionalizante em Farmácia Hospitalar e Comunitária, respetivamente, seguindo-se o Capítulo III referente à componente de investigação.

O Capítulo I aborda o estágio curricular em Farmácia Hospitalar realizado no Hospital Sousa Martins, na Guarda, entre os dias 3 de fevereiro e 28 de março de 2014. Através do planeamento realizado pelo Dr. Jorge Aperta, foi-me dada a oportunidade de contactar diretamente com o dia-a-dia realizado pelas farmacêuticas responsáveis pelas diferentes áreas numa farmácia de um serviço hospitalar. Através da autonomia e da boa vontade, consegui realizar as tarefas que constavam no plano de atividades proposto. Estas tarefas foram indispensáveis para a aquisição de competências necessárias ao meu futuro profissional. O capítulo em questão, não é mais que a descrição das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio seguindo uma lista de objetivos.

No Capítulo II é descrita toda a experiência e aprendizagem adquiridas durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Sena Padez, no Fundão, durante o período compreendido entre os dias 31 de março e 20 de junho de 2014. Este estágio foi realizado sob a orientação da Dra. Teresa Padez, diretora técnica da farmácia supracitada, que através da sua experiência profissional e disponibilidade, possibilitou a minha aprendizagem nas vertentes que um farmacêutico necessita para exercer o seu trabalho. Os conhecimentos adquiridos são imprescindíveis para exercer a profissão num futuro próximo. Este capítulo descreve todas as atividades realizadas no âmbito do estágio, seguindo uma lista de objetivos.

O Capítulo III refere-se à componente de investigação que consiste na determinação de antipsicóticos em águas residuais. De modo a tornar isto possível foi desenvolvido um método analítico com recurso à cromatografia gasosa acoplada a um detetor de espectrometria de massa em tandem (GC-MS/MS). Os antipsicóticos em estudo foram a levomepromazina, clozapina, clorpromazina, haloperidol, quetiapina e ciamemazina, usando como padrão interno

a promazina. Para o processo de preparação da amostra foi utilizada a extração em fase sólida (SPE) mediante o uso de colunas de modo misto e posterior derivatização dos extratos. O método foi validado seguindo critérios internacionais e os parâmetros estudados incluíram linearidade, seletividade, limites de detecção (LOD) e quantificação (LLOQ), precisão e exatidão. O procedimento foi linear para todos os compostos num intervalo de concentrações de (0,1) 0,5 a 10 ng/mL, exceto para o haloperidol que foi de 0,02 a 2 ng/mL, com coeficientes de determinação ( $R^2$ ) superiores a 0,99 para todos os analitos. Precisão intra- e interdia foram inferiores a 15 % em todos os analitos para a maioria das concentrações estudadas, enquanto a exatidão se situou dentro do intervalo de  $\pm 15$  %. As recuperações obtidas variaram entre 30 e 80 %. Todos os parâmetros estudados cumpriram os critérios definidos, pelo que o método foi considerado adequado e aplicado com sucesso na quantificação de antipsicóticos em amostras de águas residuais.

## Palavras-chave

Antipsicóticos, SPE, GC-MS/MS, Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária.

# Abstract

The Pharmacist has an important role in healthcare sector in today's society. Regardless of being in a hospital, community or research environment, among others, all his actions focus on improving the quality of people's lives. Being "faithful to the principles of honesty, charity and science", he is of vital importance in the community. A pharmacist does therapeutic counseling, induces changes to lifestyles and improves the health care system, always with a vision towards health.

This thesis to obtain a Master's degree in Pharmaceutical Sciences is composed of three distinct chapters. Chapters I and II are related with the professional experience in Hospital and Community Pharmacy, respectively, followed by the research component covered in chapter III.

Chapter I describes the curricular internship in Hospital Pharmacy that took place in the Hospital Sousa Martins, in the city of Guarda, between the 3rd of February and the 28th of March of 2014. The working plans made by Dr. Jorge Aperta, allowed the opportunity to contact directly with the daily work of the pharmacists in charge of the diverse areas in a Hospital Pharmacy. Through autonomy and the willingness, I was able to carry out the tasks that were assigned to me, serving as basis for the acquisition of skills and experience necessary for my future as a pharmacist. This chapter is a description of the activities carried out under the internship according to a list of goals.

Chapter II describes the experience, knowledge and learning acquired during the curricular internship in a Community Pharmacy, conducted at Pharmacy Sena Padez in the city of Fundão between the 31st of March and the 20th of June of 2014. This internship was carried out under the guidance of Dr. Teresa Padez, technical director of the mentioned pharmacy, whose expertise and availability, allowed me to learn the skills that a community pharmacist needs in order to perform his job. The knowledge acquired is vital for a future career in this field. This chapter describes all activities undertaken under the internship, following a list of goals.

Chapter III describes the research component that consisted on the determination of antipsychotic drugs in wastewater. In order to make this possible an analytical method was developed using gas chromatography coupled to a tandem mass spectrometry detector (GC-MS/MS). The studied antipsychotics were levomepromazine, clozapine, chlorpromazine, haloperidol, quetiapine and ciamemazine using promazine as internal standard. Samples preparation were carried by solid phase extraction (SPE) using mixed mode columns and followed by derivatization of the extracts.

The method was validated following international criteria and the studied parameters included linearity, selectivity, limits of detection (LOD) and quantification (LLOQ), precision and accuracy. The procedure was linear for concentrations ranging from (0.1) 0.5 to 10 ng/mL and, 0.02 to 2 ng/mL for haloperidol, with determination coefficients ( $R^2$ ) higher than 0.99 for all analytes. Intra- and inter-day precisions were lower than 15% for all analytes at most studied concentrations, while the accuracy remained between a  $\pm 15\%$  interval. Recoveries ranged from 30% to 80%. All parameters studied complied with the defined criteria and therefore the method was considered adequate and successfully applied for the quantification of antipsychotics in wastewater samples.

## Keywords

Antipsychotics, SPE, GC-MS/MS, Hospital Pharmacy, Community Pharmacy.

# Índice

Resumo .....	ix
Palavras-chave .....	x
Abstract.....	xi
Keywords .....	xii
Lista de Figuras.....	xix
Lista de Tabelas.....	xxi
Capítulo I - Relatório de Estágio no Hospital Sousa Martins, Farmácia Hospitalar .....	1
1. Introdução .....	3
2. Caracterização de um Serviço Farmacêutico Hospitalar .....	3
2.1. Responsabilidades .....	3
2.2. Funções .....	4
3. Caracterização da ULS da Guarda, E.P.E. ....	4
3.1. Serviços Farmacêuticos Hospitalares, da ULS da Guarda.....	5
3.1.1. Localização .....	5
3.1.2. Organização .....	5
3.1.2. Recursos Humanos.....	6
4. Planeamento do estágio. ....	7
4.1. Primeira semana .....	7
4.1.1. Receção e Conferência dos produtos adquiridos.....	7
4.2.2. Armazenamento .....	7
4.2. Segunda semana.....	8
4.2.1. Sistemas e Critérios de Aquisição (Compras) .....	8
4.2.2. Serviços.....	11

4.2.3. Gases Medicinais.....	12
4.3. Terceira semana .....	12
4.3.1. Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas.....	12
4.3.2. Ambulatório Geral.....	13
4.4. Quarta semana .....	15
4.4.1. Hemoderivados .....	15
4.4.2. Serviços .....	15
4.4.3. Comissão de Farmácia e Terapêutica.....	16
4.5. Quinta semana .....	17
4.5.1. Cuidados primários.....	17
4.5.2. Farmacotecnia .....	17
4.5.3. Reembalamento .....	18
4.6. Sexta semana .....	18
4.6.1. Nutrição .....	19
4.6.2. Serviços .....	19
4.7. Sétima semana .....	20
4.7.1. Distribuição dos medicamentos.....	20
4.7.2. Serviços .....	21
4.8. Oitava semana.....	21
5. Considerações Finais.....	22
6. Referências Bibliográficas .....	22
Capítulo II - Relatório de Estágio na Farmácia Sena Padez, Farmácia Comunitária .....	25
1. Introdução .....	27

2. Organização da Farmácia Comunitária .....	27
2.1. Recursos Humanos e Funções .....	28
2.2. Espaço físico e divisões funcionais .....	29
2.3. Equipamento, Material e Sistema Informático .....	30
3. Planeamento do estágio. ....	31
3.1. Primeira semana .....	31
3.1.1. Medicamentos e outros produtos .....	31
3.1.2. Armazenamento .....	33
3.2. Segunda, terceira e quarta semana .....	33
3.2.1. Gestão de <i>stocks</i> , criação e receção de encomendas e devoluções .....	33
3.3. Segundo e terceiro mês .....	35
3.3.1. Dispensa de medicamentos .....	35
3.3.2. Outros cuidados de saúde .....	38
3.3.3. Posto farmacêutico Móvel .....	39
3.3.4. Controlo de validades .....	40
3.3.5. Conferência de receituário e faturação .....	40
3.3.6. Programa VALORMED .....	41
3.3.7. Outras atividades realizadas .....	41
4. Considerações Finais .....	42
5. Referências Bibliográficas .....	43
Capítulo III - Determinação de antipsicóticos em águas residuais por cromatografia gasosa - espectrometria de massa em tandem. ....	45
1. Revisão da Literatura .....	47
1.1. A patologia mental .....	48

1.2. Diagnóstico.....	48
1.3. Etiologia .....	50
1.4. Terapêutica .....	51
1.4.1. Mecanismo de ação .....	51
1.4.2. Efeitos adversos .....	52
1.5. Fármacos Antipsicóticos .....	53
1.6. Tratamento em caso de intoxicação ou sobredosagem .....	55
2. Técnicas analíticas e de preparação de amostra .....	55
2.1. Técnicas de Preparação da Amostra.....	55
2.1.1. Extração em fase sólida .....	55
2.1.2. Espectrometria de Massa em Tandem .....	58
2.1.3. Derivatização.....	60
3. Justificação do tema e objetivos .....	61
4. Métodos e materiais .....	63
4.1. Padrões e reagentes.....	63
4.2. Preparação de soluções.....	63
4.3. Instrumentação.....	64
4.3.1. Outro material .....	65
4.4. Amostra .....	65
4.5. Sistema e condições cromatográficas .....	65
4.6. Procedimento de extração .....	66
5. Resultados e discussão .....	67
5.1. Identificação dos compostos em análise.....	67

5.2. Otimização do processo extrativo.....	72
5.3. Validação .....	74
5.3.1. Seletividade .....	74
5.3.2. Linearidade e curva de calibração .....	75
5.3.3. Precisão e exatidão .....	77
5.3.4. Recuperação.....	80
5.3.5. Estabilidade .....	81
5.4. Aplicação do método a amostras reais .....	83
6. Conclusões .....	83
7. Referências Bibliográficas.....	84
Anexos .....	89
Anexo I.....	91
Anexo II .....	93
Anexo III .....	95



# Lista de Figuras

Figura 1. Representação da estrutura química dos fármacos antipsicóticos selecionados para o estudo. Adaptado de T Lemke, et al. ....	53
Figura 2. Representação esquemática das etapas da extração em fase sólida (SPE). Adaptado de L Humbert. (2010) .....	57
Figura 3. Representação do modo de funcionamento da espectrometria de massa em tandem (Adaptado). ....	60
Figura 4. Espectro de massa em scan da quetiapina à concentração de 100 µg/mL. ....	68
Figura 5. Espectro de massa em scan da promazina à concentração de 100 µg/mL.....	68
Figura 6. <i>Product Ion</i> do íão 208,8 para a quetiapina à concentração de 100 µg/mL. ....	69
Figura 7. <i>Product Ion</i> do íão 242,0 para a levomepromazina à concentração de 100 µg/mL. .	70
Figura 8. Cromatograma dos compostos em estudo em modo MRM. ....	72
Figura 9. Cromatograma obtido pela análise de uma amostra real. ....	83



# Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação dos fármacos antipsicóticos em duas gerações principais, segundo o seu aparecimento na prática clínica. ....	54
Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos dos fármacos antipsicóticos selecionados para o estudo. ....	54
Tabela 3. Parâmetros do método desenvolvido (GC-MS/MS). Os iões quantitativos encontram-se sublinhados .....	66
Tabela 4. Transições monitorizadas em modo MRM (a transição utilizada para quantificação encontra-se sublinhada) .....	71
Tabela 5. Otimização do passo de acondicionamento de SPE .....	73
Tabela 6. Otimização do passo de eluição de SPE. ....	73
Tabela 7. Janelas máximas de tolerância permitidas para as abundâncias relativas dos iões monitorizados (39).....	74
Tabela 8. Dados de linearidade, LLOQ e LOD para os compostos em estudo (n=5). ....	76
Tabela 9. Precisão intradia e exatidão (n=5). ....	79
Tabela 10. Precisão interdia e exatidão (n=3).....	80
Tabela 11. Percentagem de recuperação de cada um dos compostos em estudo, calculada em 2 níveis de concentração (n=3).....	81
Tabela 12. Estabilidade de curva duração à concentração de 0,8 ng/mL (n=3).....	82
Tabela 13. Estabilidade de curva duração à concentração de 3 ng/mL (n=3). ....	82
Tabela 14. Estabilidade de curva duração à concentração de 6 ng/mL (n=3). ....	82



# Lista de Acrónimos

®	Original
AVC	Acidente Vascular Cerebral
HCl	Ácido Clorídrico
H <sub>2</sub> O	Água
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteróide
ANF	Associação Nacional de Farmácias
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUE	Autorização de Utilização Especial
CNC	Centro Nacional de Conferências
CMZ	Ciamemazina
CPZ	Clorpromazina
CLZ	Clozapina
R <sub>2</sub>	Coeficiente de Determinação
CV	Coeficiente de Variação
CV	Coeficiente de Variação
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
GC	Cromatografia Gasosa
LC	Cromatografia Líquida
HPLC	Cromatografia Líquida de alta resolução
DP	Desvio Padrão
DAD	Detetor de <i>Diode Array</i>
FLD	Detetor de Fluorescência
DSM	<i>Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EC	Energia de Colisão
E.P.E.	Entidade Público Privada
MS	Espectrometria de Massa
MS/MS	Espectrometria de Massa em Tandem
SPDE	Extração Dinâmica de Fase Sólida
SPE	Extração em Fase sólida
LLE	Extração Líquido-Líquido
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAL	Haloperidol
HSM	Hospital Sousa Martins
IMC	Índice de Massa Corporal
IS	<i>Internal Standard</i> (Padrão Interno)
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
LVPZ	Levomepromazina
LOD	Limite de Detecção
LLOQ	Limite de Quantificação
m/z	Massa/Carga

MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MeOH	Metanol
SPME	Microextração em Fase Sólida
SDME	Microextração em Gota Suspensa
PMME	Microextração em Polímero Monolítico
MEPS	Microextração em Seringa Empacotada
MRM	Monitorização de Reações Múltiplas
MSTFA	N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida
OMS	Organização Mundial de Saúde
PI	Plano Produto
QTP	Quetiapina
SFH	Serviço Farmacêuticos Hospitalares
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
SNC	Sistema Nervoso Central
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TrR	Tempo Relativo de Retenção
TMCS	Trimetilclorosilano
UV-Vis	Ultravioleta
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
UCIC	Unidade de Cuidados Intensivos Continuados
ULS	Unidade de Saúde Local
ULSG	Unidade de Saúde Local da Guarda

**Capítulo I - Relatório de Estágio no  
Hospital Sousa Martins, Farmácia  
Hospitalar**



# 1. Introdução

Olhando para a atual realidade do mercado de trabalho e para todos os problemas inerentes a este, torna-se necessário um aluno de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas ter acesso a estágios, em todos os locais possíveis para uma saída profissional, de modo a ter uma formação académica e profissional, o mais completa possível.

Com base nestes pressupostos, foi com enorme prazer que realizei o estágio de farmácia hospitalar na Unidade de Saúde Local da Guarda, mais concretamente nos serviços farmacêuticos do Hospital Sousa Martins (HSM), com a duração de 8 semanas, que iniciou no dia 3 de fevereiro e teve o seu término no dia 28 de março.

O seguinte relatório descreve as atividades realizadas, as experiências e conhecimento adquirido, nas várias áreas de uma farmácia hospitalar.

## 2. Caracterização de um Serviço Farmacêutico Hospitalar

Os serviços farmacêuticos hospitalares, também chamados no quotidiano por farmácia hospitalar, são parte importante na prestação de cuidados de saúde numa unidade hospitalar.

São departamentos com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos órgãos de administração dos hospitais, perante os quais respondem pelos resultados dos seus serviços tendo como responsabilidade assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integrar as equipas de cuidados de saúde e promover ações de investigação científica e de ensino (1).

Em cada serviço hospitalar, devem ser estabelecidos meios de modo a que exista uma colaboração eficiente entre os serviços farmacêuticos e os restantes serviços que rodeiam através de várias tarefas, como preparar, verificar, armazenar e distribuir medicamentos ou cooperar na ação médica e social, tanto curativa, como recuperadora e preventiva, entre outras (2).

### 2.1. Responsabilidades

De entre as responsabilidades de um farmacêutico, nos serviços hospitalares, encontram-se (1):

- A gestão do medicamento, que consiste na seleção, aquisição, armazenamento e distribuição deste, a segunda maior rubrica do orçamento dos hospitais;

- A gestão de outros produtos farmacêuticos, como dispositivos médicos ou reagentes;
- A implementação e monitorização de políticas medicamentosas, definidas no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT);
- A gestão dos medicamentos experimentais e dos dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os restantes medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios.

## **2.2. Funções**

Além de responsabilidades, um farmacêutico possui também algumas funções dentro do seu ambiente profissional (1):

- Seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
- Aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais e dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados;
- Produção de medicamentos;
- Distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde;
- Participação em Comissões Técnicas, tais como, a Comissão de Farmácia e Terapêutica ou Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, entre outras;
- Componente de Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos;
- Colaboração na prescrição de Nutrição Parentérica e a sua preparação;
- Informação sobre os medicamentos;
- Desenvolvimento de ações de formação.

## **3. Caracterização da ULS da Guarda, E.P.E.**

A Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. (ULSG), foi criada a 1 de outubro de 2008, por via do Decreto-Lei nº183/2008 de 4 de setembro, sob a forma de entidade pública empresarial,

retificado pelo Decreto-Lei 12/2009 de 12 de janeiro e possui autonomia administrativa, financeira e patrimonial, nos termos do Decreto-Lei n.º 558/99, de 17 de dezembro (3,4).

A ULSG engloba treze Centros de Saúde do Distrito da Guarda (com exceção do Centro de Saúde de Aguiar da Beira), uma Unidade de Saúde Familiar, o Hospital Sousa Martins (sito na cidade da Guarda), o Hospital Nossa Senhora da Assunção (sito na cidade de Seia) e duas unidades de Cuidados Continuados que funcionam no Hospital Nossa Senhora da Assunção.

Assim, oferece cuidados de saúde contínuos, através de diferentes níveis de prestação, para satisfazer as necessidades dos 160.000 habitantes (atualmente talvez mais, visto que o documento data de 2010), numa área total de 4.930,5 Km<sup>2</sup>, que vão desde o prestar de cuidados de saúde de qualidade, em tempo oportuno e ambiente humanizado, passando pela eficácia, eficiência e oportunidade, num quadro de desenvolvimento económico e financeiro sustentável, ou desenvolver projetos de prestação de saúde em ambulatório e ao domicílio, de saúde pública, até promover e fomentar a integração de cuidados de saúde, garantido a complementaridade dos cuidados prestados aos cidadãos e promovendo sinergias entre estabelecimentos hospitalares, centros e extensões de saúde (4).

### **3.1. Serviços Farmacêuticos Hospitalares, da ULS da Guarda**

#### **3.1.1. Localização**

A localização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) deverá cumprir os seguintes pressupostos (1):

- Facilidade de acesso externo e interno;
- Implantação de todas as áreas, incluindo os armazéns, no mesmo piso;
- O sector de distribuição de medicamentos a doentes ambulatoriais, se existir, deverá localizar-se próximo da circulação normal deste tipo de doentes, como por exemplo junto das consultas externas e ter entrada exterior aos serviços farmacêuticos;
- Proximidade com os sistemas de circulação vertical como monta-cargas e elevadores.

Os SFH encontram-se no piso interior do novo edifício, sendo que no piso acima se encontram as consultas externas, sendo facilmente acessível tanto pela parte interior, como pela parte exterior.

#### **3.1.2. Organização**

Os serviços farmacêuticos estão englobados num único piso e são constituídos por:

- Zona de receção de encomendas;
- Espaço destinado ao atendimento de ambulatório;
- Dois armazéns;
- Área suja;
- Sala de distribuição;
- Sala de reembalagem;
- Sala de trabalho dos farmacêuticos;
- Sala de arquivos e biblioteca;
- Gabinete do diretor de serviço;
- Laboratório destinado à preparação de manipulados;
- Serviços administrativos;
- Vestiário;
- Copa.

### **3.1.2. Recursos Humanos**

Os serviços farmacêuticos possuem uma equipa constituída pelo diretor do serviço, Dr. Jorge Aperta, por seis farmacêuticos, Dr.<sup>a</sup> Anabela Canotilho, Dr.<sup>a</sup> Isabel Silva, Dr.<sup>a</sup> Conceição Quinaz, Dr.<sup>a</sup> Cristina Dinis, Dr.<sup>a</sup> Célia Bidarra e Dr.<sup>a</sup> Beatriz Junes; por cinco técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), Anabela, Carla, Sara, Miguel e João; por dois auxiliares de farmácia, Sr. Raúl e Sr. Sérgio; por três administrativos, D. Manuela, D. Ana e Sr. Nuno; por uma auxiliar, D. Sandra; e por 4 elementos em estágio profissional, Dra. Andreia Leite, Dra. Rita Rodrigues, Maria João e Elsa.

O horário de funcionamento é das 9:00 às 18:00, sendo que durante a noite, feriados e fins-de-semana, existe sempre um farmacêutico para assegurar todo o tipo de serviços farmacêuticos hospitalares.

Cada elemento encontra-se responsável por uma função específica, podendo haver alterações destas, dentro das competências de cada um, de forma pontual, de modo a assegurar os serviços necessários para o funcionamento correto da farmácia.

## **4. Planeamento do estágio.**

### **4.1. Primeira semana**

A primeira semana de estágio consistia na adaptação ao serviço e conhecimento da medicação hospitalar. Durante 5 dias, foi-nos possível conhecer grande parte dos medicamentos existentes nos armazéns da farmácia hospitalar. O objetivo consistia em observar todos os princípios ativos existentes na prateleira e qual a sua indicação terapêutica, sendo tudo escrito numa folha para posterior análise. Através deste processo era possível saber até que ponto estava o nosso conhecimento porque depois disto, o Dr. Jorge Aperta fazia algumas perguntas. Um dos exemplos deste caso foi qual a diferença entre a Enoxaparina Sódica e a Fondaparinux, visto que um era muito mais utilizado que outro.

#### **4.1.1. Receção e Conferência dos produtos adquiridos**

Olhando para o circuito do medicamento, a receção e conferência das encomendas no Hospital Sousa Martins é feita numa área específica da farmácia, onde é possível aceder com facilidade do lado exterior e onde é fácil redistribuir do lado interior para os possíveis locais de armazenamento.

A receção é feita por um TDT, normalmente o Sr. João, sendo ele o elemento responsável, que tem por função garantir quantitativa e qualitativamente medicamentos e outros produtos farmacêuticos recebido (conferir dosagem, validade superior a 6 meses, etc.), devendo posteriormente comparar a informação obtida através da fatura ou guia de transporte com a informação da nota de encomenda. Toda a parte informática deste processo é da função dos administrativos.

Contudo, existem produtos para uso hospitalar em que a receção dos mesmos é função de um farmacêutico hospitalar. Devido a normas estabelecidas pela lei, os estupefacientes, os psicotrópicos, as benzodiazepinas, os hemoderivados e os fármacos de ensaios clínicos, devem ser rececionados por um farmacêutico. Isto acontece porque os hemoderivados devem vir acompanhados por boletins de análise e certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED ou as benzodiazepinas devem estar acompanhadas por uma folha de requisição específica preenchida.

#### **4.2.2. Armazenamento**

Após a conferência da encomenda, onde é conferido que tudo o que foi rececionado coincide com o que foi encomendado, é dada entrada desta na base de dados, sendo que, posteriormente, o original da guia de remessa é enviado para os serviços administrativos e financeiros, de modo a fazer o pagamento da mesma.

Ultrapassadas as questões burocráticas, os produtos são transportados para os respetivos locais de armazenamento, existindo um armazém para produtos de grandes volumes (como, por exemplo, soros ou água destilada), um armazém para algumas matérias-primas que necessitam de proteção da luz e um armazém geral para os medicamentos, alimentações parentéricas e entéricas e dispositivos médico. Dentro deste último existem cofres para armazenamento de benzodiazepinas, estupefacientes, psicotrópicos e frigoríficos para o armazenamento hemoderivados, algumas vacinas, citotóxicos e imunomoduladores. A estes últimos, exceto as vacinas, apenas têm acesso os farmacêuticos, existindo uma chave para abertura/fecho dos cofres ou frigoríficos, continuando o processo de conferência por eles começado.

Em todos os produtos, o armazenamento deve ser feito de modo a preservar a sua composição, garantindo ótimas condições de temperatura, luz, humidade, segurança e espaço (1). Para isto, os armazéns estão a uma temperatura inferior a 25°C, a humidade é inferior a 60%, não possuem janelas para proteção da luz solar e os frigoríficos encontram-se a uma temperatura entre 2-8°C. Através de um programa informático, este último item é controlado 24 horas por dia pelos farmacêuticos, de modo a garantirem a segurança dos produtos lá armazenados.

A arrumação dos medicamentos é feito através da rotação de *stocks*, sendo que o primeiro a sair é aquele que possui validade mais curta - *first in, first out* -, permitindo com isto que os medicamentos comprados sejam todos aproveitados para a sua finalidade. Visto que na realidade isto pode nem sempre acontecer, devido ao pouco uso de alguns princípios ativos, os prazos de validade são verificados mensalmente de modo a que nenhum medicamento fique na prateleira com validade inferior a 6 meses. Caso isto se verifique, em primeira instância é avaliada a possibilidade destes serem consumidos no mais curto prazo possível, caso contrário, é necessário contactar os fornecedores para averiguar se é possível obter uma nota de crédito ou a troca pelo mesmo produto mas com validade superior. Não sendo possível nenhuma das duas soluções, ainda existe a possibilidade de colaborar com outros hospitais, como acontece entre o da Guarda e o de Seia.

## **4.2. Segunda semana**

A cargo da orientação da Dra. Cristina Dinis, os objetivos propostos para esta semana passavam por uma visão acerca de todo o processo de compras, dos serviços de Pneumologia e Consultas Externas e da supervisão dos Gases Medicinais.

### **4.2.1. Sistemas e Critérios de Aquisição (Compras)**

A seleção dos medicamentos para o hospital é baseada no Formulário Hospitalar Nacional dos Medicamentos e nas necessidades terapêuticas dos utentes da instituição, presentes na agenda interna. É necessário que o processo seja contínuo e multidisciplinar, de modo a assegurar os medicamentos mais adequados às necessidades farmacoterapêuticas dos doentes que

frequentam a instituição, tendo sempre presente critérios como qualidade, segurança, eficácia e eficiência, olhando para os custos relativos de cada produto (5).

Este processo engloba quatro etapas, com a finalidade de obter um número de compromisso para o pagamento, de acordo com a Lei nº8/2012, de 21 de fevereiro (6), são:

- 1- Farmacêutico - escolhe os medicamentos necessários;
- 2- Serviços administrativos - realizam toda a componente burocrática que enviam para a Administração;
- 3- Administração - aprova os pedidos realizados;
- 4- Farmacêutico - valida todo o processo.

A aquisição de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos deve respeitar sempre a legislação portuguesa que rege todas as compras por parte do setor público. Nos serviços farmacêuticos da Guarda, o procedimento engloba o concurso público, a compra direta e estudos de mercado; procedimentos estes que são facilitados pela existência de um catálogo de compras numa plataforma na Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), onde podem ser consultadas as características de todos os produtos, como por exemplo, se o seu embalamento está adaptado para dose unitária. Apenas os produtos existentes nesta plataforma podem ser comprados, a cada laboratório selecionado.

Quando a compra é realizada por concurso, a nota de encomenda deve ser realizada após o término deste, sendo posteriormente validada pelo farmacêutico e enviada ao fornecedor de modo a terminar o processo de compra. Se for compra, mas que não seja pelo concurso, deve-se verificar se o produto em questão se encontra no catálogo, pela razão acima descrita. Existe também a possibilidade de o produto não se encontrar no catálogo utilizado pelos serviços farmacêuticos, devendo realizar-se uma consulta ao mercado para ver se o produto pretendido se encontra disponível, processo este que necessita de autorização para ser iniciado pelo farmacêutico.

As estimativas são feitas com base no consumo do último ano, para não haver falta ou excedente de medicamento, de modo a maximizar o orçamento disponível, sendo que as encomendas devem ser feitas de modo a garantir as necessidades do hospital para o ano seguinte, através dum cálculo da periodicidade do consumo destes. No caso das compras diárias, apenas são pedidos os produtos no caso de estes estarem abaixo do ponto de encomenda. Assim sendo, a classificação ABC, a classificação XYZ, as peculiaridades de cada fornecedor e as razões acima mencionadas, são todas tomadas em conta aquando da aquisição de medicamentos.

A classificação ABC separa os produtos em grupos com base no valor e no consumo. A classe A aqueles que são mais importantes e correspondem a 20 % da totalidade mas a 60 % do valor total do *stock*, a classe C são 60 % da totalidade mas representam 20 % do valor do *stock* e a

classe B é um intermédio entre as anteriores. Já a classificação XYZ, para distinguir as classes, o que conta é a importância dos produtos, sendo que X e Y são produtos semelhantes, mas a falta dos últimos vai interferir na qualidade de saúde prestados e a classe Z são os produtos não semelhantes mas que a sua falta é crítica para a prestação de cuidados de saúde (7).

A gestão dos *stocks* de todos os produtos existentes nos serviços farmacêuticos deve ter uma atualização automática e constante, através de um programa informático (1). No caso do HSM, o programa é o Alert®.

Existem casos especiais, como o que me foi dado a conhecer nessa semana, em que um doente com Gripe A necessitava de Zanamivir (e.v.), princípio ativo este que ainda se encontrava em fase de estudo. Devido a ser o mais apropriado para o caso específico, a prescrição deste envolve um processo próprio, pedido feito de acordo com a norma da Direção Geral de Saúde (DGS) 12/2013 e 15/2013. Em primeiro lugar, o médico responsável contacta a DGS, onde explica a situação para, posteriormente, esta contactar o fornecedor do produto em questão. Após estes trâmites, o fornecedor volta a contactar o médico e assim se obtém a autorização para o seu uso e, logicamente, é permitida a sua compra.

Outro caso que foge às regras padrão para a compra, é os medicamentos necessários ao hospital que necessitam de uma Autorização de Utilização Especial (AUE), que é utilizada para medicamentos sem Autorização de Introdução no mercado (AIM), com AIM mas sem avaliação económica ou medicamentos esgotados em Portugal, processo este autorizado pelo INFARMED (8).

Para a aquisição de medicamentos como benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes, é necessário um Anexo VII, presente na portaria 981/98 de 8 de junho, devidamente preenchido, em que o duplicado é anexado à nota da encomenda, ficando os serviços farmacêuticos com o original (9). O armazenamento destes medicamentos, após a receção, já foi explicado durante este relatório, de referir, que para evitar quaisquer desvios, deve-se assegurar que a quantidade que foi entregue pelo fornecedor corresponde à quantidade presente na encomenda.

De referir também, que existem compras efetuadas diretamente a uma farmácia, no caso de urgência do medicamento e este não estar disponível nos serviços hospitalares.

Como nota adicional, existem fornecedores que obrigam a que os pedidos possuam um valor mínimo em quantidade ou em preço. Quando tal se verifica, espera-se mais alguns dias para efetuar a encomenda ou existe um acréscimo de produtos necessários a médio prazo na encomenda.

#### 4.2.2. Serviços

O serviço de pneumologia era da responsabilidade da Dra. Cristina Dinis. Diariamente, era verificados os receituários de cada cama efetuados na tarde, noite do dia anterior ou no próprio dia, informação esta que era transmitida aos TDT, para construção das gavetas e dos carros.

Na verificação do receituário tinha-se atenção a alguns aspetos, como:

- Controlo de antibioterapia que não podia ser superior a 5 ou 7 dias, salvo raras exceções, com alargamento a 10 dias se coincidente com o fim-de-semana;
- Controlo dos dias em que o doente estava com terapia de Pantoprazol e.v., que não podia ser superior a 2 dias (ou 3 nos outros serviços), salvo raras exceções, como o doente ainda ter a via oral obstruída;
- Em caso de dificuldades na leitura, era confirmado com a enfermaria e o médico responsável qual o medicamento em questão.

Havia também uma visita semanal, tal como nas medicinas e ortopedia, onde eram discutidos os casos clínicos presentes em cada enfermaria, onde o médico, o enfermeiro, o assistente social e o farmacêutico podiam dar a sua opinião profissional para o melhor tratamento possível. Neste serviço específico, devido à gravidade de cada doente, a visita era realizada numa sala, na presença de todos os intervenientes, onde era discutido caso a caso. Em todos os outros serviços, a visita era realizada de cama em cama em direto contato com o doente. Aproveitava-se o deslocamento à enfermaria para ir à sala dos enfermeiros e ler se os *tickets* correspondiam para evitar erros de transcrição, e confirmava-se o perfil terapêutico de cada doente.

Por vezes, poderia aparecer um erro ou outro, devido a letras ilegíveis, na posologia (por estar dividida em 3 tipos, manhã/tarde/noite, x/x horas ou y vezes ao dia) que era prontamente corrigida, antes do preenchimento das gavetas.

A manutenção dos *stocks* da medicação SOS, soros e aerossóis, era da responsabilidade de cada serviço visto que estes medicamentos não iam nos carros preparados nos serviços farmacêuticos.

Sendo o funcionamento dos serviços, por norma semelhante, apenas especifiquei este. Nos outros, apenas é referido algo que aconteça fora do normal.

### 4.2.3. Gases Medicinais

No caso dos gases medicinais, verificava-se diariamente, através de registos, o nível de gás existente, seja ele O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, entre outros. Quando os níveis estão abaixo de 40%, é necessário fazer a compra novamente até encher o tanque. Se forem botijas de gás, é trocar a vazia por uma cheia. Uma correção que é necessária efetuar é transformar nas guias de transporte Kg por m<sup>3</sup>, para proceder ao pagamento.

Estes gases destinam-se a terapias de inalação, anestésias, diagnósticos *in vivo* ou para conservar órgãos, tecidos ou células destinadas a transplantes (8). Por exemplo, aquando da visita ao serviço da pneumologia, verificou-se que o O<sub>2</sub> era destinado a “terapias de saturação” de O<sub>2</sub> abaixo dos níveis normais.

## 4.3. Terceira semana

A terceira semana estivemos a cargo da Dra. Anabela Canotilho, que era responsável pelo Ambulatório, pela VMER, UCIC, e pelos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas.

### 4.3.1. Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

Os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas são fármacos que podem conduzir ao abuso do seu consumo, causando assim, dependência, seja ela física ou psicológica. De modo a que isto não acontecesse, foram pensadas e realizadas algumas medidas para um controlo rigoroso em todo o circuito do medicamento dentro do hospital, desde a encomenda, ao armazenamento, passando pela distribuição e finalizado na administração, tal como foi já referido nalguns pontos.

Nos serviços farmacêuticos hospitalares do Hospital Sousa Martins, o procedimento do levantamento destes medicamentos é feito através de vários passos:

- 1- O pedido é feito pelo enfermeiro chefe do serviço requerente;
- 2- Nos serviços farmacêuticos, é preenchido o anexo X (Ver Anexo I), onde é registado o princípio ativo, a forma farmacêutica, a dose, a quantidade e o serviço requerente.
- 3- O anexo é rubricado pelo farmacêutico e pelo enfermeiro que recebe a medicação, sendo que, nos serviços farmacêuticos é arquivado o duplicado (organizado por mês e ano), enquanto que o original acompanha o medicamento, para ser preenchido aquando a administração de cada dose do medicamento, de modo a garantir que não existam fugas de *stock*;
- 4- Quando toda a quantidade foi administrada, o original é enviado novamente para os serviços farmacêuticos, onde é emparelhado com o duplicado e após verificar que tudo está devidamente preenchido, é guardado durante um período de 5 anos. Existe um

local no anexo, para registo de doses que foram perdidas, através de uma justificação com o porque e uma rubrica do responsável.

Os movimentos de *stock* são efetuados no final do mês através de 2 passos, sendo que primeiro confirma-se o *stock* real existente nos cofres, e segundo, no caso de estar de acordo com os registos informáticos, é feita a saída de cada serviço, para ser novamente pedido e encaminhado para as compras.

#### **4.3.2. Ambulatório Geral**

Um serviço de ambulatório é fundamental num serviço farmacêutico hospitalar, para suprimir a carência de alguns medicamentos em farmácias comunitárias e para controlar determinadas patologias clínicas. O controlo de determinadas patologias é necessário devido a alguns fatores, como o valor económico de alguns medicamentos ou pelo risco de toxicidade que estes medicamentos acarretam com o uso prolongado, e até mesmo pelas características da própria patologia. As patologias tratadas no ambulatório são: Artrite Reumatóide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular, Psoríase em Placas, Insuficiência Renal Crónica em pré-díalise, Esclerose Lateral Amiotrófica, Hiperplasia Benigna da Próstata, Hepatite C, Esclerose Múltipla e Doença de Crohn; e para cada uma desta existem os medicamentos que estão devidamente autorizados a dispensar.

Existe um circuito interno para uma dispensa correta do medicamento, devidamente identificado, de modo a garantir a informação necessária de aconselhamento para a sua correta utilização, onde a confidencialidade de cada utente está devidamente salvaguardada. O horário de atendimento, estabelecido pelo diretor técnico, foi feito de acordo com as necessidades da população, sendo assim o horário integral do funcionamento dos serviços farmacêuticos (10).

A distribuição de medicamentos é estritamente controlada, sendo que é necessário um termo de responsabilidade, exigido pelo INFARMED, a todos os utilizadores deste serviço. As receitas são analisadas e, caso esteja tudo devidamente preenchido e autenticado, os medicamentos são dispensados. Esta dispensa é realizada com base na quantidade necessária para um mês e, quando existem mais vias da receita, ou esta seja para um período superior, são guardados nos serviços farmacêuticos. Em cada dispensa é registada a quantidade dispensada, o dia, o lote e o prazo de validade e rubricado pelo farmacêutico encarregue por tal ato farmacêutico. Após a dispensa, é necessário registar tudo informaticamente, onde é guardado o número de utente, o nome do utente, o nome do medicamento, a dosagem, o nome do médico prescriptor e o nome do farmacêutico responsável pelo atendimento. Em último lugar, as receitas ou ficam arquivadas nos serviços farmacêuticos - se forem abrangidas pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) - ou são enviadas para a contabilidade para o encargo financeiro ficar a cargo da administração regional de saúde, de subsistemas de saúde, empresas seguradoras ou outra qualquer entidade pública ou privada.

Todas estas dispensas são feitas à unidade, exceto a contraceção feminina que é ao blister.

Contudo existe uma exceção no ambulatório. Os medicamentos biológicos podem ser dispensados por médicos que não pertençam ao corpo clínico do HSM, desde que na receita esteja referido o Despacho n.º 18419/2010, para o tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil e psoríase em placas (11).

Outro aspeto relacionado com o ambulatório prende-se com a sua “parceria” com a Consulta da Dor. Esta é constituída por dois médicos - especialistas em Medicina Física e de Reabilitação ou em Anestesiologia - que fazem diagnóstico para posteriormente o receituário, ou ser levantado pelos utentes nos serviços farmacêuticos, ou no serviço correspondente que possui um pequeno *stock*, que também se encontra incluído nas contagens totais do *stock* dos serviços farmacêuticos. Este movimento de doentes apenas é permitido devido a um documento facultado pelos serviços administrativos, de modo a que a dispensa de medicamentos em ambulatório para utentes da consulta da dor seja permitida.

Para demonstrar o que foi acima descrito sobre a distribuição de ambulatório, passo a descrever dois exemplos que aconteceram durante a semana que passei a acompanhar a Dra. Anabela Canotilho:

- a) Uma senhora deslocou-se aos serviços farmacêuticos com uma receita onde estava prescrito Efudix®, com a justificação carimbada pelas farmácias comunitárias onde se tinha deslocado, a dizer que estava esgotado. Neste caso, é possível a dispensa do medicamento mediante o pagamento prévio nos serviços administrativos.
- b) Um senhor deslocou-se aos serviços farmacêuticos com uma receita onde estava prescrito o princípio ativo Melfalan. A caixa em questão é de 25 unidades, sendo que cada comprimido possui 2 mg. Fazendo as contas ao ciclo do tratamento, que era 10 mg/dia durante 4 dias, chegavam 20 comprimidos, que foi a quantidade dispensava. Houve uma individualização da posologia porque em quimioterapia, devido aos efeitos tóxicos dos medicamentos, é necessário um cuidado redobrado com a dosagem.

Durante esta semana, apesar de estarmos a cargo da responsabilidade da Dra. Anabela Canotilho, foi-nos permitido assistir a uma função da Dra. Cristina Dinis. Consistia numa reunião da Comissão de escolha do Concurso Público de “Material de penso com efeito terapêutico”, estando presentes alguns farmacêuticos e alguns enfermeiros, onde era discutido para cada penso necessário, qual o melhor em relação qualidade/preço/utilidade de entre as várias ofertas existentes na plataforma. Por exemplo, os pensos impregnados com iodo, de tamanho 10 x 10 cm, os melhores não eram os mais baratos, mas sim aqueles que tinha uma melhor relação custo benefício, visto que mantinham durante mais tempo a quantidade de iodo sem o penso se desfazer na ferida.

## 4.4. Quarta semana

Na quarta semana de estágio, estávamos a cargo da Dra. Beatriz Juanes, que era responsável pelos serviços de cirurgia homens, cirurgia mulheres, cardiologia, obstetrícia, oftalmologia, otorrino e pelo controlo dos hemoderivados.

### 4.4.1. Hemoderivados

Um hemoderivado é um medicamento preparado à base de componentes do sangue, que podem ser a albumina, concentrados de fatores de coagulação e de imunoglobulinas de origem humana (8). A quando do momento da dispensa, é necessário preencher um anexo VI (Ver Anexo II), constituído pelo original e pelo duplicado, a serem guardados pelos serviços requerentes e serviços hospitalares respetivamente. O preenchimento do documento envolve a identificação do doente, o respetivo serviço requisitante, número de certificado do INFARMED, registo de distribuição do fornecedor, dose, quantidade, lote e o original é anexado ao processo clínico do doente. Cada unidade de hemoderivado que é dispensada da farmácia deve ir acompanhada por uma etiqueta - processo que me foi permitido realizar - onde consta toda a informação necessária. Devido a isto, quando dispensados, devem ser todos do mesmo lote para minimizar as reações adversas ou alérgicas. Todos os registos de hemoderivados são guardado na farmácia durante um prazo de 50 anos (12).

No caso de o pedido ser plasma, após a requisição do serviço, é necessário retirar o produto do frigorífico, onde se encontra armazenado a - 40 °C, e proceder ao seu descongelamento num banho-maria, durante 20 minutos. Após este período, o plasma pronto a administrar. Este procedimento, também me foi dada a possibilidade de realizar. Como nota, foi-me referido que este *stock* é controlado semanalmente porque é um produto que não pode faltar num hospital (acidentes, hemorragias, etc.).

### 4.4.2. Serviços

Sendo o funcionamento de todos os serviços, mais ou menos semelhante, o que importa salientar, é que na Cirurgia não são controlados os dias de antibiótico tão à risca como noutros serviços, havendo um mínimo de 10 dias de antibioterapia, visto que “cada caso é um caso”. Na cirurgia de ambulatório, apenas se podem dispensar medicamentos para um máximo de 5 dias, sendo legislada apenas a dispensa de AINE's, analgésicos e anti-eméticos - processo que me foi permitido realizar com supervisão por mais do que uma vez.

#### 4.4.3. Comissão de Farmácia e Terapêutica

Apesar de não estar programada inicialmente, assim que o Dr. Jorge Aperta soube da existência da Reunião da CFT, indicou-nos onde poderíamos assistir para um melhor conhecimento nesta área.

As comissões técnicas são órgãos necessários para a implementação de regras, procedimentos de utilização ou até de introdução de novos fármacos. Devido à extrema importância que possuem, são realizadas no HSM, mensalmente.

A CFT tem como responsabilidades elaborar a política de dispensa de medicamentos, adequando-a às necessidades do hospital, redigir critérios para a aquisição de medicamentos, validar protocolos especiais e promover a educação dos profissionais de saúde de modo a uma terapêutica mais efetiva e eficaz, tal como descrito no Despacho nº1083/2004 (13). É constituída por, no máximo, 6 membros, sendo três médicos e três farmacêuticos - tal como é composta no HSM.

De entre os pontos discutidos, constam:

- Discussão acerca do Riluzol, devido às diferenças de preço entre o medicamento de referência e o genérico, sendo o primeiro mais barato;
- Procurar uma alternativa ao Linezolid, visto ser um princípio ativo com rutura de fornecimento;
- Construção de uma circular para cada serviço, com toda a informação necessária, para cada princípio ativo ou associação destes, que era introduzido durante estas reuniões, como por exemplo, o dabigatran;
- Conhecimento de um novo anti-agregante plaquetar para o síndrome coronário agudo em alternativa ao clopidogrel;
- Introdução de uma dieta hiperproteica para o uso em úlceras de pressão, carente de estudos necessários, em termos técnicos e financeiros;
- Possível introdução de Zotepina, como neuroléptico, sendo necessário analisar vantagens, estudos de custo, estudos de benefícios, possíveis efeitos adversos. Com base nisto, era assunto que ficaria por concluir na reunião seguinte;
- Outros.

## 4.5. Quinta semana

Devido ao planeamento do estágio ter sido feito com antecedência, este teve que obedecer a uns ajustes, de modo a que fosse possível ser concordante com o planeamento de férias dos farmacêuticos. Por isso, apesar de estar program

ado, as semanas que estaríamos a cargo da Dra. Célia Bidarra e da Dra. Conceição Quinaz foram alteradas uma com a outra. A cargo desta última, os objetivos da semana passariam por observar as funções por ela realizadas, que seriam organização dos Cuidados Primários, da Urgência, da Farmacotecnia e do Reembalamento.

### 4.5.1. Cuidados primários

Os cuidados primários englobam as vacinas, os anticoncecionais, os pensos e medicamentos de utilização em cuidados primários para toda a rede de saúde da ULS, seja o HSM, sejam o hospital de Seia, sejam os centros de saúde pelos quais se responsabiliza. O Hospital, controla o *stock* de todos os produtos acima mencionados, sendo que depois, mensalmente, redistribui para os diversos locais com base nas suas necessidades. Estas necessidades são calculadas através de um programa informático, denominado SINUS, que monitoriza requisições e consumos das vacinas, que é posteriormente completado através de tabelas de movimento mensal e anual.

Os pedidos são feitos numa requisição com o nome de cada Centro de Saúde, onde consta a quantidade, o nome comercial, o número do lote e a data de validade, para ser possível a sua validação e posterior dispensa. Ambos os passos têm dias certos para acontecer, como por exemplo, para o Centro de Saúde da Guarda e o Centro de Saúde Ribeirinha, a dispensa ser realizada na primeira terça-feira de cada mês.

A única exceção à regra acontece na vacina BCG e na vacina da Hepatite B, que apenas são dispensadas com pedidos de urgência. Isto acontece porque a validade e o consumo são muito reduzidos, o que significaria um prejuízo no caso de elas não serem utilizadas

Durante esta semana, aconteceu também um caso de um pedido urgente para a Consulta de Planeamento familiar, onde era necessário um implante uterino com a duração de 5 anos, constituído por levonogestrel e etenogestrel. Visto ser um pedido urgente e não se encontrar em *stock*, a aquisição foi feita a uma farmácia comunitária.

### 4.5.2. Farmacotecnia

A farmacotecnia tem como objetivo a preparação de produtos farmacêuticos eficazes, eficientes e seguros para todos os utentes. Devido a isto, é necessário respeitar, escrupulosamente, procedimentos definidos de modo a assegurar alta qualidade na preparação.

Os produtos farmacêuticos podem ser misturas de matérias-primas, adição de matérias-primas a medicamentos e mistura ou diluição com produtos-base (10). O processo começa com a interpretação da prescrição, passando por escolher a técnica apropriada e realizar os cálculos necessários. Estes últimos são verificados por mais alguém, de modo a minimizar o erro. Após a preparação, é necessário proceder ao embalamento, que deve ser acompanhado de um rótulo devidamente preenchido com nome do doente, serviço requerente, nome da preparação, data de validade, posologia e modo de conservação. Todos estes processos são realizados numa sala própria, separada das demais, onde existe controlo de luz e humidade, com o material, equipamentos e documentação necessários e armazenamento das matérias-primas, sendo tudo de acordo com as leis em vigor (10).

Durante a minha estadia no hospital e com supervisão da Dra. Conceição Quinaz, foi-me possível realizar, entre outros, um xarope comum e um xarope de trimetropim a 2%.

### **4.5.3. Reembalamento**

O procedimento de reembalagem de medicamentos tem permitido, de uma forma significativa, adaptar a oferta da indústria farmacêutica às necessidades hospitalares, de modo a individualizar a forma e a dose prescrita, otimizando o consumo, reduzindo os custos e o tempo necessário para a preparação na sala de enfermagem (1).

Existe uma sala individualizada para este único procedimento, sendo que é constituída por um computador com a função de realizar a respetiva rotulagem e um equipamento que faz o reembalamento automaticamente. Existe também uma bancada onde é possível fracionar o medicamento em metades ou quartos, desde que estes estejam adaptados ao processo de modo a garantir que cada parte possui a mesma quantidade de princípio ativo.

Após o reembalamento, o rótulo contém a identificação do mesmo, a dosagem, o lote, a identificação do hospital e o prazo de validade. Este último pode ir até ao máximo de 6 meses, desde que o produto original possua uma validade superior ou, se os produtos possuírem as características necessárias para poderem ser armazenados em frascos, a validade pode ser igual ao indicado pelo fabricante.

### **4.6. Sexta semana**

Durante a sexta semana de estágio, estávamos a cargo da Dra. Célia Bidarra que é responsável pelos serviços, Medicina A, Medicina B, Unidade de AVC's, Bloco, Hospital de Dia e Psiquiatria.

### **4.6.1. Nutrição**

A nutrição artificial nos serviços hospitalares é uma intervenção por parte de um profissional de saúde, de modo a proporcionar a ingestão de micro e macronutrientes a doentes que não conseguem ingerir alimentos sólidos e líquidos oralmente. Esta tarefa pode ser realizada através de duas formas, a nutrição entérica e a nutrição parentérica (14).

A primeira consiste na administração de nutrientes através de uma sonda, estando indicada em situações que o doente tem a via oral obstruída mas possui o trato digestivo funcional para absorver os nutrientes. Devido a ser a forma mais económica e com menor risco de infeções ou complicações, é considerada a forma de eleição para a administração de nutrição artificial, tornando-a mais fisiológica, uma vez que garante a preservação das funções do intestino. As dietas utilizadas possuem glúcidos, proteínas, lípidos, vitaminas, oligoelementos e eletrólitos e podem estar indicadas para determinadas patologias clínicas como diabetes, insuficiências renais ou hepáticas, doenças autoimunes ou oncologia.

A nutrição parentérica é a administração de nutrientes diretamente na corrente sanguínea, podendo ser preparações injetáveis prontas ou de preparação extemporânea. Os veículos dos macronutrientes são soluções concentradas de glucose, de aminoácidos (essenciais ou não essenciais) e emulsões lipídicas, sendo que os micronutrientes são adicionados posteriormente, desde que assegurada assepsia ao método utilizado. Esta pode ser administrada por dois métodos: modo cíclico ou contínuo.

### **4.6.2. Serviços**

De entre os serviços da responsabilidade da Dra. Célia Bidarra, apenas de referir que no Hospital de Dia de Oncologia, os serviços farmacêuticos fazem a dispensa dos fármacos semanalmente, sendo os enfermeiros responsáveis por toda a preparação, manipulação e administração dos mesmos.

Salientar também que durante as visitas médicas às Medicinas A e B, onde o farmacêutico está incluído, nos casos mais graves, ou seja, com os doentes estão em estado crítico, toda a discussão do processo não é feito na presença deste de modo a não o alarmar, revelando bom-senso por parte de todos os profissionais.

Um outro ponto relevante nesta semana, foi a pró-atividade da Dra. Célia Bidarra em tentar introduzir na Medicina B, em conjunto com um médico, a Reconciliação Terapêutica. Esta consiste numa solução para a segurança, de modo a prevenir erros de medicação e aumentar a eficácia da terapêutica com melhor adesão por parte do doente, tendo por base uma comparação entre a medicação seguida pelo doente antes da hospitalização e a prescrição hospitalar.

## 4.7. Sétima semana

Na sétima, e última, semana em que teria um orientador, a tarefa estava a cargo da Dra. Isabel Silva, responsável pela distribuição e pelos serviços de Ortopedia, UCIP, Pediatria e Urgência Pediátrica.

### 4.7.1. Distribuição dos medicamentos

A distribuição dos medicamentos é, apenas, o processo que permite dispensar corretamente o medicamento, na quantidade e garantido a qualidade deste. Como resultado deste processo, obtemos uma utilização segura, eficaz e racional seja para doentes internados ou em ambulatório. O objetivo é cumprir a prescrição médica, minimizando os erros e monitorizar os custos relacionados com a terapêutica.

Existem diferentes tipos de distribuição:

- a) Distribuição clássica/tradicional - este tipo de distribuição está relacionada com o fato de cada enfermaria possuir um determinado *stock* de medicamentos que é controlado pelos enfermeiros. Este tipo de distribuição possui vantagens, como por exemplo, um acesso mais rápido ao medicamento, e desvantagens, como a ausência da intervenção de um farmacêutico na terapia do doente. Os antissépticos, os desinfetantes e soluções de grande volume são distribuídos segundo esta ideia, em todos os serviços (15).
- b) Reposição por níveis - no *stock* de medicamentos em cada enfermaria, existe uma quantidade de medicamentos, valor definido em concordância pelo farmacêutico, enfermeiro-chefe e médico responsável pelo serviço, de acordo com a necessidade das patologias e os consumos habituais, que é repostado semanalmente, de modo a atingir o nível necessário para suprimir as necessidades do serviço. Este modelo de distribuição está presente nos serviços de pediatria, ginecologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, obstetrícia, unidade de cuidados intensivos de cardiologia e urgências, visto os doentes terem tempos de permanência curtos, com menor consumo de recursos e os volumes de dispensa não serem dos mais importantes.
- c) Distribuição individual diária em dose unitária - é considerado o sistema de distribuição mais seguro e eficaz porque existe um aumento na segurança no circuito do medicamento, é possível um melhor conhecimento no perfil farmacoterapêutico de cada doente individualmente, existe uma diminuição nos erros de medicação e uma redução de custos associados à perda de medicamentos, sendo necessário um período de permanência mínimo de 72 horas. Não sendo ainda informaticamente, os *tickets* de cada doente chegam à farmácia e são introduzidos pelo farmacêutico num programa informático, validando-os neste processo, para posterior envio à sala dos TDT para prepararem as doses unitárias em gavetas, com a respetiva identificação do serviço, do

nome e do número da cama. As gavetas são constituídas por três ou quatro espaços, consoante o serviço em questão, que, normalmente, representam a manhã, tarde e noite ou pequeno-almoço, almoço, jantar e ceia, respetivamente. Estas gavetas têm a quantidade necessária para 24 horas de medicação, sendo que os medicamentos devem ir corretamente identificados e acondicionados. Este tipo de distribuição é utilizada pelos serviços de cirurgia homens, cirurgia mulheres, ortopedia homens, ortopedia mulheres, bloco operatório, medicina A, medicina B, cardiologia, pneumologia, psiquiatria, consulta externa e unidade de cuidados intensivos polivalentes, processo qual que me foi possível de realizar na maioria destes serviços. Todo o processo é duplamente verificado por outro farmacêutico, em conjunto com outro TDT, depois do preenchimento das cassetes.

d) Distribuição de ambulatório.

A construção do perfil é feita num programa informático onde são introduzidos os dados obtidos nos *tickets* recolhidos nas enfermeiras, nome do doente, cama, médico e medicação. Após a construção, o perfil é impresso e dado aos TDT para a reposição das cassetes que consiste no preenchimento de comportamentos individuais com quatro divisórias, sendo que cada uma corresponde a um período específico de administração - pequeno-almoço, almoço, jantar e ceia. As cassetes preenchidas são posteriormente enviadas de novo para as enfermarias através de um auxiliar.

Durante o acondicionamento dos medicamentos, estes devem permanecer identificáveis até à sua administração, sendo possível de determinar o nome genérico, o lote de fabrico, a dosagem e o prazo de validade.

#### **4.7.2. Serviços**

Ao contrário da maioria dos serviços, é de destacar que durante a visita médica das ortopedias, as feridas são abertas à frente de todos os profissionais de saúde de modo a que consigam visualizar e opinar acerca da evolução das mesmas. Referir também que foi introduzido um protocolo no procedimento de cirurgia na ortopedia que consistia no uso de antibioterapia profilática, durante as 24 horas que antecediam a cirurgia. O antibiótico utilizado era a Cefazolina de 8 em 8 horas.

#### **4.8. Oitava semana**

Durante a oitava semana, última respeitante ao estágio nos serviços farmacêuticos no Hospital Sousa Martins, foi possível uma integração plena nestes próprios serviços. Consistia na realização de todas as tarefas aprendidas até então, sempre com a respetiva supervisão.

Nesta semana, realizei diariamente as duplas conferências de um serviço ou dois, em conjunto com as farmacêuticas responsáveis, voltei a proceder ao acompanhamento de uma visita médica ao serviço de pneumologia, acompanhei na distribuição de ambulatório, ajudei à reposição de cassetes, construção do perfil de medicação, procedi à leitura de tickes de distribuição unidose e posterior introdução nos sistemas informáticos, ao controlo de *stocks* de benzodiazepinas, a realização de uma xarope de trimetropim a 1% e posterior preenchimento dos dados, preenchimento dos anexos para a dispensa de hemoderivados, benzodiazepinas, entre outras tarefas.

## 5. Considerações Finais

Em continuação com o que escrevi para descrever a oitava semana de estágio, ao longo de todo ele me foi dada a possibilidade de contatar por perto com todo o tipo de funções exercidas pelo farmacêutico em ambiente hospitalar.

Com isto, posso dizer que os objetivos a que me propôs durante a escolha deste estágio, foram, na sua maioria, atingidos. Aqueles que constavam na caderneta pessoal do aluno foram cumpridos de uma maneira geral, tendo em conta o hospital em questão, tirando aqueles que por uma razão ou outra não estavam disponíveis. Por exemplo, a nível de farmacocinética, os serviços farmacêuticos não dispõem desta área implementada, não me sendo possível aceder a tal informação. Ou devido ao deslocamento das instalações para um novo local, ainda não haver uma sala para a preparação de citotóxicos ou nutrições artificiais.

A nível pessoal, posso referir que o estágio foi importante para mim. Foi-me possível aplicar os meus conhecimentos obtidos ao longo do curso em casos reais do dia-a-dia, foi-me possível ambientar ao mundo profissional de um farmacêutico, tornando-me assim numa melhor pessoa e num melhor profissional. Além de que me mostrou uma vertente do mundo de trabalho que as minhas saídas profissionais permitem, ao qual, posso aceder um dia mais tarde.

O relatório descreve todas as atividades por mim desenvolvidas, demonstrando a minha vontade em aprender e o esforço em me tornar um profissional mais completo, além da rápida e agradável integração na equipa multidisciplinar existente nos serviços farmacêuticos.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar, 2005.

2. INFARMED. Legislação Farmacêutica Compilada, Decreto-Lei nº 44 204, de 22 de fevereiro de 1962. Regulamento geral da Farmácia hospitalar.
3. Unidade Local de Saúde da Guarda [Online]. 2011 [Citação: 18 de julho de 2014]. Disponível em: <http://www.ulsguarda.min-saude.pt/index.php>.
4. Unidade Local de Saúde da Guarda. Relatório de Gestão e Contas, 2010.
5. Despacho no 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003 - Regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do setor público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos na alínea a) do no 1 do artigo 2.o d. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso; 2003.
6. Diário da República, 1a série - No 37 - 21 de fevereiro de 2012; 2012.
7. Pinto A.C.P. Normas para a preparação e administração de citotóxicos por via parentérica, junho de 2013 [Dissertação de Mestrado].
8. Decreto de Lei no 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento..
9. República A. d., Decreto de Lei n.º 216/1998 de 18 de setembro, in Diário da República, 1998;
10. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
11. 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.
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. 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.
14. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos.[Online] [Citação: 18 de julho 2014] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paaid=197>.
15. Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia. Manual de apoio ao estágio de Licenciatura, 2002 . [Online]. 2002 [Citação: 18 de julho de 2014]. Disponível em: <http://pt.scribd.com/doc/39060832/Manual-Apoio-Estagio>.



**Capítulo II - Relatório de Estágio na  
Farmácia Sena Padez, Farmácia  
Comunitária**



# 1. Introdução

A aprendizagem académica apenas é possível de consolidar se lhe juntarmos aprendizagem profissional. Assim sendo, o estágio em farmácia comunitária é de extrema necessidade para um aluno de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas porque lhe permite ter um contato com a realidade onde um profissional reside, continuando a sua formação através da aplicação dos conhecimentos teóricos obtidos durante 5 anos. Através dele, é também possível a aprendizagem de novos conhecimentos, sendo uma formação continua ao longo da vida, quer a nível científico, quer a nível humano.

Assim sendo, este relatório serve para descrever e caracterizar o funcionamento da farmácia Sena Padez, durante a minha estadia entre os dias 31 de março e 20 de junho de 2014, sob a orientação técnica da Dra. Teresa Padez, passando por todas as valências, o que me permitiu saber um pouco da função de cada profissional presente na farmácia, além de me permitir exercer o papel de farmacêutico no meio da comunidade onde nos inserimos.

## 2. Organização da Farmácia Comunitária

A Farmácia Sena Padez localiza-se na Avenida Eugénio Andrade, no Fundão, e possui ainda dois Postos Farmacêuticos Móveis, localizados na freguesia da Capinha e na freguesia dos Três Povos.

A farmácia possui um importante papel social onde se encontra, visto que grande parte dos utentes são idosos polimedicados, residentes na zona ou fiéis ao estabelecimento, com dificuldades económicas agravadas pela crise atual, que procuram na farmácia e nas pessoas que lá trabalham, além da dispensa de medicamentos, uma companhia para combater as suas doenças, os seus problemas, a sua solidão.

Isto vem de encontro ao que o nosso Código Deontológico apregoa, em que a nossa principal, e maioritária, função é para com a saúde e o bem-estar do utente em particular e do cidadão em geral. De modo a que isto seja possível de executar, os recursos humanos da farmácia são fundamentais na sua organização, de modo a que o atendimento seja personalizado, através de uma fidelização ao estabelecimento, que vai permitir facilidades na sugestão de alterações no estilo de vida, na correta utilização do medicamento, na proximidade às mudanças do estado de saúde, sendo necessário para tal um nível de confiança elevado entre a farmácia e o utente.

## 2.1. Recursos Humanos e Funções

O quadro técnico da farmácia é constituído pela Dra. Teresa Padez, Diretora Técnica, por dois Farmacêuticos, Dra. Ana Francisco e Dr. Gustavo Melo, por um Técnico de Farmácia, Sr. Aníbal Rodrigues, por duas auxiliares de farmácia, D. Inês Neves e D. Paula Almeida e por uma auxiliar de limpeza, D. Fernanda Ramalho.

Entre as competências de um diretor técnico estão assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos, garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes de como utilizar os medicamentos, promovendo o uso racional do medicamento, garantir que a farmácia se encontra em condições adequadas de higiene e segurança, assegurar um aprovisionamento suficiente de medicamentos, assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que não a apresentem em caso de força maior e sempre devidamente justificados, manter os medicamentos e os restantes produtos que são dispensados em bom estado de conservação, zelar para que os recursos humanos existentes na farmácia mantenham permanentemente o asseio e a higiene, verificar o cumprimento das regras deontológicas pelas quais se rege a atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica, sendo que estas funções pode ser feitas em conjunto com farmacêuticos ou pessoal habilitado (1).

Um farmacêutico possui a responsabilidade de cuidar da saúde e do bem-estar do doente e do cidadão através de um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, tendo como funções a cedência de medicamentos, o seguimento farmacoterapêutico, o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, através de formação constante a nível científico, ético e legal (2).

Já o técnico de farmácia possui autonomia para grande parte das funções existentes na farmácia, podendo-as exercer em todo o circuito do medicamento, desde a receção de encomendas, ao armazenamento destas, ao controlo de *stocks*, ao controlo de validades, ao atendimento ao público em geral e algum aconselhamento farmacêutico. Pode também realizar a medição de parâmetros bioquímicos e medição da pressão arterial.

Estas funções são também realizadas pelos auxiliares de farmácia, sendo a única exceção que durante o atendimento ao público em geral, necessitem de supervisão de um farmacêutico ou de um técnico de farmácia.

A auxiliar de limpeza, através de deslocações duas vezes por semana, garantia condições de higiene em todo o espaço ocupado pela farmácia, além do espaço exterior utilizado pelos utentes para se dirigirem a esta.

## 2.2. Espaço físico e divisões funcionais

A Farmácia Sena Padez está identificada por um letreiro com a inscrição “Farmácia”, com o símbolo “Cruz Verde”, ambos estando visíveis e iluminados durante a noite e com uma placa exterior com o nome da farmácia e da diretora técnica. É de fácil acesso, sendo que possui estacionamento dirigido aos utentes da farmácia e uma rampa para o movimento de pessoas com deficiências.

Está também afixado o horário de funcionamento da farmácia, que consiste no período das 8:30 às 20:00 durante os dias úteis e das 9:00 às 13:00 durante os sábados, exceto durante os períodos em que a farmácia se encontra de serviço permanente, e também informação relativa às farmácias do município em regime de serviço permanente.

O espaço interior é adequado para a prestação de serviços de saúde, estando iluminado, ventilado e com um aspeto limpo e amplo, garantindo um ambiente profissional, calmo e acolhedor (2).

O espaço interior está dividido nas seguintes divisões (1):

- Sala de atendimento ao público - local espaçoso e amplo onde é prestado o atendimento ao utente, numa forma individualizada, tendo ainda uma área de cadeiras para os utentes ou acompanhantes poderem sentar-se à espera da vez ou repousar (2). A sala é constituída por três balcões de atendimento, possuindo também expositores para produtos e/ou publicidade. Em grande parte das paredes da sala de atendimento encontram-se prateleiras divididas em medicamentos não sujeitos a receita médica, suplementos alimentares, produtos dietéticos, dermocosmética, produtos de uso veterinário, produtos de higiene, produtos capilares, alimentação e produtos infantis e produtos sazonais, entre outros. Existe também uma balança e uma sala isolada para garantir privacidade onde são efetuadas as medições dos valores de pressão arterial, glicémia, colesterol e outros.
- Armazém - espaço constituído por módulos, um constituído por gavetas onde se encontra os medicamentos, os medicamentos injetáveis, os suplementos, os granulados, supositórios, sempre organizados por ordem alfabética e dosagem; outro constituído por prateleiras onde se encontram os cremes, pomadas, suspensões e soluções; um terceiro que é um frigorífico para medicamentos que necessitam de frio para o seu armazenamento; e ainda um espaço destinado aos excessos e dispositivos médicos. Esta zona está também composta com um espaço para a receção de encomendas com um computador, um leitor ótico e uma impressora de código de barras, para a realização de pedidos de encomendas, receituário e armazenamento de

documentos das variadas áreas, desde notas de encomenda, a guias de utilização de dispositivos médicos.

- Laboratório - espaço para a preparação de medicamentos manipulados, composto com o material necessário mínimo obrigatório necessário para o procedimento, como lavatório, armário, exaustor, material de vidro e porcelana. Toda a superfície de trabalho é lisa e o material encontrado o adequado (3).

- Instalações Sanitárias.

- Existe ainda mais dois espaços, além de os obrigatórios segundo o decreto-lei 307/2007, que é o escritório do diretor técnico e um outro que serve de copa, com armário de vestuário e uma pequena biblioteca.

### **2.3. Equipamento, Material e Sistema Informático**

Além do material de laboratório já referido, na farmácia existe ainda uma balança analítica, pedra mármore e espátulas, entre outros, possui material para a medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos (colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, índice de glicémia e pressão arterial) constituído por máquinas e tiras, além de medidores de pulso ou braço e o restante material necessário para realizar um atendimento. Ainda de referir, que existem mais equipamentos nas diferentes zonas da farmácia, desde medidores para a monitorização de temperatura e humidade (termohigrómetros), a câmaras de vigilância, sendo a recolha de imagens um circuito interno para uso dos próprios.

O sistema informático utilizado na Farmácia Sena Padez é o Sifarma 2000, da Glintt, que facilita o atendimento por disponibilizar ao profissional informações sobre contraindicações, interações, efeitos secundários, posologias habituais, e outros dados científicos que possam ser relevantes para uma dispensa de medicamentos segura e eficiente. Permite também a gestão de encomendas, de *stocks*, de prazos de validade, devoluções, fichas de cliente, uso do cartão das farmácias portuguesas, análise de vendas, fecho do receituário mensal e outras. Este sistema contribui, sem dúvida, uma ajuda preciosa nas atividades realizadas na farmácia, ajudando em todas as valências existentes, permitindo uma otimização do tempo e dos custos, diminuindo os erros que ocorrem nas farmácias.

## **3. Planeamento do estágio.**

### **3.1. Primeira semana**

Com base nos conhecimentos da Dra. Teresa Padez, o meu estágio foi dividido em três partes.

Na primeira semana, o objetivo foi o conhecimento do ambiente de uma farmácia comunitária. Durante este período foi-me possível conhecer e adquirir confiança com os meus colegas de trabalho, conhecer o local de armazenamento de cada produto através da arrumação dos produtos das encomendas diárias, conhecer os princípios ativos existentes na farmácia e saber qual a patologia para que eles são usados (processo realizado sob consulta do prontuário terapêutico e com ajuda dos farmacêuticos existentes em caso de dúvida), observar os passos diários realizados numa farmácia, desde a receção da encomenda, até ao pedido de uma nova. Foi-me também dado a conhecer quais os produtos existentes na sala de atendimento e a funcionalidade ou classes de cada um, como por exemplo, na nutrição infantil, além de esta estar dividida por idades, também estava dividida por conter ou não glúten e ser ou não láctea. Outro exemplo foi a explicação em como está dividida a gama da Avène. Consistia numa gama que possuía água termal, produtos de rosto e de corpo através de protetores, maquilhantes ou solares. Ainda era dividida em termos da pele do utilizador, se esta era seca, intolerante, alérgica, tendência a oleosa, irritada ou de tendência a atópica. Era também dividida em termos de idade, se era para bebés, adultos ou idosos.

#### **3.1.1. Medicamentos e outros produtos**

Durante o meu estágio, foi-me possível reparar que existem diferentes tipos ou classes de medicamentos que passo a enumerar:

- a) Medicamento - substância ou associação destas com propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas, que permita estabelecer um diagnóstico médico ou tem ação farmacológica, imunológica ou metabólica para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (4).
- b) Medicamento genérico - possui a mesma composição quantitativa e qualitativa em substâncias ativas, a mesma equivalência forma farmacêutica e onde a bioequivalência com o medicamento de referência foi demonstrada através de estudos (4).
- c) Medicamento de uso veterinário - substância ou associação destas destinadas aos animais (para tratamento, prevenção de sintomas e doenças, diagnóstico médico), aos ambientes e instalações por eles frequentados, às atividades por eles realizadas e para produtos de origem animal (5).

- d) Estupefacientes e Psicotrópicos - sendo medicamentos, estão sujeitos a uma regulamentação própria, através do Decreto-Lei nº15/93, devido aos seus efeitos no sistema nervoso central, tendo o seu abuso consequências nocivas, quer a nível físico, quer a nível mental (6,7).
- e) Preparações officinais e magistrais - “medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes” (4).
- f) Produtos Fitoterapêuticos - “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (4).
- g) Produtos homeopáticos - “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeias utilizadas de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios” (4).
- h) Produtos cosméticos e dermocosméticos - “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, e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bocais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (8)
- i) Dispositivos médicos - “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:
  - i. Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
  - ii. Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
  - iii. Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
  - iv. Controlo da concepção” (9).

### 3.1.2. Armazenamento

Olhando para o circuito do medicamento, a receção e conferência das encomendas é feita numa área específica da farmácia.

Normalmente a receção era feita por um técnico ou um auxiliar - sendo atualmente realizada por uma estagiária - que introduziam os dados no computador (processo descrito posteriormente), sendo depois dispostos numa banca para arrumação.

O primeiro passo consiste em verificar se o produto rececionado está conforme o pretendido, passo este realizado pela pessoa que introduzia a encomenda no Sifarma 2000. De seguida, atendendo à otimização do espaço utilizado, os medicamentos eram arrumados com base na sua dosagem, forma farmacêutica, natureza do produto, prazo de validade e sazonalidade, seguindo de uma regra geral a ordenação por ordem alfabética. De referir que a arrumação segundo o prazo de validade era feita, first in, first out, ou seja, os medicamentos com validade mais curta estavam mais próximos do que os que possuíam validade mais longa e a natureza do produto influenciava o espaço onde eram arrumados, visto que os medicamentos sujeitos a receita médica não podiam estar expostos ao público e os psicotrópicos terem um local específico.

Durante esta primeira semana foi-me permitido realizar o armazenamento segundo estas condições e conhecer os produtos existentes na farmácia, que consistem em medicamentos de referência, medicamentos genéricos, produtos de nutrição para bebés, mães, medicamentos de uso veterinário, dispositivos médicos e dermocosmética. O conhecimento de todos os produtos foi consolidado ao longo dos três meses de estágio.

## 3.2. Segunda, terceira e quarta semana

Após a primeira semana que servia para possuir bases para o restante trabalho realizado na farmácia, os objetivos propostos pela Dra. Teresa Padez passavam por, além do trabalho realizado durante a primeira semana, saber fazer de tudo um pouco no *backstage* da farmácia, dando-me assim as minhas credenciais para entrar no sistema operativo.

### 3.2.1. Gestão de *stocks*, criação e receção de encomendas e devoluções

Para se criar uma encomenda, é primordial haver uma prévia e constante gestão de *stocks*. Esta gestão de *stocks* vai permitir que não aja nem excesso nem falta de medicamentos e outros produtos, sendo coadjuvada pelo programa informático que nos transmite a rotação de cada medicamento. A rotação corresponde aos períodos em que existe uma maior ou menor venda, como por exemplo, me foi permitido ver através da sazonalidade dos anti-histamínicos, sendo mais vendidos nos períodos de maior calor (final da Primavera e Verão).

Através do programa informático e sabendo a rotação de cada medicamento é possível estabelecer os *stocks* máximos e mínimos necessários para o bom funcionamento da farmácia, sendo estabelecido o ponto de encomenda quando atinge o valor mínimo. Existe, no entanto, uma exceção, que consiste nos períodos em que a farmácia se encontra de serviço permanente. Durante estes períodos e sabendo quais são os medicamentos que têm uma maior rotatividade, como os antibióticos, estes são pedidos sem atingir o *stock* mínimo, de modo a assegurar que não haja rutura de medicamentos necessários à população abrangida.

A encomenda é então criada. Os produtos necessários são adquiridos ou a armazéns de distribuição grossista ou diretamente ao laboratório responsável pelo medicamento, seja na produção ou na importação dos mesmos, denominadas de compras diretas. O objetivo é adquirir os produtos a preços relativamente mais baixos, de modo a assegurar a competitividade da farmácia. Os armazéns de distribuição grossista utilizados são a PLURAL, a COOPROFAR e a Alliance Healthcare, que recebiam dois pedidos de encomendas diários, uma da parte da manhã e outra da parte da tarde, exceto a Alliance que apenas era utilizada ao fim de semana ou em caso de extrema necessidade. Um exemplo deste último caso, era o medicamento estar esgotado nos outros armazéns e haver uma urgência para o utente que pretendia o medicamento.

Além destes pedidos, poderia haver a necessidade de encomendas pontuais, realizadas por telefone, de forma a assegurar que o utente não saía lesado pela falta do medicamento. Isto acontecia quando a farmácia não possuía o produto em questão e havia urgência deste por parte do utente.

A receção da encomenda era, então, o passo seguinte. Esta foi uma das primeiras etapas que me foi permitido realizar, de modo a permitir a minha continuidade na familiaridade com os nomes, princípios ativos e dosagens dos diferentes medicamentos. Aquando da receção, é necessário dar entrada da mesma no Sifarma 2000, de modo a que os *stocks* estejam sempre em concordância com os produtos existentes na farmácia, que era feito com a guia de encomenda que acompanhava o produto. Com base na guia, confirmava-se as quantidades, a data de validade, o preço de custo, o preço impresso em cada caixa e no final o preço de custo total, existindo, por vezes, discrepâncias entre o que nos era dado pelo Sifarma 2000 e o que vinha mencionado na fatura. Nos casos em que isto acontecesse, ou era contactado diretamente o fornecedor ou eram feitas as devoluções de produtos. Estas últimas aconteciam quando o preço era diferente, o que impossibilitava a sua venda na farmácia ou possuíam uma validade demasiado curta que tornava com que pudesse ficar fora de validade antes de ser vendido.

Tal como já foi referido, por vezes era necessário proceder à devolução de alguns produtos. Além dos exemplos já descritos, pode acontecer também que a embalagem esteja danificada e que o produto enviado não corresponda ao produto pedido ou que produtos já existentes na farmácia tenham uma validade demasiado curta (normalmente inferior a 3 meses) que os

impossibilita de serem vendidos. A pedido do Infarmed, pode haver também devoluções de lotes de determinados medicamentos, que por alguma razão não podem ser vendidos.

No caso de ser a primeira vez que o produto era pedido, era necessário criar uma ficha deste de modo a que a sua entrada fosse possível de realizar. O preenchimento desta ficha era feito de modo a sabermos a categoria que este se encontra, o seu *stock* máximo e mínimo, entre outros parâmetros.

No caso de a encomenda ter psicotrópicos ou benzodiazepinas, é obrigatório a presença de uma requisição, sendo que um armazenista fazia-as acompanhar as encomendas diariamente e outro fazia-o mensalmente.

Finalizado todo o processo, era tirada uma cópia da guia ou fatura, de modo a que a contabilidade tenha um registo das encomendas, sendo o restante rubricado e armazenado na farmácia. Isto permitia o controlo de cada encomenda, de modo a saber quem fez o quê.

Então, aquando da devolução do produto, é necessário discriminar qual das razões acima mencionadas é a responsável, acompanhadas pelo fornecedor responsável e pela guia ou fatura onde o produto tinha sido encomendado, sendo impressa em triplicado.

Já o fornecedor pode ou não aceitar o pedido da farmácia. Em caso afirmativo, a regularização é feita através do mesmo produto ou através de notas de crédito e em caso negativo, o produto é remetido de novo para a farmácia.

### **3.3. Segundo e terceiro mês**

Através da planificação da Dra. Teresa Padez, durante o segundo e o terceiro mês, além de continuar a realizar o trabalho feito até então, iria também realizar atendimento ao cliente, desde aviar uma receita, fazer aconselhamento farmacológico de MNSRM, medir a tensão arterial, entre outros, sempre com a devida orientação de um profissional qualificado.

#### **3.3.1. Dispensa de medicamentos**

A dispensa de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico cede os medicamentos aos utentes mediante uma prescrição médica, um regime de automedicação ou uma indicação farmacêutica, completando com toda a informação necessária para o uso correto do medicamento, de modo a tentar evitar qualquer tipo de problema associado ao medicamento. De modo geral a dispensa é feita da seguinte forma: primeiro, existe a receção da prescrição e confirmação da sua autenticidade e validade; de seguida, é feita uma avaliação farmacoterapêutica da prescrição com divulgação da informação de modo a evitar problemas

relacionados com o medicamento; posteriormente, é entregue o medicamento ou produto prescrito acompanhado de uma revisão do processo do uso do medicamento (2).

Se a dispensa for de medicamentos sujeitos a receita médica, deve-se identificar na receita os seguintes parâmetros, de modo a evitar erros: nome do utente, subsistema de saúde com o respetivo número de beneficiário, identificação do local onde foi feita a prescrição, identificação do médico prescriptor com a respetiva assinatura, a data da prescrição e a verificação da validade da receita (Ver Anexo III). Após isto, é necessário analisar a prescrição, identificando os medicamentos, a posologia, a forma farmacêutica, a apresentação, o método de administração e a duração do tratamento. O máximo que pode vir num receituário é de quatro embalagens, e não mais que duas podem ser do mesmo produto, exceto no caso de injetáveis de administração única em que a mesma receita pode conter 4 embalagens do mesmo medicamento (2).

Durante a dispensa, é necessário haver uma seleção do medicamento, salvo raras exceções, que pode ser o medicamento de referência ou genérico, e dentro deste, os diferentes laboratórios, que é feita em concordância entre quem dispensa e quem compra. Deve-se assegurar que toda a informação necessária foi transmitida e, principalmente, compreendida e que a embalagem e o produto se encontram em bom estado.

Por fim, as receitas são impressas no verso, assinadas e arquivadas e o utente recebe um recibo, assinado e carimbado, garantido que os medicamentos foram dispensados tal como estão indicados.

Todo este processo foi-me possível de realizar com supervisão inicial e alguma liberdade na parte final do estágio.

Durante a dispensa, pode haver algumas exceções ao processo acima descrito. Se um utente se apresenta sem a receita médica e pretende um medicamento sujeito a receita médica, é realizada uma venda suspensa, normalmente de medicação crónica, sendo um processo que apenas se realiza a clientes habituais da farmácia. Através da ficha destes, confirma-se nas últimas vendas, as dosagens e os laboratórios habituais que costuma levar, de modo a continuar o tratamento com o mesmo medicamento. É necessário voltar a fazer aconselhamento, não tenha havido algum esquecimento, e então é feita a venda suspensa através do Sifarma 2000 e impresso um talão, para o utente trazer no momento em que trás a receita para a regularização da mesma, sendo que o pagamento pode ser feito na totalidade e depois devolve-se a diferença, ou realizando logo a respetiva comparticipação.

No caso de a dispensa ser de medicamentos não sujeitos a receitas médicas, que pode ser por indicação médica ou farmacêutica e por automedicação, é necessário saber as causas ou sintomas para o deslocamento à farmácia, de modo a ser dispensado o medicamento correto,

isto porque os medicamentos em questão também possuem princípio ativo com propriedades farmacológicas e pode causar reações adversas ou não possuir o efeito pretendido.

Estes dois exemplos também me foram possíveis de realizar ao longo da minha estadia na farmácia, que passo a relatar nos seguintes tópicos:

- Um utente chegou à farmácia e através de uma interação entre ambos, foi-me possível de verificar que se apresentava com dores de garganta e dificuldades em engolir. Posteriormente, foi-lhe dado a conhecer os diferentes produtos para o efeito pretendido e através da sua escolha, vendi Mebocaína® e expliquei a sua posologia e a duração do tratamento.
- Um utente chegou à farmácia e pretendia Fenistil Gel®. Através de um pequeno diálogo, perguntei-lhe para que efeitos pretendia o medicamento (picadas de insetos) e se sabia como aplicar, a duração de tratamento e se já tinha utilizado alguma vez o produto em questão. Fiz um reforço da informação necessária para uma melhor utilização do medicamento.

Para o aconselhamento farmacêutico e automedicação, existem protocolos estabelecidos relativos a cada patologia de modo a que esta possa ser tratada pelo próprio utente. Para isso existem quatro pontos-chave a reter: a identificação do doente (idade, sexo, etc.), a avaliação da situação (gravidade do estado fisiopatológico, sintomas - duração e frequência -, outras patologias e medicamentos, etc.), a proposta do tratamento (medidas não farmacológicas e terapia farmacológica) e o seguimento farmacoterapêutico (eficácia do tratamento) (2).

Durante o meu estágio a sintomatologia mais frequente foi estados gripais e constipações, sendo os sintomas, a dor de garganta, tosse, rouquidão, congestão nasal e dores de cabeça. O aconselhamento farmacêutico passava por medidas não farmacológicas como ingerir muitos líquidos, evitar ambientes muito húmidos, repouso, tomar banho com água tépida ou utilizar roupas ligeiras e terapia farmacológica que dependia dos sintomas apresentados. Por exemplo se fosse dor de garganta, chupar pastilhas que continham anestésicos locais (como a tetracaína), se fosse tosse produtiva, usar um mucolítico (como a bromexina) ou se fosse congestão nasal, aconselhar soluções de água do mar.

Outros produtos que tive conhecimento da sua existência foram os produtos dietéticos para alimentação especial. O seu nome deriva de terem uma composição especial para um objetivo nutricional, sendo necessário referir que são para pessoas que possuem um processo de assimilação ou metabolismo alterado ou que possuam necessidades fisiológicas especiais. A nível da comparticipação, foi-me possível ver que apenas são comparticipados quando prescritos por unidades protocoladas com o Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto

Magalhães, como por exemplo, o Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E ou Hospital de São João, E.P.E., entre outros. A pesquisa deste tipo de produtos deveu-se à venda de Fresubin® (10,11).

### **3.3.2. Outros cuidados de saúde**

São, também, prestados diversos cuidados de saúde aos utentes da farmácia, onde o farmacêutico possui um papel ativo, de modo a poder melhorar a qualidade de vida destes. Estes cuidados são realizados no gabinete isolado presente na sala de atendimento, de modo a assegurar privacidade e confidencialidade na relação entre ambos, onde são medidos os valores dos triglicéridos, colesterol total, glicémia capilar, pressão arterial, ácido úrico e índice de massa corporal. Além da medição destes valores, deve ser prestado um aconselhamento ao utente, de modo a prevenir ou controlar as patologias de cada parâmetro medido.

A elevação dos níveis de colesterol, glicémia capilar e pressão arterial estão associadas ao aparecimento de doenças cardiovasculares, devendo por isso, não só ser medido como aconselhadas alterações ao estilo de vida e produtos de saúde ou reforço da importância da adesão à terapêutica (a medição) de modo a prevenir estas doenças.

Sempre que a medição envolve uma picada no dedo, para retirar sangue, deve-se desinfetar primeiro o dedo, o material usado deve ser descartado para um contentor apropriado e deve-se sempre proceder de uma forma asséptica, usando luvas.

Os valores de referência são:

- Glicémia: os valores de referência devem ser de 60-109 mg/dl em jejum e abaixo de 140mg/dl quando medida após uma refeição (12)
- Colesterol total: os valores de referência devem ser inferiores a 190 mg/dl (13);
- Pressão arterial: os valores de referência devem estar inferiores a 120 mm/Hg na pressão arterial sistólica e inferiores a 80 mm/Hg na diastólica (14);
- Ácido Úrico: os valores de referência devem estar abaixo de 6,8 mg/dL no sangue, sabendo que variam com a idade, sexo, peso, entre outros fatores (15).

Além destes parâmetros, existia também consultas de nutrição e dietética e consultas de cuidados para os pés.

As consultas de nutrição e dietética eram realizadas às quintas-feiras, alternando de manhã ou de tarde consoante a semana, através de marcação prévia. A nutricionista realizava uma análise ao peso e altura da pessoa, calculava o seu índice de massa gorda e através deste, providência conselhos para hábitos de vida saudáveis, alterações no estilo de vida de modo a garantir uma

vida são aos utentes por ela atendidos, que era posteriormente acompanhados. Poderia também ser necessário, o aconselhamento para a compra de produtos para emagrecimentos existentes na farmácia. Os valores do IMC deveriam estar entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> e 24,9 kg/m<sup>2</sup> (12).

As consultas para cuidados dos pés, eram realizadas todos os sábados em que a farmácia estava de serviço permanente, realizadas por uma enfermeira, onde eram abordados os problemas com as calosidades, com o pé diabético e com as unhas grossas.

### **3.3.3. Posto farmacêutico Móvel**

A farmácia Sena Padez é detentora de dois postos farmacêuticos móveis, tal como já foi descrito acima neste relatório, para a dispensa de medicamentos nas freguesias em questão, ou seja, na Capinha e nos Três Povos, estando o alvará averbado à farmácia. Estes estão, estrategicamente situados, em zonas onde não se encontra nenhuma farmácia ou posto farmacêutico num raio de dois quilómetros, distância obrigatória de modo a cumprir a lei.

O funcionamento destes depende de um farmacêutico, obrigatoriamente, que através de um horário estipulado pela diretora técnica se desloca às instalações, sendo estas permanentes, para a dispensa de medicamentos.

Na porta, e ao lado desta, estão anexados os horários, a autorização de funcionamento, a farmácia à qual o posto pertence e o farmacêutico responsável.

Estas instalações possuem um *stock* próprio que é feito com base a garantir as necessidades da população abrangida, sendo repostado e armazenado pelo farmacêutico responsável. Estas transferências de produtos são feitas através do programa informático, na farmácia, sendo impresso em triplicado para o original ficar na farmácia, um duplicado ficar no posto e o triplicado servir como guia de transporte durante o movimento dos produtos dum local para o outro (16).

A dispensa é registada em papel, visto que os postos não possuem sistema informático, e anexada ao receituário para posterior registo na farmácia. Contudo, as vendas não são feitas no mesmo terminal do Sifarma 2000, sendo necessário mudar para o posto em questão, de modo a que os *stocks* nos três locais se encontrem sempre corretos.

Foi-me permitido realizar este processo, tanto no posto como na farmácia, por mais do que uma vez, aviando a receita, registando a venda e o seu valor e transferindo de novo o produto para o *stock* do posto, realizando-o com a Dra. Ana e com o Dr. Gustavo.

### **3.3.4. Controlo de validades**

Outra das tarefas que realizei durante o meu estágio foi o controlo de validades. Por melhor que seja a gestão de uma farmácia, existem sempre produtos que têm que ser devolvidos devido ao seu prazo de validade acabar brevemente, sendo no nosso caso de dois meses antes de acabar o prazo de validade. Então o controlo era feito mensalmente, no início de cada mês, através de uma listagem de todos os produtos nas condições pretendidas, que nos dava quais deviam ser retirados.

Posteriormente estes produtos eram guardados e divididos por quem os tinha vendido, seja os armazéns ou os laboratórios e era feita a devolução dos produtos (já descrita neste relatório). Contudo, os prazos de envio e se os produtos eram aceites ou não, era algo que era combinado entre a diretora técnica e o vendedor.

Poderia também acontecer que os dados do produto que aparecia na listagem não se encontravam corretos, por alguma razão, e sendo assim, era atualizados os *stocks* e as validades destes.

### **3.3.5. Conferência de receituário e faturação**

Outra das atividades realizadas foi o processamento de receituário e visualização da faturação. Para que a farmácia receba o reembolso da comparticipação que aplica nos medicamentos que são dispensados com uma receita médica, é necessário que esta seja válida, processo este que começa aquando da receção destas onde são conferidos alguns parâmetros, acima descritos. Posteriormente, quando é impresso o verso da receita, o Sifarma 2000 numera-as cronologicamente, por lotes tendo por base o número de receita, nº de lote e o organismo a que correspondem, sendo que cada lote apenas pode ter 30 receitas.

Durante a conferência, são então separadas por organismos de modo a facilitar a organização e, posteriormente, são separadas por lotes. Esta organização ajuda a perceber se falta alguma receita, sendo que o lote só pode ser enviado quando completo, e para verificar se se procedeu a algum erro durante o atendimento porque as receitas são novamente conferidas pelo Dr. Gustavo, que volta a conferir, se existe identificação do doente, se possui o número de beneficiário, se possui o local e o médico que a prescreveu, se a validade se encontra correta - a validade de um receita ou é 30 dias ou 6 meses, no caso de elas serem em triplicado -, se possui assinatura e data, se os medicamentos prescritos foram os dispensados (através de nova verificação do princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica, quantidade) e se possui a assinatura do doente. Quando tudo está dentro do que é pretendido, é carimbada e assinada.

Após o envio destes lotes, as farmácias recebem o reembolso com as comparticipações, exceto quando é detetado algum erro com a receita. Neste caso a receita é devolvida para poder ser

corrigida, se existir essa possibilidade. Em caso negativo, a farmácia perde a comparticipação prestada ao utente, acumulando prejuízo.

Todo este processo foi-me permitido de fazer, com a supervisão de alguém. O que me foi permitido apenas visualizar foi o restante processo na gestão do receituário. Após as receitas estarem organizadas por organismos e lotes, é emitido um verbete de identificação do lote, que possui informações acerca da entidade de faturação, o nome da farmácia, o ano e o mês em que foram faturas, a quantidade total de receitas, o preço de venda ao público total faturado em cada lote, dividido na parte que foi paga pelo utente e o total da comparticipação.

Quando tudo está pronto, as receitas são enviadas para o Centro Nacional de Conferências (CNC) de faturação na Maia que dizem respeito ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) ou para a Associação Nacional das Farmácias (ANF) as receitas dos outros subsistemas existentes.

Apesar de as receitas serem vistas e revistas por diferentes pessoas, continuam a ser enviadas algumas com erros, sendo que o objetivo para as finanças da farmácia é que este número seja minimizado ao máximo. Daquilo que me foi permitido ver, o valor de comparticipações que não era devolvido estava na ordem das dezenas de euros, um valor bastante bom para a quantidade de receituário faturado.

### **3.3.6. Programa VALORMED**

Este programa é responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, evitando que estes estejam acessíveis à sociedade (17). De modo a cumprir a premissa, estes resíduos são recolhidos em contentores que estão devidamente identificados e invioláveis, para posterior reciclagem. Para assegurar que os utentes traziam as embalagens para a farmácia, os profissionais de saúde têm um papel ativo informando-os para que serve o programa.

Os produtos abrangidos por este programa são medicamentos para uso humano, medicamentos para uso veterinário e outros produtos equiparados a medicamentos.

A farmácia está associada ao programa VALORMED, disponibilizando um contentor específico num local visível da sala de atendimento, para os utentes colocarem os resíduos e as embalagens que depois de cheio, é selado e identificado para ser recolhido pelos distribuidores.

### **3.3.7. Outras atividades realizadas**

Durante o meu estágio profissional, foi-me também dada a possibilidade de realizar uma campanha de promoção acerca do coração, intitulada “maio, mês do coração”. Para a sua realização, foi criado um expositor com medidores de pressão arterial, com folhetos

informativos, que iam desde conselhos para uma alimentação saudável de modo a prevenir doenças cardiovasculares a folhetos sobre estilos de vida saudável, e com um produto denominado Sal&Vida®, que consistia em sal artificial com cinco vezes menos de sódio de modo a garantir alimentações mais saudáveis aos utentes da farmácia.

Devido à farmácia Sena Padez ter um protocolo com alguns lares no distrito, também realizei o abastecimento destes lares. O processo consistia em duas fases distintas. Numa primeira fase, a farmácia recebia as receitas de todos os utentes do lar que possuíam novas receitas. Numa segunda fase, as receitas eram aviadas da mesma forma que se o utente estivesse presente e toda a medicação da mesma pessoa era junta num só saco devidamente identificado. Os recibos eram juntos de modo a proceder ao pagamento entre ambas as entidades.

Por último, no final do dia era-me pedido, de modo a completar a minha aprendizagem a fazer o fecho de caixa. O fecho de caixa consistia em fazer o somatório das vendas efetuadas e anotar o valor. Na contagem das notas e moedas era retirado o fundo de maneiio obrigatório (valor definido internamente) e o total deveria ser igual ao valor faturado.

## 4. Considerações Finais

De forma a dar continuidade com o que foi acima descrito, posso dizer que os objetivos a que me propôs durante a escolha deste estágio, foram, na sua maioria, atingidos.

Este estágio foi uma etapa importante no meu término de vida académica uma vez que me permitiu aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos durante a minha formação, consolidando-os. Contudo, posso afirmar que assim que acabamos o curso, somos uma tábua rasa visto que muito daquilo que vivi e aprendi, foi completamente novo para mim. Existem muitas dúvidas, muita falta de conhecimentos para aconselhamento farmacológico, entre outras lacunas, falhas que verifiquei que possuía e me fazem tornar um farmacêutico mais competente na procura dessas respostas.

Mesmo assim, este estágio mostrou ser um desafio para mim. Através dele, tive um desenvolvimento pessoal significativo sabendo que dia após dia, estava a ajudar alguém com a minha função, com os meus conhecimentos, com o meu “saber ouvir”.

Foi também gratificante a nível profissional, pois durante 3 meses foi-me permitido aprender bastante acerca do funcionamento de uma farmácia, desde a dispensa de medicamentos ou outros produtos, a todos os passos que envolvem uma encomenda, a como funciona o armazenamento, a gestão de *stocks*, a conferência de receituário até à medição de parâmetros bioquímicos e outros.

Visto que somos o elo de ligação entre a saúde e o utente, é também de nossa função aconselhar a estilos de vida saudáveis, a alimentações equilibradas com os vários alimentos necessários para o corpo funcionar corretamente, ao seguimento ao utente e às suas doenças crónicas.

Agradeço ao bom senso, à capacidade de ensinar e à disponibilidade prestada da Dra. Teresa Padez que me permitiram ver um bocado de tudo tendo em conta a minha posição de estagiário dentro da organização.

O relatório descreve todas as atividades por mim desenvolvidas, demonstrando a minha vontade em aprender e o esforço em me tornar um profissional mais completo, além da rápida e agradável integração na equipa multidisciplinar existente na farmácia

## 5. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República, 2007.
2. Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, 2009.
3. Deliberação no 1500/2004, de 7 de dezembro - 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 par. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso; 2004.
4. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República, 2006.
5. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. Diário da República, 2009.
6. Decreto de Lei no 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República, 1993.
7. Dicionário da Língua Portuguesa da Porto Editora - Acordo Ortográfico. [Online]. [Citação: 28 de agosto de 2014]. Disponível em:  
<http://www.infopedia.pt/linguaportuguesa/estupefaciente?homografia=0>.
8. Decreto de Lei no 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República, 2008.
9. Decreto de Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República, 2009.
10. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 2010.
11. Despacho n.º 4327/2008 de 19 de fevereiro. Diário da República, 2008.
12. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. Pharmacotherapy Handbook. 6a ed. Mc Graw Hill; 2007.
13. De Backer G. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invite. European Heart Journal, 2003. [Online]. [Citação: 25 agosto de 2014];24(17):1601-10. Disponível em:  
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/24/17/1601.long>.
14. ANF. Hipertensão arterial - Previne-se e controla-se! iSaúde; 2010.

15. Gota úrica - Qual a causa? | SPR - Sociedade Portuguesa de Reumatologia. [Online].

[Citação 25 agosto de 2014]. Disponível em:

<http://www.spreumatologia.pt/diseases/disease/gota-urica/qual-causa>.

16. Legislação Farmacêutica Compilada. Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de novembro.

17. Valormed [Online]. [Citação: 6 de setembro de 2014]. Disponível em:

<http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>.

**Capítulo III - Determinação de  
antipsicóticos em águas residuais por  
cromatografia gasosa - espectrometria  
de massa em tandem.**



# 1. Revisão da Literatura

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o estado saúde como um “estado de completo bem estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença” (1). Na medida em que evoluímos em termos de conhecimentos técnicos e científicos, descobrimos que é impossível falar de bem estar físico sem o associarmos ao estado mental e social, estando assim interligados de um modo invisível mas profundamente enraizado, de modo que a saúde mental é fundamental para o correto funcionamento do indivíduo, em particular, e de uma sociedade, em geral (2).

Segundo dados do relatório “Saúde Mental em números - 2013”, Portugal apresenta uma elevada prevalência de doenças mentais, que entrelaçada com a saúde física e social, nos leva para um estado de incapacidade, quer humana quer profissional, levando a um declínio na quantidade de pessoas disponíveis para o mercado de trabalho (3).

Aumentando a incidência deste tipo de doenças e com valores de prevalência elevados, devido ao aumento constante na esperança média de vida, a Autoridade Nacional para o Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) concluí através de estudos e análises populacionais, que os medicamentos utilizados no Sistema Nervoso Central (SNC) são um dos grupos terapêuticos mais consumidos pelos Serviço Nacional de Saúde (SNS) e com uma tendência de crescimento (4,5).

Tendo em conta estes dados, torna-se imperioso a intervenção na componente mental de um indivíduo, prevenindo a doença mental através da promoção da saúde mental, através de um trabalho contínuo dos profissionais de saúde nesta área específica. É de extrema vitalidade esta demagogia, sabendo dos riscos que este tipo de doenças acarreta. Doentes com desordens mentais possuem uma intervenção médica mais baixa visto que alguns pacientes ainda são inadequadamente tratados devido ao desconhecimento da mente humana, levando a que haja uma aumento da mortalidade nestas subpopulações, devido à incidência de doenças cardiovasculares, respiratórias e ao aumento do número de acidentes, necessitando assim de maiores e melhores cuidados médicos (2,6).

O aparecimento das doenças mentais pode ser devido a vários fatores, entre eles os fatores biológicos, como o sexo e a idade. Os fatores ambientais devem-se a uma elevada exposição a substâncias psicoativas, a um estado de desnutrição, ao abandono, ao isolamento e a qualquer tipo de trauma. Podem ser também causadas por fatores psicológicos, de onde salienta destacar a falta de afeto e cuidados dados a um recém-nascido, devido a causas de pobreza, de guerra ou outras, não desenvolvendo corretamente a linguagem e o intelecto, dificultando a sua integração na sociedade. Os fatores podem ainda ser de natureza social, através da etnicidade, capacidade económica e o sexo, onde as mudanças sociais vão provocar mudanças mentais. Isto é exemplificado onde pessoas com dificuldades económicas, com índices de aproveitamento

escolar mais diminuídos ou no desemprego, mostram um grau de incapacidade profissional mais elevado, provocando a si mesmos, desordens do foro mental (7).

## **1.1. A patologia mental**

A psicose é definida como “uma incapacidade que interfere marcadamente com a realização das necessidades quotidianas” através de uma perda da noção de realidade ou dos limites próprios da pessoa. Fenotipicamente refere-se a ideias delirantes ou alucinações conjugadas com um discurso confuso, que em grande parte dos casos, evolui para um comportamento desorganizado ou catatónico (8).

Os sintomas psicóticos mais característicos são as alucinações, os delírios e um pensamento desorganizado que alteram a realidade do indivíduo, crescendo as dificuldades sociais, sendo todo o processo verdadeiramente estigmatizante. Estes sintomas são parte do diagnóstico e são precedidos por disfunções de cognição, afeto, motivação, que contribuem para a diminuição da função social e ocupacional, causando morbidade a longo prazo. Os sintomas psicóticos persistem durante toda a duração da doença, mas o padrão geral desta é que ao longo do tempo exista remissão ou exacerbação dos sintomas (9). Esta combinação de fatores, ou seja, o início precoce dos sintomas que leva a uma debilitação das funções gerais e à incapacidade do indivíduo para a realização de muitas atividades do quotidiano.

Apesar de o síndrome clínico mental crónico ter grandes implicações públicas na sociedade, a vários níveis, ainda não foi descoberta nenhuma causa definitiva que nos elucide acerca do caminho a seguir na pesquisa científica e patológica, logo não foi desenvolvida também nenhuma cura (10).

## **1.2. Diagnóstico**

O diagnóstico das doenças do foro psiquiátrico é realizado com base na história clínica do doente.

Atualmente existem duas publicações que orientam o diagnóstico clínico destas doenças, nomeadamente da esquizofrenia, “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” (DSM) e a “*International Classification of Diseases*” (ICD).

Segundo estas, o diagnóstico é efetuado com base na presença de dois ou mais dos sintomas característicos - alucinações, delírios, discurso desorganizado, comportamento catatónico ou sintomas negativos - quando presentes durante, pelo menos, um mês e pela perda da função social durante um período mínimo de 6 meses. Com base nestes critérios, são excluídos do diagnóstico pessoas com distúrbios de humor concomitantes, com psicoses de curta duração ou

com psicoses resultantes de fatores externos, tais como drogas de abuso ou algum tipo de medicação prescrita pelo médico.

A diferença entre as publicações reside na importância que dão a cada sintoma e na duração necessária para o diagnóstico, isto é, a ICD dá menos importância aos sintomas negativos e mais às alucinações e ao comportamento catatônico e os sintomas necessitam de estar presentes durante, pelo menos, um mês, enquanto que na DSM necessita de ser no mínimo 6 meses (8).

Os sintomas da esquizofrenia podem ser positivos ou negativos.

Os sintomas positivos são as alucinações, os delírios, as desordens do pensamento e os comportamentos bizarros. São aqueles que são expressos com significância.

Os sintomas negativos comportam a diminuição da sensibilidade, o discurso fraco em termos de conteúdo e com ideias desconexas e a falta de motivação. São aqueles que refletem estados deficitários do ser humano (8).

A esquizofrenia também pode ser dividida em vários tipos, sendo que a DSM identifica cinco subtipos de esquizofrenia - a paranóide, a desorganizada, a catatônica, a indiferenciada e a residual - enquanto que a ICD identifica seis subtipos - a paranóide, a catatônica, a indiferenciada, a residual, a simples e a hebefrênica (8). As diferenças entre elas são:

- Esquizofrenia paranóide - o diagnóstico é efetuado com base na preocupação da pessoa com delírios e alucinações auditivas e sensitivas, acompanhados por um comportamento desorganizado;
- Esquizofrenia desorganizada ou hebefrênica - o diagnóstico é realizado com base num discurso ou comportamentos desorganizados, com diminuição do afeto ou quando este é indevidamente apropriado;
- Esquizofrenia catatônica - o diagnóstico é realizado com base na presença dos sintomas de irritabilidade, excesso de atividade motora e negativismo extremo;
- Esquizofrenia indiferenciada - a presença dos sintomas de ideias delirantes, alucinações, discurso desconexo, comportamento desorganizado e sintomas negativos durante pelo menos 1 mês, período que pode ser inferior, no caso de o tratamento ter tido resultados categóricos;
- Esquizofrenia residual - o diagnóstico é feito com base na presença de episódios agudos de esquizofrenia durante o passado clínico da pessoa, mas que durante a consulta com o especialista não apresenta qualquer tipo de sintomas positivos (8).

### 1.3. Etiologia

Tal como referido, não está ainda descoberta uma causa que seja efetivamente aceite ou estabelecida para o aparecimento da esquizofrenia (9).

Atualmente pensa-se que a esquizofrenia é uma doença multifatorial e o seu tratamento passa pela conjugação de fármacos que interajam com diferentes sistemas de neurotransmissores.

Através do auxílio de estudos imagiológicos, é possível observar alterações morfológicas cerebrais. Uma das alterações visíveis é o aumento dos ventrículos cerebrais (espaços existentes no centro do cérebro que contém líquido no seu interior e são contínuos com o canal central da coluna vertebral). Isto por si só não identifica a esquizofrenia, visto que o aumento de volume também está presente noutra tipo de patologias, como tumores cerebrais ou na doença de Alzheimer. Sabe-se então, através da prática clínica, que doentes que apresentem sintomas negativos, apresentam um aumento de tamanho destas estruturas anatómicas. Conjugado com o aumento dos ventrículos cerebrais, existe também uma diminuição do lobo temporal e do complexo amígdala-hipocampo do sistema límbico. O primeiro está relacionado com a expressão de emoções e com a relação com a sociedade, enquanto que o segundo está relacionado com a memória a longo prazo, então alterações nestas estruturas patológicas, condicionam a realização destas funções (11).

Além destas alterações, pode ainda estar presente um diminuição do giro temporal superior. Esta diminuição vai aumentar a incidência dos sintomas negativos e de alucinações auditivas, visto esta estrutura cerebral estar associada aos processos auditivos. Outra área afetada é o lobo temporal posterior, que vai causar desorganização concetual, visto que esta área é a que permite a associação dos sons com os respetivos conceitos. O córtex pré-frontal é outra das áreas cerebrais implicadas, que em caso de doença, está reduzida, afetando o discurso, a tomada de decisões e a ação voluntária (11,12).

Observa-se ainda uma diminuição do fluxo e da perfusão sanguínea, além da diminuição do metabolismo da glucose no lobo frontal. Existem também um aumento de volume do corpo estriado, principalmente do caudato esquerdo (uma das estruturas pelo que é constituído), além de um aumento do número dos neurónios estriatais que vai alterar os processos cognitivos e de planeamento e a modulação dos movimentos, em doentes com esquizofrenia (11).

Estudos referem ainda que existe uma diminuição da espessura cortical, da perda de células piramidais, de uma arquitetura celular anormal, da diminuição dos interneurónios GABAérgicos e de uma falha durante a migração celular num estado *postmortem* neste tipo de doentes (11,12).

## 1.4. Terapêutica

Apesar dos avanços científicos no desenvolvimento de fármacos antipsicóticos (também denominados neuroléticos), os mecanismos de ação ainda estão pouco esclarecidos, sabendo-se que nenhum dos medicamentos disponíveis interage apenas com um único recetor no SNC. Cada fármaco tem várias ações farmacológicas, o que vai potenciar o risco de aparecimento de reações adversas associadas.

A descoberta deste tipo de fármacos começou nos anos 40, através de Henri Laborit, um cirurgião francês que administrava em conjunto com outros compostos, a Prometazina, para o tratamento do choque pós-operatório, e verificava que os doentes ficavam mais calmos e relaxados após a sua administração (11).

Depois da II Guerra Mundial, foi descoberta a Clorpromazina (CPZ), um composto com uma estrutura química derivada da Fenotiazina, utilizada como antihelmíntico mas sem atividade antipsicótica (11).

A introdução da Clorpromazina enquanto fármaco oral, foi de enorme impacto no tratamento das psicoses porque aliviava não só os sintomas positivos, como os delírios, as alucinações, as ideias desconexas e os comportamentos desorganizados, em cerca de 70 % dos doentes (11).

Na procura contínua de fármacos desta classe terapêutica, apareceu a Clozapina (CLZ), que apesar dos seus efeitos adversos significantes quando comparados com o seu antecessor, possuía uma melhor ação terapêutica. Posteriormente surgiu a Risperidona (13).

### 1.4.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos fármacos antipsicóticos mais aceite é aquele que envolve a modulação da transmissão dopaminérgica nas vias mesolímbicas-mesocorticais, assim como das vias serotoninérgicas. A sua eficácia provém das interações com os recetores dopaminérgicos, com os recetores de acetilcolina, de histamina, de noradrenalina e de serotonina (14).

Atualmente existem mais de vinte fármacos antipsicóticos diferentes, sendo que as diferenças entre eles são muito subtis, separados entre antipsicóticos típicos e antipsicóticos atípicos. A primeira classe química (antipsicóticos típicos ou primeira geração) engloba as fenotiazinas, os tioxantenos e as butirofenonas enquanto que a segunda classe química (antipsicóticos atípicos ou segunda geração) engloba as dibenzodiazepinas, as tienobenzodiazepinas, as dibenzotiazepinas e os benzisoxazoles (14).

O uso inicial das fenotiazinas e das butirofenonas foi efetivo para o controlo dos sintomas positivos da doença - alucinações, delírios e interferências com o processo normal do

pensamento - mas possuíam falta de eficácia, ou esta era reduzida nos sintomas negativos - a apatia, o isolamento social e a falta de desejo. Além disso, o uso destes antipsicóticos levava frequentemente ao aparecimento de vários efeitos adversos, sendo de destacar os sintomas extrapiramidais, consequência natural da ação destes fármacos nos recetores de dopamina (12).

Devido a esta falta de eficácia e ao aparecimento de efeitos adversos, a contínua pesquisa científica permitiu a descobrimento de novos fármacos para o tratamento da esquizofrenia, como a Clozapina e a Olanzapina. Estes novos antipsicóticos pertencem à segunda geração e denominam-se antipsicóticos atípicos porque possuem propriedades químicas, farmacológicas e clínicas diferentes dos seus antecessores (12).

Apesar das diferenças entre os antipsicóticos de segunda geração, estes possuem três propriedades em comum que os distingue dos antipsicóticos de primeira geração. Uma das propriedades em comum é a baixa incidência de sintomas extrapiramidais ou de movimentos repetitivos involuntários (discinésia), propriedade esta responsável pela falta de adesão terapêutica aos antipsicóticos de primeira geração. Outra propriedade é que não elevam os níveis de prolactina, tal como acontece com os seus antecessores. E por último, são ativos contra os sintomas negativos da esquizofrenia, situação que não acontece com o uso de antipsicóticos de primeira geração (12).

Os antipsicóticos possuem efeitos adversos comuns, como ganho de peso, insónias, obstipação, xerostomia e sedação, entre outros (12).

Os distintos perfis terapêuticos devem-se ao facto das moléculas possuírem diferentes propriedades farmacodinâmicas, isto é, enquanto que os antipsicóticos típicos ligam-se predominantemente aos recetores dopaminérgicos, com efeito antagonista, já os antipsicóticos atípicos ligam-se também aos recetores serotoninérgicos, sendo denominados de antagonistas dopamina-serotonina (12).

#### **1.4.2. Efeitos adversos**

A maioria dos efeitos adversos associados aos antipsicóticos são atribuídos à sua atividade antagonista nos diferentes recetores do SNC.

A sedação, a hipotensão, a disfunção sexual e outros efeitos sobre o sistema nervoso autónomo (SNA) refletem o bloqueio dos recetores adrenérgicos e de histamina (12).

Os efeitos anticolinérgicos ao nível do SNA nos tecidos cardíaco, oftálmico, gastrointestinal e genital resultam do antagonismo nos recetores muscarínicos da acetilcolina, o que pode ser benéfico para o controlo dos efeitos negativos (12,15,16).

No sistema extrapiramidal, no SNC, os efeitos observados diferem no caso de se tratar de antipsicóticos de primeira ou de segunda geração. No caso dos primeiros são observadas distonias agudas - que consiste em contrações prolongadas dos músculos - durante as 24 a 96 horas após a primeira administração ou quando existe um aumento da dose diária. Nos de segunda geração, ocorre a acatisia - que consiste na “incapacidade de sentar”, no seu sentido literal. Ocorre ainda discinésia, com o uso crônico de antipsicóticos de primeira geração, que consiste em movimentos repetitivos involuntários da face, olhos, boca, língua, tronco e extremidades corporais (11, 12, 16).

Ainda é de salientar o denominado síndrome dos neurolépticos maligno que é uma reação ao uso de substâncias relacionadas à dopamina, notadamente antipsicóticos. Provavelmente está relacionada com o bloqueio dos recetores dopaminérgicos nos neurónios dos gânglios da base, sendo por isto também conhecida como síndrome da deficiência aguda de dopamina. Trata-se de uma condição médica extremamente grave e potencialmente fatal (17).

## 1.5. Fármacos Antipsicóticos

No presente relatório serão focados unicamente os antipsicóticos que foram objeto de estudo. Os antipsicóticos selecionados foram a levomepromazina (LVPZ), clozapina (CLZ), clorpromazina (CPZ), haloperidol (HAL), quetiapina (QTP) e a ciamemazina (CMZ) (figura 1).

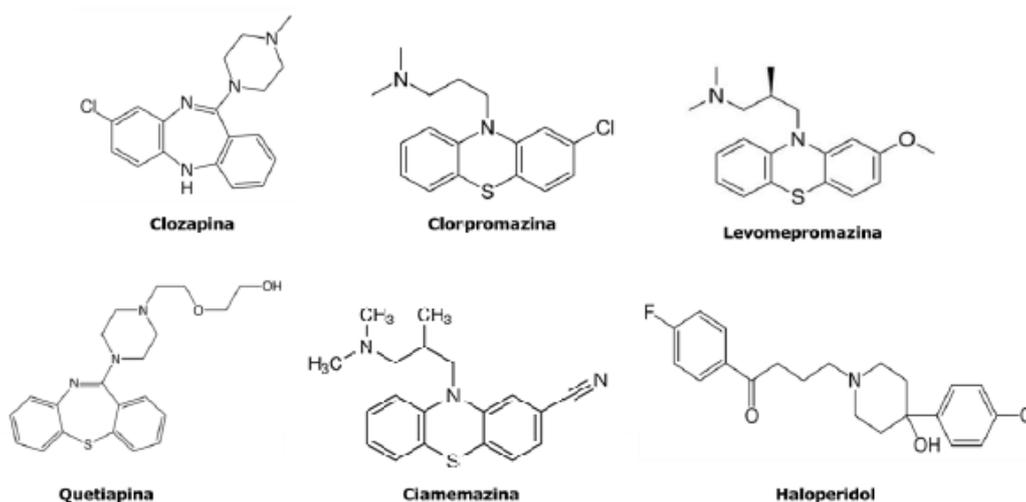


Figura 1. Representação da estrutura química dos fármacos antipsicóticos selecionados para o estudo. Adaptado de T Lemke, et al. (14)

Entre os escolhidos, existem antipsicóticos de primeira e segunda geração. A LVPZ, a CPZ, o HAL e a CMZ são fármacos de primeira geração, enquanto a CLZ e a QTP são de segunda geração.

Em comum entre eles, aponta-se a sua semelhança nas propriedades químicas, como o peso molecular elevado e a basicidade, dados representados na tabela 1 (14).

**Tabela 1. Classificação dos fármacos antipsicóticos em duas gerações principais, segundo o seu aparecimento na prática clínica.**

DCI*	Peso molecular (g/mol)	pK <sub>a</sub> (25°C)
<b>1ª Geração</b>		
LVPZ	328,5	9,2
CPZ	318,9	9,3
HAL	375,9	8,3
CMZ	323,5	8,7
<b>2ª Geração</b>		
CLZ	326,8	9,8
QTP	383,5	6,8

\*DCI: Denominação Comum Internacional

Em geral, os fármacos antipsicóticos são bastante lipofílicos, e devido a esta característica química, ligam-se em grande extensão às membranas e às proteínas plasmáticas conseguindo uma boa distribuição para tecidos irrigados. Como apresentam grande volume de distribuição, podem sofrer acumulação nos tecidos (12).

São metabolizados pelas enzimas hepáticas da família do citocromo P450, apresentando grandes tempos de semivida ( $t_{1/2}$ ) de eliminação, entre 20 e 40 horas - com a exceção da quetiapina que possui  $t_{1/2}$  de eliminação mais curto. Os parâmetros farmacocinéticos dos compostos inseridos no estudo encontram-se sumariados na tabela 2 (12).

**Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos dos fármacos antipsicóticos selecionados para o estudo.**

DCI*	Biodisponibilidade (%)	$t_{1/2}$ (h)	Intervalo terapêutico (ng/mL)
<b>1ª Geração</b>			
LVPZ	50-60	20 (aprox.)	20-150
CPZ	10-30	8-35	30-300
HAL	40-70	12-36	5-15
CMZ	-	10 (aprox.)	-
<b>2ª Geração</b>			
CLZ	12-81	11-105	200-600
QTP	9±4	6-88	25-500

\*DCI: Denominação Comum Internacional

## **1.6. Tratamento em caso de intoxicação ou sobredosagem**

A intoxicação aguda com antipsicóticos, em termos de sintomatologia, pode ser moderada ou severa (raramente acontece este último caso).

Os sintomas de uma intoxicação moderada são sedação, hipotensão e miose, e em caso de ser severa, aparecem delírios ou agitação que pode progredir para um atraso motor, crises epiléticas, arritmias cardíacas, dificuldades respiratórias e coma (11,12).

Como medidas de suporte, aconselha-se a lavagem gástrica ou o carvão ativado, bem como tratamento sintomático.

## **2. Técnicas analíticas e de preparação de amostra**

### **2.1. Técnicas de Preparação da Amostra**

Para uma extração e concentração dos compostos de interesse a partir de uma determinada matriz é necessário um processamento pré-analítico da amostra para se proceder à análise cromatográfica (18).

Este processo pré-analítico é fundamental, representando uma grande parte do tempo despendido no laboratório, visto que melhora a sensibilidade da metodologia utilizada ao minimizar as incompatibilidades que possam existir entre a nossa amostra e o sistema cromatográfico utilizado ou de maximizar as substâncias que possam estar em concentrações vestigiais (19,20).

Nos últimos anos houve uma enorme evolução no desenvolvimento de técnicas extrativas como a microextração em fase sólida (SPME), a microextração em seringa empacotada (MEPS), a extração dinâmica de fase sólida (SPDE), a microextração em polímero monolítico (PMME) ou a microextração em gota suspensa (SDME), entre outras. No entanto, as mais utilizadas continuam a ser a extração líquido-líquido (LLE) e a extração em fase sólida (SPE) (18).

Esta última foi a técnica utilizada para a realização do presente trabalho, passando a expô-la de forma resumida de modo a facilitar a compreensão deste.

#### **2.1.1. Extração em fase sólida**

A extração em fase sólida (SPE) é uma técnica rápida e seletiva de preparação de amostras. A versatilidade da SPE permite o seu uso para fins diversos, tais como, a remoção de compostos

interferentes utilizando solventes apropriados de lavagem (purificação); pré-concentração da amostra; o fracionamento da amostra para a análise de diferentes compostos com características físico químicas diferentes; armazenamento de analitos que são instáveis em meio líquido ou com volatilidade relativamente elevada (21).

O princípio da SPE é semelhante ao da extração líquido-líquido (LLE), envolvendo uma separação de solutos entre duas fases. No entanto, em vez de duas fases líquidas imiscíveis, como na LLE, a SPE envolve a separação entre um líquido (amostra ou solvente com analitos) e uma fase sólida (adsorvente). A SPE é constituída por cinco etapas (21,22,23):

- Acondicionamento - Esta etapa facilita a ativação dos grupos funcionais do adsorvente pela passagem de um solvente apropriado e normaliza o ambiente da coluna para a amostra. O adsorvente deve ser precedentemente acondicionado, uma vez, que este material quando seco está orientado de forma aleatória para a superfície. A amplitude do acondicionamento resulta da polaridade do solvente requerido com o grupo orgânico ligado. De facto, quando o adsorvente está completamente exposto pode ocorrer uma maior interação entre o soluto e a fase orgânica.

- Adição da amostra - Consiste na difusão da amostra através do adsorvente por gravidade ou aspiração por vácuo. Este processo permite a ligação dos compostos aos grupos funcionais do adsorvente (etapa de retenção ou adsorção). Nesta etapa, podem ainda ficar retidos alguns interferentes.

- Lavagem - Baseia-se na remoção de compostos interferentes retidos com um solvente que não remove os analitos em estudo. Consiste numa série de aplicações de solventes, geralmente aumentando a ordem de polaridade ou de intensidade de eluição.

- Secagem - Remoção (por vácuo ou ar) de componentes que possam contaminar o extrato e na preparação do adsorvente para mudar a utilização de solventes orgânicos que são imiscíveis com os solventes de lavagem. A água retida nos poros mais pequenos da coluna e a adsorvida na superfície da sílica pode afetar eventualmente a recuperação dos analitos, pelo que deve ter-se especial atenção na escolha do solvente de eluição para a etapa posterior.

- Eluição - É traduzida pela quebra dos mecanismos de ligações funcionais e libertação seletiva dos compostos para coleta e análise. Os diferentes mecanismos de retenção ou de eluição são devido a forças intermoleculares entre o analito, os sítios ativos na superfície do adsorvente e a fase líquida ou matriz.

A escolha do solvente de eluição deve ser efetuada tendo em conta a solubilidade dos analitos e deve ser também harmonizável com o método cromatográfico de análise.

Estes passos podem ser resumidos na seguinte figura (figura 2) (24).

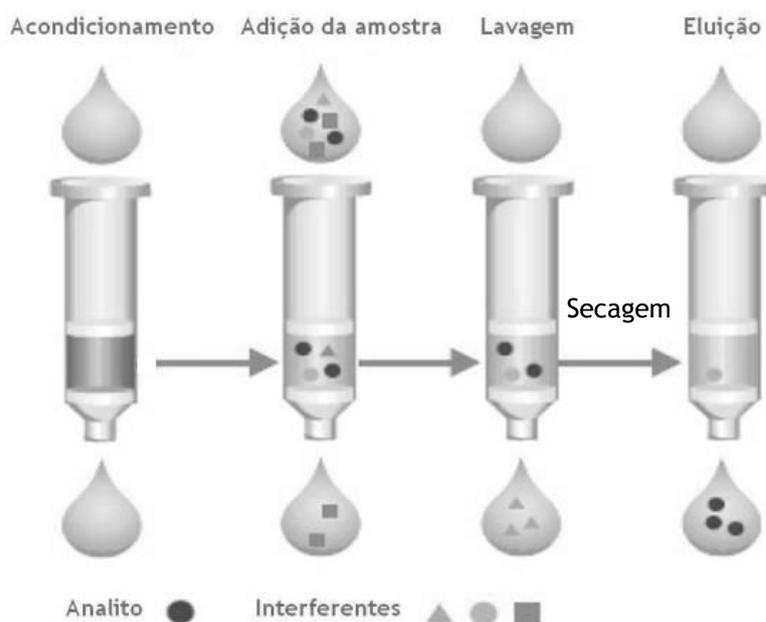


Figura 2. Representação esquemática das etapas da extração em fase sólida (SPE). Adaptado de L Humbert. (2010)

Para o desempenho ideal, cada passo da SPE deve promover retenção total ou eluição completa dos compostos-alvo, ou secundariamente, fornecer a limpeza da amostra. O sucesso desses processos é dependente de aspectos químicos e físicos da extração (23).

A extração em fase sólida é um processo alcançado pela interação de três componentes: o adsorvente, o analito e o solvente. O analito deve ser retido com mais força para o adsorvente que para a matriz. A seleção do adsorvente depende das características do analito, da matriz e do método analítico, mas também depende das impurezas que devem ser separadas do analito (23).

A separação do analito dos interferentes na técnica de SPE pode ser realizada pelas três seguintes formas (21):

- Extração seletiva: na camada de adsorvente durante o processo de enriquecimento, os componentes selecionados são mantidos e as impurezas não são retidas na camada;
- Lavagem seletiva: o composto de interesse e as impurezas são retidos na camada de adsorvente quando a amostra passa. As impurezas são lavadas através de soluções de lavagem que são suficientemente fortes para removê-las, mas fracas para não remover os analitos de interesse;

- Eluição seletiva: os analitos de interesse são eluídos num solvente.

A seleção de um adsorvente apropriado na extração depende da compreensão do mecanismo de interação entre o adsorvente e o analito de interesse, isto é, depende do conhecimento das propriedades hidrofóbicas, polares e interações iónicas do soluto e o adsorvente. Os mecanismos de retenção mais comuns em SPE são baseados em forças de Van der Waals (interações não-polares), ligações de hidrogénio, forças dipolo-dipolo (interações polares) e interações catião-anião (interações iónicas).

Cada adsorvente oferece uma combinação única dessas propriedades que podem ser aplicadas a uma ampla variedade de extrações.

Existem quatro tipos de mecanismos extrativos. A designar: fase reversa, fase normal, troca iónica e exclusão molecular. Existem também métodos que combinam as fases estacionárias de fase reversa e de troca iónica, denominando este tipo de SPE modo misto. De facto, foi este o mecanismo selecionado para a realização deste trabalho, pelo que se descreve de seguida.

Compostos aniónicos (carga negativa) podem ser isolados num grupo amina quaternário, que estejam ligados à superfície da sílica. Compostos catiónicos (carga positiva) são isolados utilizando a sílica com grupos de ácido sulfónico alifático ligados na sua superfície. O principal mecanismo de retenção do composto é baseado principalmente na atração eletrostática do grupo funcional do analito para o grupo que está ligado à superfície da sílica. Os solventes de eluição são soluções básicas, ácidas ou tampões de força iónica elevada (23,25).

A SPE comparativamente à LLE necessita de menos tempo para a preparação da amostra (menos etapas) e pode ser completamente automatizada, requerendo menores quantidades de amostra e menor quantidade de solventes permitindo uma maior seletividade. Isto sucede, uma vez, que as colunas possibilitam um volume reduzido e por conseguinte a eluição num menor volume de solvente que pode ser evaporado mais rapidamente. O uso de um pequeno volume de solvente é muito importante hoje em dia, uma vez que acarreta muitos mais custos dispor de maiores quantidades de solventes. O desenho da coluna permite também que quase todos os tipos de adsorventes independentemente da sua estrutura morfológica ou química possam ser embalados de forma simples (23).

### **2.1.2. Espectrometria de Massa em Tandem**

Para a determinação dos fármacos antipsicóticos são utilizados diferentes instrumentos analíticos, desde a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) a cromatografia gasosa (GC), sendo este último o sistema cromatográfico utilizado no presente trabalho. Acoplados a esta instrumentação utilizam-se diferentes sistemas de deteção, como a espectrofotometria ultravioleta-visível (UV-Vis), detetores de *diode array* (DAD), detetores de fluorescência (FLD),

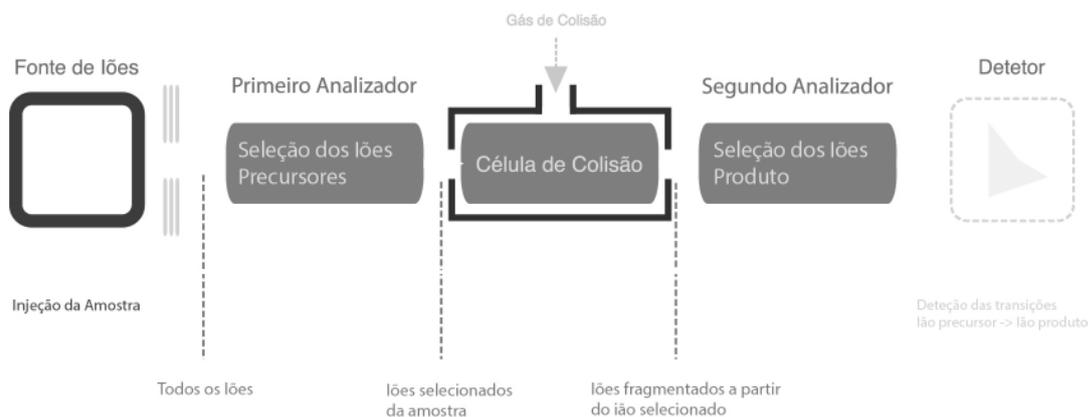
detetores de espectrometria de massa (MS) a espectrometria de massa em tandem (MS/MS), entre outros. Precisamente este último foi o detetor utilizado na realização deste estudo. Este detetor permite aumentar consideravelmente a seletividade das análises efetuadas, sendo por isso utilizado para a confirmação da identidade dos compostos (26).

Esta técnica utiliza dois estágios de análise de massa, sendo que no primeiro ocorre uma seleção de iões precursores, denominado também como primeiro quadrupolo, que posteriormente são focados na célula de colisão, segundo quadrupolo, sendo por fim fragmentados em produtos iónicos, ou iões filhos, que são determinados no terceiro quadrupolo (segundo estágio de análise de massa). Esta técnica permite, então, estabelecer uma relação entre o ião precursor, ou ião pai, e os iões obtidos a partir da fragmentação, ou iões filhos (27).

Entre os iões filhos obtidos, é selecionado um para ser o ião quantificador e um outro (ou mais que um se for necessário) para ser o ião qualificador. A função do ião quantificador é permitir a quantificação do composto mediante a construção de curvas de calibração. Os vários iões qualificadores permitem, para além do ião quantificador, confirmar a identidade do composto, sendo que a área é o sinal obtido a partir do detetor função da abundância dos iões para cada uma das relações massa/carga ( $m/z$ ) (27,28,29).

O registo de todas as cargas detetadas durante o varrimento constitui o espectro de massa e este pode ser programado para a aquisição de dados conforme os modos de operação: modo SCAN (ou varrimento contínuo), modo SIM (Monitorização Seletiva de Iões) e modo MRM (Monitorização de Múltiplas Reações). Em modo SCAN, o espectrómetro de massa é programado de forma a analisar todas as massas do seu espectro de operação ou dentro de uma faixa determinada  $m/z$ . Em modo SIM, após a ionização ocorre a separação de somente um ião específico o que aumenta a sensibilidade. No MRM, o espectrómetro é programado de forma a que dois ou mais iões sejam separados (SIM) e fragmentados novamente (MS/MS). Através deste modo é possível analisar multanalitos dentro de uma mesma análise, já que permite a identificação e separação de cada transição monitorizada, apresentando como principal vantagem uma maior seletividade (30).

Na figura 3, é possível observar o modo de funcionamento de um sistema de detetor de massa em tandem esquematicamente (27).



**Figura 3. Representação do modo de funcionamento da espectrometria de massa em tandem (Adaptado).**

A principal relevância de um sistema MS em tandem está na possibilidade de monitorizar mais do que um fragmento originado pelo ião precursor. Na presença de misturas complexas, os iões produtos fornecem informações inequívocas da presença de um determinado composto, tornando-se assim maior a confirmação analítica (31).

Contudo, é necessário garantir que o tipo de coluna, a temperatura a que estão os diferentes componentes (especialmente do forno), a pressão do gás de arraste, o modo de injeção e a energia de colisão aplicada para a deteção dos compostos estejam estritamente controlados de modo a assegurar que se obtenham resultados satisfatórios, visto poderem influenciar o processo analítico da GC-MS/MS (22).

Para uma melhor perceção acerca das técnicas de doseamento de antipsicóticos em amostras de água foi efetuada uma revisão bibliográfica relativamente às técnicas analíticas e aos procedimentos de extração utilizados para a determinação dos antipsicóticos objeto de estudo. A pesquisa foi efetuada na base de dados pública “*Pubmed*”, limitada a artigos científicos publicados entre os anos de 2001 e 2014. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “*antipsychotics and GC*”, “*determination of antipsychotics and waste water*”; “*antipsychotics and extraction*”; “*antipsychotics and HPLC*” e “*antipsychotics and LC*”, contudo verificou-se que até a data não existem publicações relativas ao doseamento deste grupo farmacológico em águas.

### 2.1.3. Derivatização

A derivatização consiste em modificar as funcionalidades de 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 (32).

A derivatização irá modificar produtos altamente polares para que possam ser eluídos a temperaturas razoáveis sem decomposição térmica ou rearranjo molecular (32).

De modo a que isto aconteça é necessário substituir os grupos funcionais com hidrogénios ativos como -SH, -OH, -NH ou -COOH - presentes nas moléculas para prevenir a tendência destes em formar ligações de hidrogénio intermoleculares, que iriam afetar a volatilidade dos compostos, a tendência em interagir com os grupos funcionais presentes na coluna e com a estabilidade térmica. Esta substituição é efetuada utilizando reações de derivatização como a sililação, a alquilação, a acilação e a condensação (32,33).

O processo de derivatização reduz a adsorção do analito no sistema cromatográfico, aumenta a resposta no detetor e promove a separação dos picos simetricamente. Aumentando o sinal da interação entre o analito e o detetor, melhora-se a detetabilidade, que pode ser alcançada através do aumento do volume do composto ou introduzindo no analito, átomos ou grupos funcionais que interajam fortemente com o detetor e melhorem o sinal de identificação (34). Os critérios que um reagente de derivatização adequado para análise por GC deve possuir são: produzir mais de 95 % do produto derivatizado, não deve causar rearranjos ou alterações estruturais durante a reação, 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 (33).

Em resumo, através de reações de derivatização pode-se conseguir:

- Melhorar a resolução e redução de cadeia de compostos polares que possam conter grupos -OH, -COOH, =NH, -NH<sub>2</sub>, -SH;
- Analisar compostos relativamente não voláteis;
- Reduzir a volatilidade de compostos antes da análise por GC;
- Melhorar a eficiência analítica e aumento da detetabilidade;
- Estabilizar os compostos para análise por GC (34).

### 3. Justificação do tema e objetivos

Segundo dados publicados pelo Infarmed na revisão efetuada sobre “Psicofármacos, Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)”, houve um aumento significativo no consumo de psicofármacos no período considerado, sendo de destacar o aumento de 171 % no consumo de antipsicóticos (5).

Este aumento pode dever-se a diversos fatores, entre eles uma maior facilidade de entrada dos medicamentos no mercado, a uma utilização mais prolongada destes por parte dos utentes, à aprovação de novas indicações terapêuticas na comunidade médica, à diminuição do custo médio desta classe farmacológica e ao aumento da utilização *off-label* (5).

Em Portugal, de acordo com um estudo epidemiológico nacional sobre saúde mental, denominado “Prevalência, fatores de risco, carga social e económica e utilização de serviços” (34), a prevalência de doenças mentais é a maior a nível europeu, sendo que um em cada cinco portugueses sofreu de doenças mentais e aproximadamente metade da população já teve uma doença mental durante a vida.

Apesar da falta de estudos incididos na população portuguesa com diagnóstico de esquizofrenia, 80% desta população possui esta patologia há mais de cinco anos e em grande parte dos casos é acompanhada de outras morbilidades, seja de natureza psiquiátrica ou somática, sendo de destacar a depressão, a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia ou a diabetes *mellitus* como as patologias mais prevalentes. Devido a este fator, existe uma polimedicação nestes doentes, o que aumenta o risco de aparecimento de efeitos adversos conjugados às interações medicamentosas. Além destes, grande parte dos doentes esquizofrénicos apresenta efeitos adversos relacionados com a terapia utilizada, como efeitos extrapiramidais e discinésia, efeitos anticolinérgicos, como por exemplo a xerostomia, ou o ganho de peso. Existe ainda um agravamento da patologia porque este tipo de doente tende a abusar no consumo de outras substâncias como álcool, drogas de abuso e tabaco (34).

Publicações anteriores referem que antidepressivos, uma outra classe farmacológica para doenças mentais, têm sido encontrados como contaminantes em sistemas aquáticos, tais como esgotos em estações de tratamento de águas residuais, em águas superficiais e até mesmo em água potável, com impacto a nível ambiental. Com base no consumo crescente de estas ambas as classes farmacológicas é de todo o interesse a determinação de antipsicóticos nestas mesmas matrizes (35).

Para o processamento de amostras biológicas, tais como sangue total, plasma, soro ou urina, existem vários métodos descritos na bibliografia. Contudo, para amostras como águas residuais, pouco ou nada ainda foi estudado para a determinação de antipsicóticos.

Tendo em conta o anteriormente descrito, o objetivo do presente trabalho prende-se com a deteção e quantificação de 6 fármacos antipsicóticos - levomepromazina, clozapina, clorpromazina, haloperidol, quetiapina e ciamemazina - em águas residuais, designadamente efluentes hospitalares, utilizando a extração em fase sólida e a cromatografia gasosa acoplada a um sistema de deteção de espectrometria de massa em tandem.

## 4. Métodos e materiais

### 4.1. Padrões e reagentes

- Água desionizada Milli-Q;
- Metanol LiChrosolv® (HPLC *grade*), VWR International (Portugal);
- Hidróxido de amónio 24,5% (NH<sub>4</sub>OH) (pro-analysis), J.T. Baker (Holanda);
- Acetato de etilo (*analytical grade*), VWR International (Portugal);
- N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida (MSTFA), Macherey-Nagel (José Manuel Gomes dos Santos, Portugal);
- Trimetilclorosilano (TMCS), Macherey-Nagel (José Manuel Gomes dos Santos, Portugal);
- Ácido Clorídrico 37% pro analysis, Carlo Erba (Itália);

Os padrões analíticos de haloperidol, clozapina, clorpromazina, foram adquiridos à LGC Promochem (Espanha) em solução metanólica com a concentração de 1 mg/mL. A promazina (padrão interno, IS do inglês internal standard), a levomepromazina e a ciamemazina foram adquiridas à Sigma-Aldrich (Portugal). A quetiapina foi gentilmente oferecida pela AstraZeneca PLC (Reino Unido). A análise de amostras de águas requer um passo de extração antes de análise cromatográfica, para o isolamento dos compostos da matriz aquosa. Por esse motivo, é frequentemente usado um IS, um composto de concentração conhecida que é adicionado antes do passo de extração. O IS escolhido deve reunir um conjunto de requisitos, nomeadamente, deve ter um comportamento semelhante aos compostos em análise contudo não pode, nem deve, estar presente na matriz aquosa. O IS acompanha todo o processo, e dado que o seu comportamento é similar aos compostos permite acompanhar e verificar a integridade dos mesmos durante toda a análise. Como referido, foi selecionado como IS a promazina por reunir todas estas características e se tratar de um antipsicótico não comercializado em Portugal.

### 4.2. Preparação de soluções

#### Soluções padrão

Dependendo do analito foram preparadas soluções individuais a 1 mg/mL em metanol. As soluções padrão de trabalho foram preparadas por diluições com metanol a partir das soluções *stock* existentes, já referidas.

Partindo da concentração de um 1 mg/mL, foram preparadas soluções padrão, com a mistura de todos os analitos, a concentrações de 10 µg/mL, 1 µg/mL e 0,1 µg/mL, exceto para o haloperidol que as concentrações foram de 2 µg/mL, 0,2 µg/mL e 0,02 µg/mL.

Para o IS foi preparada uma solução de trabalho à concentração de 10 µg/mL.

Todas as soluções foram armazenadas a 4 °C ao abrigo da luz.

#### **Outras soluções.**

Reagente de derivatização - Foram misturados os reagentes de forma a se obter uma concentração de 5% de TMCS em MSTFA. A solução foi protegida da luz e armazenada a 4 °C. Este reagente é o mais volátil das acetamidas trimetilsiladas e a escolha prendeu-se com o facto de ser um dos reagentes mais utilizados para compostos com características idênticas aos compostos em estudo.

Solução de ácido clorídrico 0,1M em água - Para preparar um volume final de 25 mL foram medidos 0,209 mL de ácido clorídrico a 37 % para um balão volumétrico de 25 mL, sendo posteriormente o volume aferido com água Milli-Q. A solução foi homogeneizada e armazenada a 4 °C.

Solução de ácido clorídrico 0,1M em metanol - Para preparar um volume final de 25 mL foram medidos 0,209 mL de ácido clorídrico a 37 % para um balão volumétrico de 25 mL, sendo posteriormente o volume aferido com metanol. A solução foi homogeneizada e armazenada a 4 °C.

Solução de amónia a 5 % em metanol - Para um volume final de 50 mL foram medidos 2,5 mL de hidróxido de amónia para um balão volumétrico de 50 mL, sendo posteriormente o volume aferido com metanol. A solução foi homogeneizada e armazenada a 4 °C.

### **4.3. Instrumentação**

- Sistema de purificação de água Mili-Q Advantage A10®, Interface (Portugal);
- Balança analítica modelo CP225, Sartorius S.A. (Portugal);
- Vortex mixer 230V, Labnet International (VWR International, Portugal);
- Câmara de refrigeração (a 4 °C), Dagard Ibérica (Portugal);
- Placa de agitação magnética ASINCRO, J.P. Selecta (ILC, Porto, Portugal);
- Centrifuga Heraeus Multifuge IS-R, Thermo Scientific (Alemanha);
- Bloco de aquecimento “Tembloc” da J. P. Selecta (Reagente 5, Portugal);
- Agitador rotativo - modelo Movil-Rod da J.P. Selecta (ILC, Portugal);
- Micropipetas automáticas Gilson, volumes máximos 20, 200 e 1000 µL (VWR International, Portugal);
- Bomba de vácuo da GAST - modelo DOA-P505-BN (Waters, Portugal);
- Sistema de extração da Waters - WAT200683 (Waters, Portugal);
- Colunas de extração Strata™-X-C de 200mg/3mL da Tecnocroma (Portugal).

### 4.3.1. Outro material

Material de vidro diverso: Balões volumétricos de diferentes capacidades, copos de precipitação, provetas, pipetas de Pasteur, entre outros;

Vials para GC com *insert* de 250  $\mu$ L (Soquimica, Portugal);

Tubos falcon de 50 mL de polipropileno com tampa estanque da VWR (Portugal).

### 4.4. Amostra

As amostras utilizadas no trabalho realizado foram águas residuais provenientes de um Hospital da cidade do Porto. A colheita das amostras de água foi realizada em duplicado, em dois pontos de amostragem distintos: no efluente dos serviços de internamento e no efluente final da estação de tratamento de águas residuais do hospital. As amostras foram depois transportadas em recipientes contendo acumuladores de frio até ao laboratório. Seguidamente, as amostras foram filtradas sob vácuo através de um filtro de fibra de vidro de 1,0  $\mu$ m e depois através de um filtro de ésteres de celulose mista de 0,45  $\mu$ m. Por último, as amostras eram armazenadas a 4°C até à sua análise.

### 4.5. Sistema e condições cromatográficas

Para a realização do trabalho, foi utilizado um sistema de cromatografia gasosa HP7890A (Agilent Technologies, Soquimica, Portugal), equipado com um detetor de espectrometria de massa triplo quadrupolo modelo 7000B (Agilent Technologies, Soquimica, Portugal). O sistema encontra-se acoplado a um injetor automático modelo MPS2 *autosampler* da Gerstel (Mülheim an der Ruhr, Alemanha). Foi utilizada uma coluna capilar de sílica fundida (30m x 0.25-mm I.D., 0.25- $\mu$ m) com 5% de fenilmetilsiloxano da J & W Scientific (Soquimica, Portugal).

Com o intuito de obter uma eficiência separativa adequada desenvolveu-se um programa de temperaturas da coluna: a temperatura inicial do forno foi de 120 °C durante 2 minutos, seguindo-se um gradiente de 20 °C/min até aos 300 °C. A temperatura final foi mantida constante durante nove minutos. O tempo total de corrida cromatográfica foi de 25 minutos. A temperatura do injetor e do detetor foram de 250 °C e 280 °C, respetivamente. A temperatura da fonte foi 230 °C. O volume de injeção foi de 2  $\mu$ L em modo *splitless*. Neste modo não existe divisão da amostra, sendo injetada na sua totalidade o que permite uma melhor análise para concentrações vestigiais (22).

Utilizou-se hélio como gás de arraste, a um fluxo constante de 0,8 mL/min.

Ao nível do espectrômetro de massa, o fluxo estabelecido, na célula de colisão, para o hélio de 1,5 mL/min e para o azoto de 2,5 mL/min. A corrente de trabalho era 35µA e a energia era -70 eV.

Os dados foram obtidos no modo MRM 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 (Tabela 3).

**Tabela 3. Parâmetros do método desenvolvido (GC-MS/MS). Os iões quantitativos encontram-se sublinhados**

Tempo do segmento (min)	Composto	Tempo de retenção (min)	lão precursor (m/z)	lão produto (m/z)	Energia de colisão (eV)	Dwell time (ms)
9,00	Promazina	10,56	<u>179,2</u>	<u>179,2</u>	5	50,0
			<u>271,8</u>	<u>257,1</u>	20	19,1
11,00	Clorpromazina	11,28	271,8	237,2		20
			242,0	227,1	15,0	
	Levomepromazina	11,37	<u>242,0</u>	<u>210,2</u>	20	20,4
			323,7	277,2		30,8
12,80	Ciamemazina	11,71	<u>323,7</u>	<u>100,3</u>	20	20,4
			255,6	239,0		19,9
	Clozapina	13,29	<u>255,6</u>	<u>192,1</u>	20	30,6
12,80	Haloperidol	13,85	<u>296,6</u>	<u>296,3</u>	10	10,0
			296,6	103,2		50,1
16,00	Quetiapina	16,96	320,7	210,2	30	79,1
			<u>208,8</u>	<u>139,0</u>		79,1

#### 4.6. Procedimento de extração

A SPE foi abordada no ponto 2.1.1, pelo que apenas será descrito o procedimento específico otimizado.

Para executar a técnica foram utilizadas, como referido anteriormente, colunas de modo misto, Strata™-X-C de 200mg/3mL.

Adicionaram-se 25 µL de IS à concentração de 10 µg/mL a 50 mL de amostra branca (água da torneira). Esta mistura homogeneizou-se por movimentos de inversão/rotação durante 15 minutos. O sobrenadante foi adicionado à coluna de extração previamente acondicionada com 2 mL de metanol e 2 mL de água desionizada.

Após a passagem da amostra, a coluna foi lavada com 2 mL de ácido clorídrico 0,1 M em água e 2 mL de ácido clorídrico 0,1 M em metanol, posteriormente efetuou-se a sua secagem durante

quinze minutos sob vácuo total. Procedeu-se à recolha dos analitos com 2 mL de amónia 5% em metanol.

Os extratos obtidos foram evaporados à secura sob uma corrente de azoto e adicionaram-se 65 µL de reagente de derivatização (MSTFA com 5% TMCS). Este processo foi realizado a 85 °C durante 45 minutos e por último uma alíquota de 2 µL foi injetada no sistema cromatográfico.

## 5. Resultados e discussão

### 5.1. Identificação dos compostos em análise

O primeiro passo no desenvolvimento do método analítico prende-se com a identificação qualitativa dos compostos.

Após a definição dos parâmetros cromatográficos a utilizar, tais como o fluxo do gás de arraste e o programa de temperaturas, os padrões analíticos foram injetados no sistema cromatográfico em modo de varrimento contínuo (modo *scan*) de forma a detetar e identificar os iões característicos de cada molécula. Para esta análise qualitativa, foi usado o detetor de massa em modo de varrimento contínuo num intervalo de 50 a 500 m/z de modo a definir os iões mais característicos para cada composto. Posteriormente, por comparação dos espectros de massa obtidos em modo *scan* com os existentes na biblioteca de espectros para os antipsicóticos em estudo, procedeu-se à identificação dos analitos no cromatograma com definição dos respetivos tempos de retenção. Cada composto, foi analisado individualmente à concentração de 100 µg/mL, exceto a clozapina cuja concentração utilizada foi de 1mg/mL.

Com base no espectro de massa obtido para cada composto e tendo em conta a abundância relativa de cada ião, foi escolhido para cada analito um ião precursor, como se pode observar nos exemplos dos espetros de massa presentes nas figuras 4 e 5.

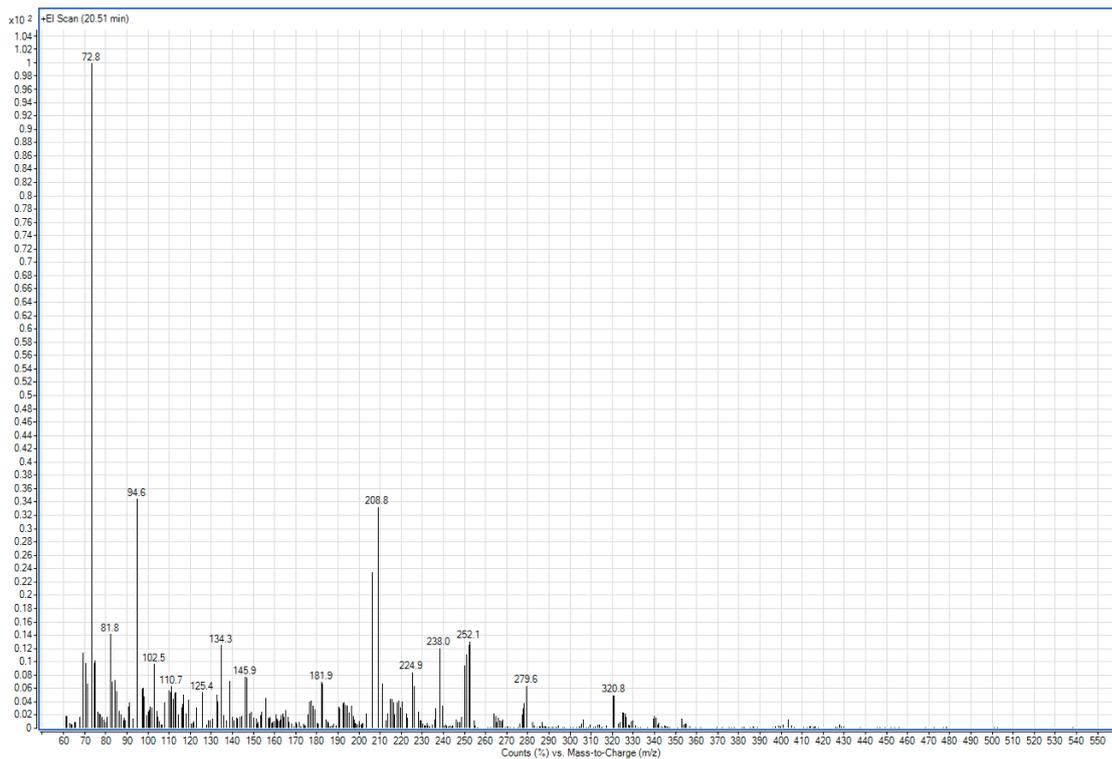


Figura 4. Espectro de massa em scan da quetiapina à concentração de 100 µg/mL.

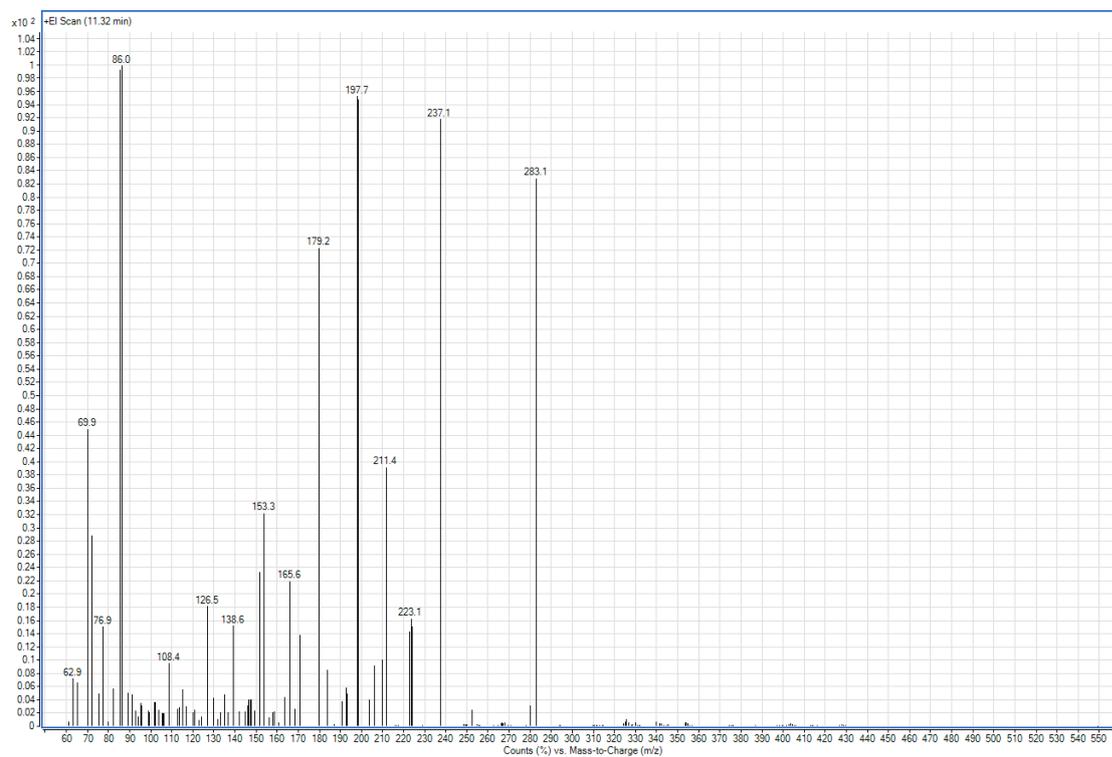


Figura 5. Espectro de massa em scan da promazina à concentração de 100 µg/mL.

Com base no espectro de massa obtido para cada composto e tendo em conta a abundância relativa de cada ião, foi escolhido para cada analito um ião precursor, efetuando-se em seguida a sua fragmentação, em modo *product ion* (PI), sob diferentes energias de colisão (5; 10; 15 e 20 eV).

A fragmentação dos iões precursores sob as várias energias de colisão originou espectros de massas (em modo PI) com diferentes iões filho ou produto e abundâncias relativas dos mesmos, sendo que se selecionou para cada analito as transições que melhor representam os seguintes critérios:

- Bom sinal cromatográfico;
- Poucos interferentes no cromatograma;
- Ausência de contribuições cruzadas com os outros analitos do estudo.

As figuras 6 e 7 mostram exemplos de espectros obtidos após a análise em modo PI.

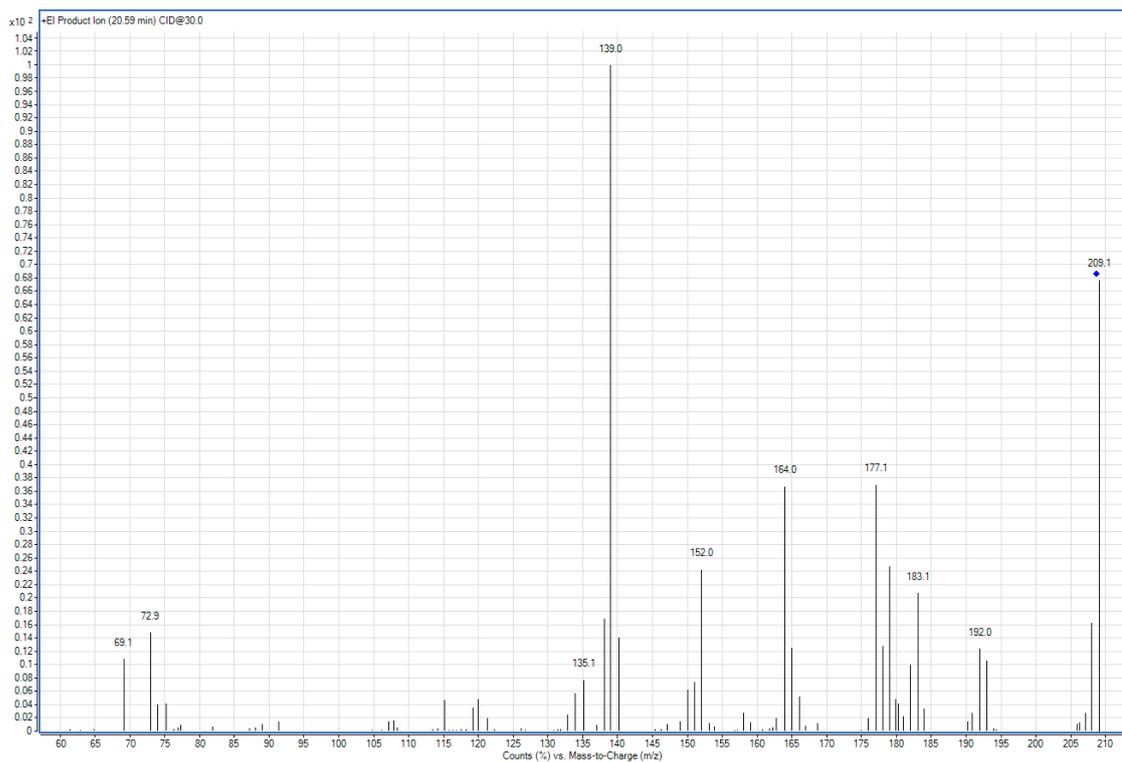
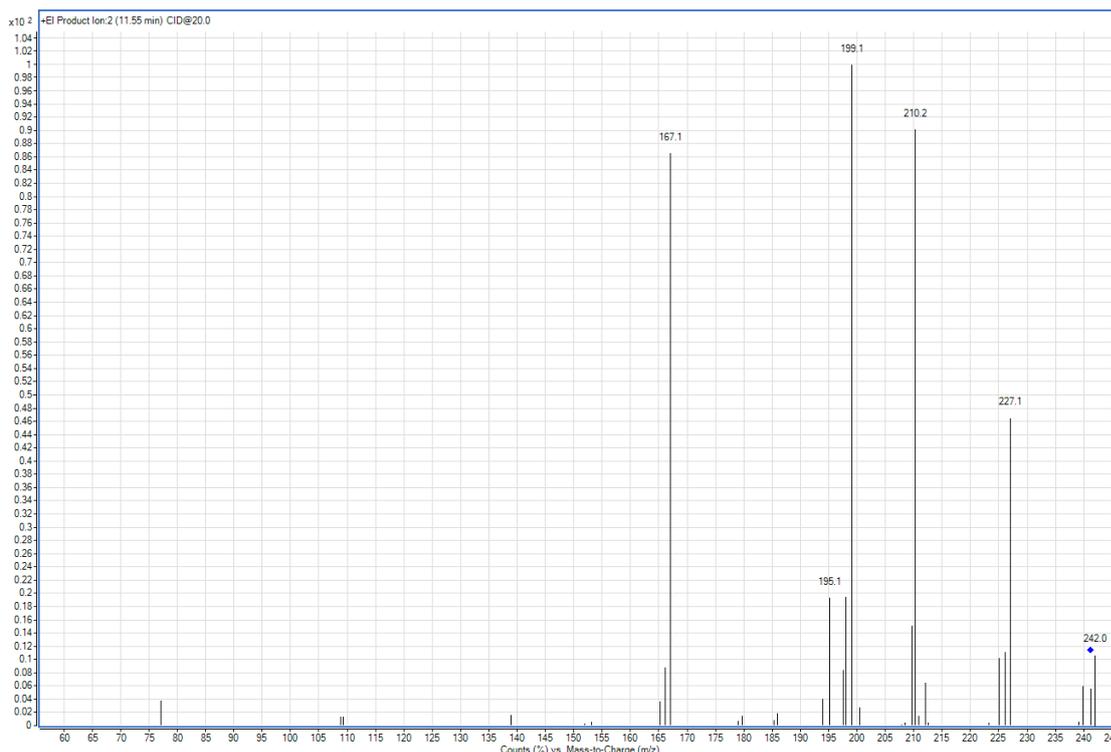


Figura 6. *Product Ion* do ião 208,8 para a quetiapina à concentração de 100 µg/mL.



**Figura 7. Product Ion do ião 242,0 para a levomepromazina à concentração de 100 µg/mL.**

Utilizando o modo MRM, foi observado um aumento da seletividade e sensibilidade do método, permitindo uma identificação inequívoca já que foram identificados os iões precursores e os iões produto que melhor caracterizam o composto, uma vez que um ou mais iões precursores são selecionados no primeiro analisador de massa para ser fragmentado através do segundo quadrupolo e posteriormente para cada um destes iões precursores os iões produtos são escolhidos e irão para o próximo estágio de detecção. As transições foram estabelecidas com base nos iões que possuíam mais intensidade e razão  $m/z$ , bem como a ausência de interferentes e de reações cruzadas com os restantes analitos.

Após a seleção das transições mais adequadas para cada um dos compostos em estudo, foram definidos os segmentos de análise a utilizar em modo de operação MRM, visto que o estabelecimento de segmento ajuda ao aumento da precisão do instrumento durante a análise das amostras.

Assegurada a especificidade de cada transição seguiu-se a otimização de alguns parâmetros do método em MRM com o fim de aumentar a sensibilidade do mesmo. O *dwell time* corresponde ao tempo de aquisição que o equipamento despense para procurar cada massa selecionada. A otimização deste parâmetro foi conseguida com recurso ao software *Agilent Mass Hunter Dynamic MRM assistant*. Na tabela 4 encontra-se resumido o método em MRM criado e utilizado no decorrer deste estudo e na figura 8 apresenta-se o cromatograma obtido por análise de uma

amostra fortificada com os compostos de estudo a 10 ng/mL (exceto para o haloperidol que foi a concentração de 2 ng/mL ) e padrão interno a 5 ng/mL, utilizando o método cromatográfico anteriormente descrito.

Tabela 4. Transições monitorizadas em modo MRM (a transição utilizada para quantificação encontra-se sublinhada)

Tempo do segmento (min)	Composto	Tempo de retenção (min)	Transições	Energia de colisão (eV)	Dwell time (ms)
9,00	Promazina	10,56	<u>179,2</u> < <u>179,2</u>	5	50,0
	Clorpromazina	11,28	<u>271,8</u> < <u>257,1</u>	20	19,1
271,8 < 237,2			10,3		
11,00	Levomepromazina	11,37	242,0 < 227,1	20	15,0
			<u>242,0</u> < <u>210,2</u>		20,4
12,80	Ciamemazina	11,71	323,7 < 277,2	20	30,8
			<u>323,7</u> < <u>100,3</u>		20,4
	Clozapina	13,29	255,6 < 239,0	20	19,9
			<u>255,6</u> < <u>192,1</u>		30,6
Haloperidol	13,85	<u>296,6</u> < <u>296,3</u>	10	10,0	
		296,6 < 103,2		50,1	
16,00	Quetiapina	16,96	320,7 < 210,2	30	79,1
			<u>208,8</u> < <u>139,0</u>		79,1

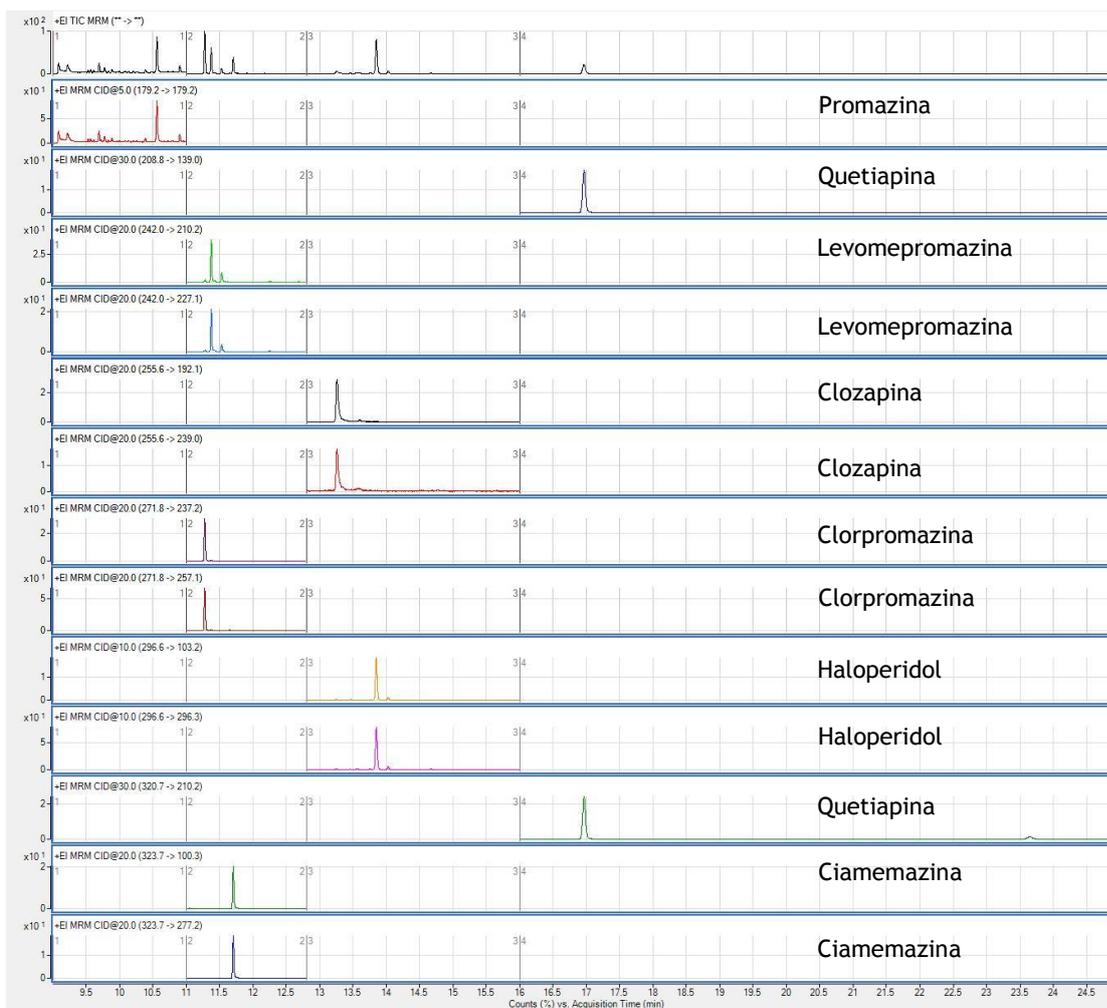


Figura 8. Cromatograma dos compostos em estudo em modo MRM.

## 5.2. Otimização do processo extrativo

A técnica utilizada para a realização do processo extrativo foi a extração em fase sólida (SPE), pois permite o tratamento de grandes volumes de amostra, quando comparada com outras técnicas, mantendo a produtividade e minimizando os interferentes presentes na amostra.

O volume de amostra utilizado foi de 50 mL, volume considerado como adequado tendo em conta as baixas concentrações esperadas dos analitos de estudo em amostras reais e dado tratarem-se de matrizes aquosas.

O procedimento de extração foi otimizado nos passos de lavagem e eluição de modo a obter extratos mais limpos e maximizar a eficiência de extração. Para a etapa de lavagem e tendo em conta que o HCl desempenha um papel fundamental uma vez que assegura que os compostos em estudo (básicos) se encontrem na forma ionizada ficando assim retidos eficientemente pelo

adsorvente, enquanto possibilita a eliminação dos interferentes. Foram então comparados dois procedimentos de lavagem: (T1) com 2mL de HCl 0,1M em água e (T2) uma lavagem sequencial com 2mL de HCl 0,1M em água e 2mL de HCl 0,1M em metanol. Pela análise dos resultados (tabela 5) verificou-se que a lavagem sequencial permitiu obter extratos mais limpos bem como picos mais definidos e com maior sinal.

**Tabela 5. Otimização do passo de acondicionamento de SPE**

Composto	T1		T2	
	Ar média ± dp*	CV (%)	Ar média ± dp*	CV (%)
LVPZ	6,99 ± 3,66	52,40	5,03 ± 0,32	6,45
CLZ	2,94 ± 1,35	46,05	4,85 ± 0,58	12,04
CPZ	4,77 ± 2,52	52,76	4,82 ± 0,11	2,32
HAL	126,50 ± 91,57	72,34	94,29 ± 12,92	13,70
QTP	0,91 ± 0,46	50,69	0,98 ± 0,02	2,38
CMZ	6,74 ± 6,23	92,42	5,86 ± 1,30	22,18

\*Resultados expressos como média do ratio de área composto/área IS ± desvio padrão

Por fim, a adição de 2 mL de hidróxido de amónio a 5 % em metanol permitiu obter a eluição dos analitos. Foram testados diferentes volumes de solução de lavagem (2, 3 e 4 mL - T1, T2 e T3 respetivamente). Com base nos resultados obtidos (tabela 6), pode-se concluir que a adição de apenas 2 mL é suficiente para uma eluição completa, diminuindo o tempo de evaporação dos extratos antes de se proceder à derivatização.

**Tabela 6. Otimização do passo de eluição de SPE.**

Compostos	T1		T2		T3	
	Ar média ± dp*	CV (%)	Ar média ± dp*	CV (%)	Ar média ± dp*	CV (%)
LVPZ	0,012 ± 0,00	7,64	0,016 ± 0,01	74,91	0,017 ± 0,01	85,07
CLZ	0,003 ± 0,00	12,46	0,002 ± 0,00	60,55	0,002 ± 0,00	36,80
CPZ	0,007 ± 0,00	6,09	0,109 ± 0,18	163,11	0,071 ± 0,11	154,49
HAL	0,022 ± 0,00	5,18	0,023 ± 0,00	18,71	0,028 ± 0,01	39,34
QTP	0,001 ± 0,00	9,79	0,001 ± 0,00	66,83	0,002 ± 0,00	71,34
CMZ	0,019 ± 0,00	32,12	0,005 ± 0,00	31,55	0,008 ± 0,00	49,68

\*Resultados expressos como média do ratio de área composto/área IS ± desvio padrão

Para a realização destes ensaios foi utilizada uma concentração de 10 ng/mL (exceto para o haloperidol que foi 2 ng/mL). Os restantes passos que compõem a extração foram mantidos constantes a fim de comparar os resultados. Todos os ensaios foram realizados em triplicado.

## 5.3. Validação

A validação tem por objetivo demonstrar que os processos analíticos se adequam ao fim a que se destinam, garantir a fiabilidade dos resultados. Deste modo, a metodologia otimizada foi validada através de um protocolo de validação de 5 dias, seguindo as normas aceites internacionalmente para a validação de métodos bioanalíticos, concretamente da *Food and Drug Administration* (FDA) e da *International Conference on Harmonization* (ICH) (36,37).

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

### 5.3.1. Seletividade

A seletividade representa a capacidade de um método analítico medir e diferenciar inequivocamente um composto de outros elementos presentes numa determinada matriz. Este é um parâmetro de extrema importância pois garante a ausência de interferentes, que possam induzir a resultados falsos, não desejáveis (36,38).

Para além de se avaliar a existência de alguma interferência nos tempos de retenção e iões selecionados, é importante monitorizar as intensidades relativas de cada composto e por isso existe a necessidade de se estabelecer quais os critérios de aceitação admitidos para as abundâncias relativas dos seus sinais iónicos. A abundância relativa de um ião diagnóstico, expressa como percentagem da intensidade do pico base, é determinada por integração da área do pico cromatográfico selecionado normalizada ao pico base (39). A tabela 7 descreve as janelas máximas de tolerância permitidas para as abundâncias relativas dos iões monitorizados de forma a garantir uma confiança adequada na sua identificação.

**Tabela 7. Janelas máximas de tolerância permitidas para as abundâncias relativas dos iões monitorizados (39).**

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

A razão entre a magnitude da resposta do instrumento para o ião de diagnóstico menos intenso e a magnitude da resposta ao ruído da linha base (razão sinal/ruído) deve ser superior a 3:1 (39)

Os critérios de confirmação qualitativa podem incluir ainda a avaliação do tempo de retenção relativo do composto (TrR), onde o tempo de retenção do pico de interesse é medido

relativamente ao tempo de retenção de um composto de referência cromatográfica (padrão interno). O TrR do composto em análise não deve diferir mais de  $\pm 1\%$  daquele do padrão interno (39).

O método descrito foi considerado seletivo tendo em conta os critérios acima indicados.

### 5.3.2. Linearidade e curva de calibração

A linearidade, ou curva de calibração, representa a relação entre a resposta obtida e a concentração do composto (36,28,40).

O intervalo de linearidade, cuidadosamente escolhido, deve abranger a gama de concentração esperada em amostras reais (36,37,40). Para estudar a linearidade, são usados calibradores de concentração conhecida, preparados por fortificação de amostras de branco. Devem ser usados entre 5-8 calibradores, uniformemente distribuídos entre si, e cada curva deve incluir o limite inferior de quantificação (LLOQ) definido para o método (36,37).

Para avaliar a linearidade deve ser escolhido o método mais simples e que melhor represente a relação resposta-concentração (36,37). Assim, é muitas vezes utilizada a regressão linear simples, que assume a existência de linearidade entre as duas variáveis e pode ser escrita na seguinte expressão matemática (36).

$$y = mx + b$$

Onde,

- $y$  é a resposta medida (altura, área do pico ou rácio);
- $x$  é a concentração de analito;
- $m$  é o declive da curva de calibração;
- $b$  é o coeficiente linear (interseção da curva com o eixo das ordenadas).

A partir da regressão linear, além dos coeficientes de regressão  $m$  e  $b$ , também é possível calcular o coeficiente de determinação ( $R^2$ ). O seu valor deve ser superior a 0,99, pois quanto mais próximo de 1,0, menor será a dispersão do conjunto de pontos experimentais e menor a incerteza dos coeficientes de regressão estimados. A curva de calibração (relação de áreas entre o pico dos analitos em estudo e dos respetivos PI vs a concentração de cada analito) foi estabelecida utilizando amostras brancas fortificadas com concentrações crescentes dos

analitos de estudo, submetidas ao procedimento de extração anteriormente descrito. Foram utilizados entre 6-7 calibradores equitativamente distribuídos entre 0,1 e 10 ng/mL (0,02-2 ng/mL para o haloperidol). Cada calibrador foi quantificado na curva de calibração obtida e determinou-se o erro médio relativo ou *BIAS* das concentrações, que deverá ser de  $\pm 20\%$  para a concentração mais baixa e de  $\pm 15\%$  para as restantes concentrações (36). O *BIAS* situou-se para cada um dos analitos em estudo dentro dos limites para todas as concentrações.

Ao estudar a linearidade assume-se que a variância é constante ao longo da gama de trabalho. No entanto, em grande parte dos casos pelo facto de estarmos perante intervalos de concentrações amplos é de esperar que a variância em cada ponto da reta seja diferente, pelo que, a condição de homogeneidade de variâncias, não é cumprida. Consequentemente, as concentrações mais elevadas tendem a influenciar mais o modelo de calibração, resultando na perda de exatidão, especialmente nos seus pontos mais baixos.

Desta forma, procedeu-se neste trabalho, à utilização do modelo de regressão linear ponderada através de fatores empíricos, uma forma simples e efetiva de harmonizar as discrepâncias entre as variâncias dos diferentes pontos que constituem a reta. Dos fatores de ponderação estudados ( $1/x, 1/x^2, 1/y, 1/y^2, 1/\sqrt{x}, 1/\sqrt{y}$ ) foi determinado o mais adequado para cada analito, tendo em conta o *BIAS* para as várias concentrações estudadas. Os resultados do estudo da linearidade encontram-se sumariados na tabela 8.

Tabela 8. Dados de linearidade, LLOQ e LOD para os compostos em estudo (n=5).

Analito	Regressão	Linearidade (ng/mL)	Declive (m)	Interceção (b)	R <sup>2</sup>	LLOQ (ng/mL)	LOD (ng/mL)
LVPZ	1/x	0,1 - 10	0,066 ± 0,016	0,002 ± 0,0004	0,994 ± 0,003	0,1	0,1
CLZ	1/x	0,5 - 10	0,009 ± 0,003	0,006 ± 0,001	0,993 ± 0,004	0,5	0,1
CPZ	1/x	0,5 - 10	0,055 ± 0,016	-0,013 ± 0,0013	0,995 ± 0,001	0,5	0,1
HAL	1/x	0,02 - 2	0,048 ± 0,009	-0,001 ± 0,003	0,994 ± 0,004	0,02	0,02
QTP	1/x	0,5 - 10	0,003 ± 0,001	-0,002 ± 0,001	0,993 ± 0,001	0,5	0,1
CMZ	1/x	0,1 - 10	0,029 ± 0,006	-0,001 ± 0,0001	0,993 ± 0,003	0,1	0,1

Juntamente com cada curva de calibração foram preparadas amostras controlo a três níveis de concentração, gama baixa (0,8 ng/mL), gama intermédia (3 ng/mL) e gama alta (6 ng/mL). No caso do haloperidol, as concentrações estudadas foram, 0,16; 0,6; e 1,2 ng/mL.

O limite inferior de quantificação (LLOQ) corresponde à quantidade mínima que um método analítico é capaz de quantificar, com precisão e exatidão adequados, isto é, coeficiente de variação (CV) inferior a 20 % e *BIAS*  $\pm 20\%$  e ainda a resposta do analito no LLOQ deve ser pelo menos 5 vezes superior à resposta da amostra branca (36,37). No presente trabalho, o LLOQ foi de 0,5 ng/mL para a clorpromazina, clozapina e quetiapina, 0,02 ng/mL para o haloperidol e de 0,1 ng/mL para os restantes compostos.

O limite de detecção (LOD) é definido como a menor quantidade de analito que pode ser detectado numa amostra, mas que não necessita de ser quantificada como um valor exato (36). Este parâmetro não foi avaliado de forma sistemática pelo que, foi assumido como LOD a mesma concentração obtida que para o LLOQ (0,1 ng/mL) exceto para a clorpromazina, clozapina e quetiapina, onde este foi calculado pela análise de 6 amostras fortificadas com os analitos em questão à concentração de 0,1ng/mL. Os coeficientes de variação obtidos foram inferiores a 15% pelo que foi considerado como LOD a concentração de 0,1ng/mL para estes 3 analitos. No caso do haloperidol o valor de LOD foi de 0,02 ng/mL.

Não é possível efetuar a comparação dos resultados aqui apresentados com outros métodos, uma vez que não existem referências na literatura científica, sendo este o primeiro estudo onde se analisam estes compostos em amostras de água.

Pode-se concluir, por análise da tabela anterior, que o método descrito é linear na gama de trabalho utilizada para os compostos em estudo, uma vez que a análise da regressão linear ponderada mostrou valores de  $R^2$  superiores a 0,99 para todos os compostos e os valores de *BIAS* entre as concentrações teóricas e as concentrações calculadas são considerados adequados.

### 5.3.3. Precisão e exatidão

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 homogênea, em idênticas condições de análise. A precisão deve ser determinada usando, um mínimo de 5 determinações por concentração. No fundo, a precisão é um termo geral para avaliar a dispersão de resultados entre ensaios independentes, de uma mesma amostra em determinadas condições. A precisão é avaliada usualmente através da estimativa do desvio padrão relativo e a média dos valores permitindo assim o cálculo do coeficiente de variação (36).

A precisão pode ser analisada em dois momentos: quanto à repetibilidade e quanto à reprodutibilidade.

A precisão intradia ou repetibilidade, representa o grau de concordância entre resultados de medições sucessivas de várias amostras efetuadas sob as mesmas condições (Ex: operador, dia, equipamento e laboratório). Já a avaliação da precisão interdia ou reprodutibilidade, envolve a variação de certas condições previamente definidas, tais como: diferentes dias, analistas ou equipamentos (36). No decorrer da validação foram estudadas a precisão intradia e a precisão interdia. A precisão intradia foi estimada tendo por base o analito às concentrações de 0,5 ng/mL, 1 ng/mL, 5 ng/mL e 10 ng/mL (n=5). Para o haloperidol, estas concentrações foram de 0,1 ng/mL, 0,2 ng/mL, 1 ng/mL e 2 ng/mL (n=5). Já a precisão interdia foi calculada tendo por base o analito às concentrações de 0,8 ng/mL, 3 ng/mL e 5 ng/mL obtidas durante os cinco

dias de validação efetuados (n=3). Para o haloperidol, estas concentrações foram de 0,16 ng/mL, 0,6 ng/mL e 1,2 ng/mL (n=3).

A exatidão de um método analítico descreve a proximidade dos resultados dos valores obtidos pelo método em relação ao verdadeiro valor concentração do analito, sendo determinada pela replicação das análises. Deve ser medida usando, como base, cinco determinações por concentração e um mínimo de três concentrações dentro da gama das concentrações de estudo. O valor médio deve estar dentro de  $\pm 15\%$  da concentração nominal para todos os calibradores exceto para o LLOQ que deve estar entre  $\pm 20\%$  (36). Este parâmetro é estimado com base no *BIAS*, representado na equação 2.

$$BIAS = \frac{Concentração_{teórica} - Concentração_{calculada}}{Concentração_{teórica}} \times 100$$

Os valores de precisão interdia, intradia e a exatidão encontram-se descritas na tabela 9 e 10 respetivamente.

Tabela 9. Precisão intradia e exatidão (n=5).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração Calculada (ng/mL)*	CV (%)	BIAS (%)
LVPZ	0,5	0,55 ± 0,01	2,23	9,74
	1	1,11 ± 0,11	9,90	11,95
	5	4,42 ± 0,18	4,17	-10,83
	10	9,55 ± 1,18	12,37	2,21
CLZ	0,5	0,50 ± 0,05	9,51	-2,82
	1	1,05±0,03	4,75	5,02
	5	5,63 ± 0,02	0,35	11,78
	10	10,71± 0,02	3,70	7,10
CPZ	0,5	0,57 ± 0,00	0,33	14,34
	1	0,96 ± 0,12	12,97	-3,02
	5	4,46 ± 0,19	4,31	-10,36
	10	9,58 ± 0,15	1,57	4,52
HAL	0,1	0,11 ± 0,06	13,2	10,15
	0,2	0,22 ± 0,03	11,9	12,4
	1	1,69 ± 0,08	1,42	13,46
	2	2,75 ± 0,9	8,39	7,49
QTP	0,5	0,47 ± 0,05	10,29	-5,03
	1	1,01 ± 0,03	3,15	5,11
	5	5,61 ± 0,16	2,81	12,18
	10	11,40 ± 0,01	0,08	13,97
CMZ	0,5	0,52 ± 0,03	5,66	4,68
	1	0,98 ± 0,08	8,50	1,16
	5	4,82 ± 0,37	7,64	-3,60
	10	9,73 ± 1,02	10,45	-2,70

\*valores expressos como média±desvio padrão

Tabela 10. Precisão interdia e exatidão (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração Calculada* (ng/mL) (	CV (%)	BIAS (%)
LVPZ	0,8	0,89 ± 0,02	2,53	11,43
	3	3,01 ± 0,18	5,85	1,59
	6	6,16 ± 0,67	10,89	1,49
CLZ	0,8	0,76 ± 0,04	4,94	-4,85
	3	3,21 ± 0,28	8,68	6,93
	6	6,00 ± 0,35	5,81	0,03
CPZ	0,8	0,83 ± 0,03	3,80	4,15
	3	2,84 ± 0,22	7,92	-5,39
	6	5,68 ± 0,44	7,71	-5,37
HAL	0,16	0,16 ± 0,05	6,38	2,80
	0,6	0,59 ± 0,38	12,96	-1,45
	1,2	1,23 ± 0,46	7,52	2,61
QTP	0,8	0,77 ± 0,06	7,51	-3,65
	3	2,67 ± 0,19	7,16	-7,71
	6	5,36 ± 0,42	7,86	-8,53
CMZ	0,8	0,79 ± 0,04	5,36	-0,72
	3	2,79 ± 0,16	5,89	-6,87
	6	5,90 ± 0,16	2,63	-1,68

\*valores expressos como média±desvio padrão

Analisando os resultados, tanto da precisão intradia como da interdia e da exatidão, é possível concluir que estes se encontram no intervalo permitido dos valores recomendados, sendo inferior aos ±20 % para o LLOQ e ±15 % para as restantes concentrações, quer a nível do CV, quer a nível do *BIAS*.

#### 5.3.4. Recuperação

A recuperação de um analito num ensaio define-se pela resposta do detetor a uma quantidade de analito adicionado e extraído da matriz comparada com a resposta do detetor obtida da concentração real do padrão de referência puro (sem extração). A recuperação indica portanto a eficácia da extração de um método analítico. (36).

Assim sendo, conclui-se que a recuperação é a eficiência do método de extração utilizado durante o processo, que não sendo obrigatório ser de 100 %, deve ser precisa e reprodutível.

A equação 3 mostra como a recuperação é calculada, em percentagem.

$$\% \text{ Recuperação} = \frac{\text{Área do pico do analito sujeito a extração}}{\text{Área do pico do analito não sujeito a extração}} \times 100$$

Para calcular a recuperação do método, foram fortificadas amostras a dois níveis de concentração: 0,5 ng/mL, 1ng/mL e 10 ng/mL (0,1; 0,2 e 2 ng/mL para o haloperidol), às quais o padrão interno foi apenas adicionado no final da extração. Os valores relativamente à eficiência da extração oscilaram entre os 30-80 % para todos os analitos em estudo como apresentado na tabela 11.

Tabela 11. Percentagem de recuperação de cada um dos compostos em estudo, calculada em 2 níveis de concentração (n=3).

Analito	Recuperações (%) <sup>*</sup>		
	Concentração 0,5 ng/mL	Concentração 1 ng/mL	Concentração 10 ng/mL
LVPZ	45,0 ± 2,7	34,1 ± 1,4	30,5 ± 4,6
CLZ	66,5 ± 11,7	46,2 ± 1,1	56,3 ± 7,0
CPZ	56,7 ± 3,8	45,3 ± 6,7	43,2 ± 5,4
HAL	83,1 ± 1,7	75,8 ± 7,5	78,9 ± 6,1
QTP	83,3 ± 6,7	72,6 ± 6,6	81,3 ± 4,2
CMZ	62,6 ± 5,1	67,5 ± 3,8	64,6 ± 1,2

<sup>\*</sup>valores expressos como média desvio ± padrão. <sup>\*\*</sup> No caso do haloperidol as concentrações estudadas foram 0,1; 0,2 e 2 ng/mL.

Como referido anteriormente, não é possível efetuar a comparação dos resultados aqui obtidos com os de outros estudos.

### 5.3.5. Estabilidade

A estabilidade de um composto depende de vários fatores, entre eles, as condições de armazenamento, as suas propriedades físico-químicas e as propriedades da matriz. Para tal, foi testado uma condição que pode acontecer no dia-a-dia durante a preparação e análise de uma amostra, a estabilidade de curta duração (75).

A estabilidade de curta duração foi estudada a três níveis de concentração (0,8, 3 e 6 ng/mL). No caso do haloperidol estas concentrações foram de 0,16; 0,6 e 1,2 ng/mL. As amostras foram mantidas à temperatura ambiente e após 24 horas foram extraídas e analisadas. Os valores não se desviaram acima dos 15 %, considerando-se assim os analitos estáveis à temperatura ambiente por um período de pelo menos 24 horas, tendo sido comparadas com amostras preparadas e analisadas no mesmo dia. Os resultados obtidos encontram-se sumariados nas tabelas 12, 13 e 14.

Tabela 12. Estabilidade de curva duração à concentração de 0,8 ng/mL (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada *(ng/mL)	CV (%)	BIAS (%)
LVPZ	0,8 (0,16)**	0,82 ± 0,11	14,60	1,89
CLZ		0,77 ± 0,12	15,42	-3,39
CPZ		0,80 ± 0,06	8,10	0,20
HAL		0,15 ± 0,09	0,09	-14,54
QTP		0,67 ± 0,07	10,93	-15,86
CMZ		0,78 ± 0,04	4,93	-2,48

\*valores expressos como média desvio ± padrão. \*\* concentração utilizada para o haloperidol.

Tabela 13. Estabilidade de curva duração à concentração de 3 ng/mL (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	BIAS (%)
LVPZ	3 (0,6)**	2,70 ± 0,15	5,40	-9,97
CLZ		2,68 ± 0,07	2,73	-10,65
CPZ		2,65 ± 0,06	2,25	-11,61
HAL		0,50 ± 0,12	5,11	-14,46
QTP		2,63 ± 0,18	6,85	-12,37
CMZ		2,56 ± 0,09	3,53	-14,54

\*valores expressos como média desvio ± padrão. \*\* concentração utilizada para o haloperidol.

Tabela 14. Estabilidade de curva duração à concentração de 6 ng/mL (n=3).

Analito	Concentração (ng/mL)	Concentração calculada* (ng/mL)	CV (%)	BIAS (%)
LVPZ	6 (1,2)**	5,37 ± 0,08	1,41	-10,49
CLZ		6,15 ± 0,62	10,16	2,55
CPZ		6,18 ± 0,72	11,68	3,08
HAL		1,13 ± 0,30	4,83	9,59
QTP		5,51 ± 0,12	2,21	-8,21
CMZ		6,11 ± 0,04	0,69	1,75

\*valores expressos como média desvio ± padrão. \*\* concentração utilizada para o haloperidol.

Pelos resultados obtidos, podemos afirmar que os analitos mostraram ser estáveis à temperatura ambiente durante 24h, pois em geral os valores de *BIAS* foram inferiores a  $\pm 15\%$  e os CV inferiores a 15 %, com apenas um CV ligeiramente superior a 15 % (clozapina a 0,8 ng/mL) e um *BIAS*, também, ligeiramente superior a 15 % (quetiapina a 0,8 ng/mL).

## 5.4. Aplicação do método a amostras reais

Uma parte integrante e fundamental do processo de validação é a aplicação do método a amostras reais para deteção e quantificação dos analitos de interesse.

Assim sendo, a metodologia anteriormente descrita foi aplicada a 3 amostras reais procedentes de uma unidade hospitalar do Porto. Estas amostras foram recolhidas em pontos de amostragem distintos (ponto intermédio e efluente final). A título de exemplo apresenta-se na figura 9 um cromatograma relativo a uma dessas amostras onde foi detetada a presença de levomepromazina, clozapina e ciamemazina à concentração de 0,1, 0,5 e 0,1 ng/mL respectivamente e ainda clorpromazina (concentração inferior ao LLOQ).

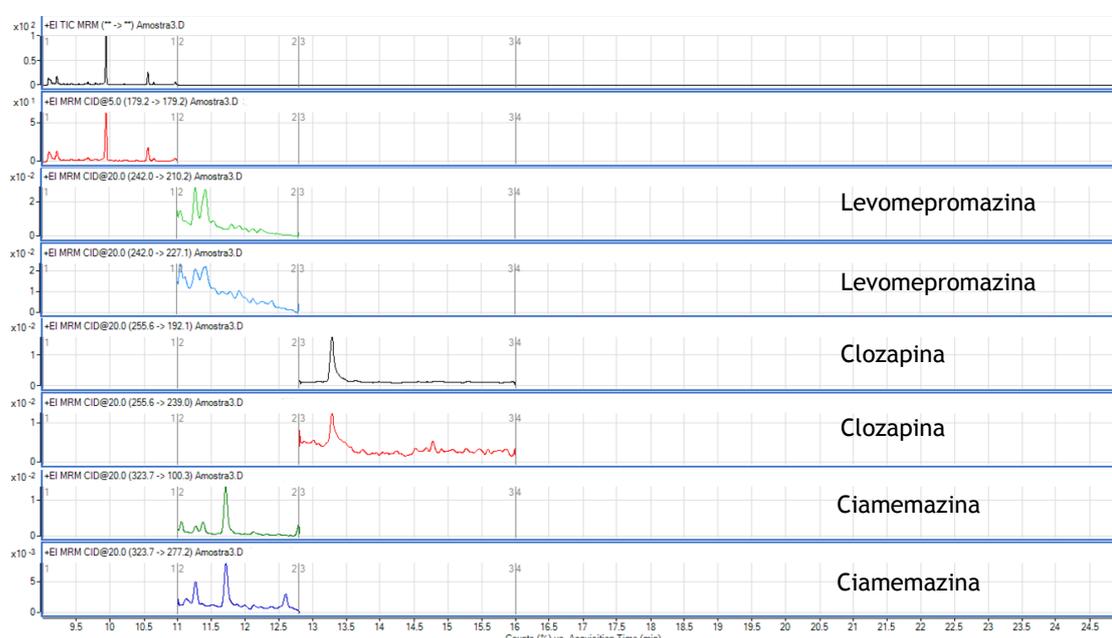


Figura 9. Cromatograma obtido pela análise de uma amostra real.

## 6. Conclusões

Foi proposto um método analítico para a determinação de antipsicóticos, mais concretamente levomepromazina, clozapina, clorpromazina, haloperidol, quetiapina e ciamemazina em águas residuais, designadamente efluentes hospitalares, utilizando a extração em fase sólida e posterior análise por cromatografia gasosa acoplada a espetrometria de massa em tandem.

A metodologia apresentada mostrou ser seletiva, precisa, exata e linear, dentro dos intervalos de concentrações estudados, segundos os critérios da FDA e ICH para a validação de métodos analíticos.

O método mostrou ser linear entre 0,5 - 10 ng/mL para a clorpromazina, clozapina e quetiapina (0,02-2 ng/mL para o haloperidol) e entre 0,1 - 10 ng/mL para os restantes analitos, com valores de R<sup>2</sup> superiores a 0,99, excelentes limites de deteção (0,1 ng/mL- 0,02 ng/mL para o haloperidol) mesmo obtendo recuperações entre 30-80%.

A aplicação da metodologia a amostras reais mostrou ser adequada para a determinação de antipsicóticos em águas residuais, tornando-se assim um método com aplicação no campo da toxicologia ambiental.

De referir ainda que este foi o primeiro estudo que permite a determinação de antipsicóticos em amostras de águas residuais, com recurso à extração em fase sólida e a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa em tandem, abrindo desta forma portas para a estimação indireta do grau de consumo/utilização deste importante subgrupo específico de psicofármacos, bem como alertando para possíveis consequências negativas nos ecossistemas aquáticos e para a saúde pública em geral

## 7. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Mental health: strengthening our response. [Online] [Citação: 2 de setembro de 2014] Disponível em:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs220/en/>
2. Direção Geral de Saúde. Relatório Mundial da Saúde, Saúde Mental: nova concepção, nova esperança. 2001. [Online]. [Citação: 2 de setembro de 2014] Disponível em:  
<http://www.abebe.org.br/wp-content/uploads/oms2001.pdf>
3. R Hock, F Or, K Kolappa, M Burkey, P Surtan, W Eaton. A new resolution for global mental health. 2012, The Lancet, vol.379, pp. 1367-1368.
4. Estatística do Medicamento, 2012. [Online] [Citação: 3 de setembro de 2014] Disponível em:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA\\_DO\\_MEDICAMENTO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO)
5. Psicofármacos: Evolução do Consumo em Portugal Continental (2000-2012) [Online] [Citação: 3 de setembro de 2014] Disponível em:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_NOVIDADES/DETALHE\\_NOVIDADE?itemid=9678867](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/DETALHE_NOVIDADE?itemid=9678867)
6. R Hock, F Or, K Kolappa, M Burkey, P Surtan, W Eaton. A new resolution for global mental health. 2012, The Lancet, vol.379, pp. 1367-1368.
7. Rede de Referência de Psiquiatria e Saúde Mental, 2004. [Online] [Citação: 4 de setembro de 2014] Disponível em:

<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/sau de+mental/depressao.htm>

8. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais. 4.<sup>a</sup> edição, 2002.
9. W Carpenter, J Koenig. The evolution of drug development in Schizophrenia: Past Issues and Future Opportunities. 2008, *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, pp. 529-539.
10. B Roth, D Sheffler, S Potkin. Atypical antipsychotic drugs actions: unitary or multiple mechanisms for “atypicality”?. 2003, *Clinical Neuroscience Research*, vol. 3, pp. 108-117.
11. JK Shin, DT Malone, IT Crosby, B Capuano. Schizophrenia: A Systematic Review of The Disease State, Current Therapeutics and their Molecular Mechanisms of Action. 2011, *Current Medicinal Chemistry*, vol.18, pp. 1380-1404.
12. J Dipiro, R Talbert, G Yee, G Matzke, B Weels, L Posey. *Pharmacotherapy, A Pathophysiological Approach*. 7<sup>a</sup> edição, cap. 70., 2009.
13. M Raggi. Therapeutic Drug Monitoring: Chemical-Clinical Correlations of Atypical Antipsychotic Drugs. 2002, *Current Medicinal Chemistry*, vol. 9, pp. 1397-1409.
14. T Lemke, D Williams, V Roche, S Zito. *Foye’s principles of Medicinal Chemistry*. 6.<sup>a</sup> edição, cap. 22, 2008.
15. R Miller. Mechanisms of Action of Antipsychotic Drugs of Different Classes, Refractoriness to Therapeutic Effects of Classical Neuroleptics, and Individual Variation in Sensivity to their Actions: PART II, *Current Neuropharmacology*, vol. 7, pp. 315-330., 2009.
16. S Leucht, K Wahlbeck, J Hamann, W Kissling. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. 2003, *The Lancet*, vol.361, pp. 1581-1589.
17. Síndrome Maligno dos Neurolépticos: Um caso raro de evolução prolongada. [Online] [Citação: 30 de outubro de 2014] Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/732/409>
18. Barroso M, Moreno I, da Fonseca B, Queiroz JA, Gallardo E. Role of microextraction sampling procedures in forensic toxicology. *Bioanalysis*, 2012. 4:1805-1826.
19. Queiroz SCN, Collins CH, Jardim IC. Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica. *Química Nova*, 2001. 24:68-76.
20. Kataoka H. Recent Advances in Solid-Phase Microextraction and Related Techniques for Pharmaceutical and Biomedical Analysis. *Current Pharmaceutical Analysis*, 2005. 1:65-84.
21. Sigma Aldrich. Guide to Solid Phase Extraction. 1998. [Online] [Citação: 2 de setembro de 2014] Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/Graphics/Supelco/objects/4600/4538.pdf>
22. F Kitson, B Larsen, C McEwen. *Gas Chromatography and Mass Spectrometry: A practical guide*. 1<sup>a</sup> edição, cap. 1, 1996.
23. Telepchak M.J., August T.F., Chaney G. *Forensic and Clinical Applications of Solid Phase Extraction*. H. Press. Totowa, New Jersey, 2004.

24. L Humbert. Extraction en phase solide (SPE): Théorie et applications. 2010, vol. 20(2), pp. 61-68.
25. Phenomenex: Strata X-C. [Online] [Citação: 30 de setembro de 2014] Disponível em: <http://www.phenomenex.com/Products/SPDetail/Strata-X/X-C,%20Strong%20Cation%20Mixed%20Mode>
26. Sebben VC. Análise de efedrinas e anfetamina em urina empregando SPE e SPME por CG/EM/EM, in [Dissertação de Mestrado]. 2007, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
27. Chromatography Online. GC Spectrometers.[Online] [Citação: 11 de setembro de 2014] Disponível em: <http://www.chromatography-online.org/GC-Tandem/Quadrupole-Mass-Spectrometer/MS-MS/rs39.html>.
28. Trass M. The effect of Temperature on Compound Elution Order in Gas Chromatography. [Online] [Citação: 10 de setembro de 2014] Disponível em: [http://phx.phenomenex.com/lib/TN63470808\\_L.pdf](http://phx.phenomenex.com/lib/TN63470808_L.pdf).
29. Béguin S, Jadas-Hécart A, Tabet JC, Communal PY. Protocols for optimizing MS/MS parameters with an ion-trap GC-MS instrument. *Journal of Mass Spectrometry*, 2006. 41:1304-1314.
30. MassSpectrometry: Principles and Applications. [Online] [Citação: 30 de setembro de 2014] Disponível em: <http://www.usp.br/massa/2014/qfl2144/pdf/MassSpectrometry.pdf>
31. Emídio ES. Desenvolvimento, validação e aplicação de microextração em fase líquida para determinação de canabinóides em cabelo humano por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas no modo tandem, in [Dissertação de Mestrado]. 2010, Universidade Federal de Sergipe.
32. Orata F. Advanced Gas Chromatography - Progress in Agricultural, Biomedical and Industrial Applications - Derivatization Reactions and Reagents for Gas Chromatography Analysis. [Online] [Citação: 15 de setembro de 2014] 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>.
33. Knapp D.R. Handbook of Analytical Derivatization Reactions. Wiley, 1979.
34. 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].
35. Demeestere, K., Petrović, M., Gros, M., Dewulf, J., Van Langenhove, H., & Barceló, D. Trace analysis of antidepressants in environmental waters by molecularly imprinted polymer-based solid-phase extraction followed by ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2010. 396(2), 825-837.
36. Food and Drug Administration: U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry, bioanalytical method validation. [Online] [Citação: 17 de setembro de 2014] Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>.

37. International Conference on Harmonization (ICH). Validation of Analytical Procedures: Methodology ICH Q2 B, 2005.[Online] [Citação: 17 de setembro de 2014] Disponível em: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>.
38. Peters, F. T., Drummer, O. H., & Musshoff, F. (2007). Validation of new methods. *Forensic science international*, 165(2), 216-224
39. World Anti-doping Agency (WADA). Identification Criteria for Qualitative Assays Incorporating Column Chromatography and Mass Spectrometry, 2010. [Online] [Citação: 30 de setembro de 2014] 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).)
40. Peters, F., Maurer, H. Review: Bioanalytical method validation - How, how much and why ? [Online] [Citação: 30 de setembro de 2014] Disponível em: [http://gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk68\\_3/Peters.pdf](http://gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk68_3/Peters.pdf)



## **Anexos**



# Anexo I

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 15/83, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_

Anexo X

Serviços Farmacêuticos do

SERVIÇO SALA \_\_\_\_\_  
Código \_\_\_\_\_

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

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

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 1508 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**



# Anexo II

Número de série 1601331

VIA SERVIÇO



## MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO

(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ (Nome legível)  N.º Mec. ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)   Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	<b>QUADRO A</b>
--	---	-----------------

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração)  Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____  Diagnóstico/Justificação Clínica _____  _____ _____	<b>QUADRO B</b>
---	-----------------

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.

(\*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante (Assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO** (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (\*\*))

Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

(\*\*) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.  
Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).



# Anexo III

Receita Médica N°




\*999999999999999999999999

Utente: N.º de Utente: Telefone: <span style="float: right;">R.C.:</span> Entidade Responsável: N.º de Beneficiário:		RECEITA MANUAL Escopção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência Informática <input type="checkbox"/> b) Indisposição 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																																										
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">1</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>1</sub> DCI/ Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table> </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>2</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table> </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">3</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>3</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table> </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">4</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>4</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">                 Validade: 30 dias                  Data: ___/___/___                  (aaaa/mm/ddd)             </td> <td colspan="2" style="padding: 5px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <i>Assinatura do Prescritor</i> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">                 Pretendo exercer o direito de opção  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não                  (assinatura do Utente)             </td> </tr> </table> </td> </tr> </table>			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">1</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>1</sub> DCI/ Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	1	R <sub>1</sub> DCI/ Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem	N.º	Extensão		Posologia			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>2</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	2	R <sub>2</sub>	N.º	Extensão		Posologia			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">3</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>3</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	3	R <sub>3</sub>	N.º	Extensão		Posologia			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">4</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>4</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	4	R <sub>4</sub>	N.º	Extensão		Posologia			Validade: 30 dias Data: ___/___/___ (aaaa/mm/ddd)		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <i>Assinatura do Prescritor</i> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">                 Pretendo exercer o direito de opção  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não                  (assinatura do Utente)             </td> </tr> </table>		<i>Assinatura do Prescritor</i>	Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">1</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>1</sub> DCI/ Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	1	R <sub>1</sub> DCI/ Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem	N.º	Extensão		Posologia			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>2</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	2	R <sub>2</sub>	N.º	Extensão		Posologia			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">3</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>3</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	3	R <sub>3</sub>	N.º	Extensão		Posologia			<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">4</td> <td style="padding: 2px;">R<sub>4</sub></td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">N.º</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Extensão</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 40px;"></td> <td style="padding: 5px;">Posologia</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	4	R <sub>4</sub>	N.º	Extensão		Posologia											
1	R <sub>1</sub> DCI/ Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem	N.º	Extensão																																									
	Posologia																																											
2	R <sub>2</sub>	N.º	Extensão																																									
	Posologia																																											
3	R <sub>3</sub>	N.º	Extensão																																									
	Posologia																																											
4	R <sub>4</sub>	N.º	Extensão																																									
	Posologia																																											
Validade: 30 dias Data: ___/___/___ (aaaa/mm/ddd)		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <i>Assinatura do Prescritor</i> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">                 Pretendo exercer o direito de opção  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não                  (assinatura do Utente)             </td> </tr> </table>		<i>Assinatura do Prescritor</i>	Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)																																							
<i>Assinatura do Prescritor</i>	Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)																																											

Mód. nº 1/03 (Atualizado em 2008, S.A.)