



Determinação de pesticidas organofosforados em amostras de urina com recurso a “dried urine spots”

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

Isa Eunice Costa Figueiredo Paula Pinto

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

Orientador: Professora Doutora María Eugenia Gallardo Alba

Co-orientador: Mestre Sofia Pires Seixo Soares

julho de 2021

Agradecimentos

No culminar desta etapa, começo por agradecer a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a concretização da minha dissertação.

À equipa da Farmácia Matias Pereira, agradeço à Farmacêutica e Diretora Técnica Dra. Susana Matias Pereira e ao Técnico de Farmácia Alfredo Moita, por toda a sabedoria que me transmitiram, por me ensinarem a ser próximo do utente, pela paciência e disponibilidade no esclarecimento de qualquer dúvida, pelos conselhos, pela simpatia e boa disposição com que sempre me receberam.

À minha orientadora Professora Doutora María Eugenia Gallardo Alba, bem como à minha co-orientadora Mestre Sofia Soares, no âmbito do projeto de investigação, o meu agradecimento pela disponibilidade que demonstraram para me esclarecerem qualquer dúvida e por todo o saber e conhecimentos transmitidos.

Quero também agradecer a todos os meus amigos e colegas de curso, por todo o apoio e amizade demonstrado ao longo destes anos.

Por fim, agradeço aos meus pais por todo o incentivo e apoio incondicional que sempre me transmitiram.

Resumo

A presente dissertação encontra-se dividida em dois capítulos. O primeiro capítulo é referente à vertente de investigação e o segundo capítulo à experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária. No primeiro capítulo é abordada a temática dos pesticidas e o desenvolvimento de um método para a sua identificação em amostras de urina. Os pesticidas são compostos químicos amplamente utilizados a nível mundial, podendo destacar-se a sua utilização em zonas rurais para controlar e proteger as plantações agrícolas das pragas de insetos. Os pesticidas organofosforados são um grupo particular dessas substâncias utilizadas principalmente como inseticidas. Esta família de compostos atua através da inibição da acetilcolinesterase, e a sua inativação prolonga a ação de estimulação dos recetores muscarínicos e nicotínicos nos vários sistemas e órgãos, resultando numa hiperatividade colinérgica. A acetilcolinesterase é comum em insetos e humanos, pelo que a eficácia destes agentes sobre os insetos é elevada, e uma vez que este neurotransmissor também se encontra presente nos humanos, os pesticidas organofosforados representam também um risco de intoxicação para os mesmos. A toxicidade destes agentes é elevada, sendo as intoxicações agudas o tipo de intoxicação mais frequente. O aparecimento da sintomatologia pode iniciar-se 5 minutos até algumas horas após a exposição, dependendo do grau de exposição, das propriedades físico-químicas do agente e dos excipientes da formulação comercial, bem como da atividade das acetilcolinesterases. Estes casos de intoxicação ocorrem especialmente em situações de suicídio ou em contactos acidentais, e na maioria das vezes podem levar à morte dos indivíduos principalmente por paragem respiratória. Na maioria das situações, os indivíduos só são socorridos nas unidades hospitalares quando todo o tóxico já se encontra totalmente distribuído ou na fase de excreção. Por estes motivos, é de grande interesse o desenvolvimento de métodos que permitam a rápida deteção deste tipo de compostos em amostras biológicas. Os pesticidas organofosforados selecionados para a realização deste estudo foram o diazinão, clorpirifos, clorfenvinfos, paratião-etil e quinalfos. Desta forma, para a otimização da técnica de extração foi feito um estudo univariado e foi utilizada uma ferramenta estatística para um estudo multivariado, de forma a avaliar os fatores de extração intervenientes. Assim, as condições finais otimizadas foram: solvente utilizado (metanol), volume de solvente (3 mL), tempo de secagem (12h) e tempo de extração (25 min). A elevada quantidade de interferentes biológicos existentes na matriz torna a preparação das amostras um passo fundamental no processo analítico. Desta forma, procedeu-se à avaliação da sua seletividade, no qual, não foram observadas interferências dos constituintes da matriz que coeluem com os compostos em estudo e/ou padrão interno.

As recuperações variaram entre 0.22% e 32%. O método mostrou ser aplicável à análise de amostras reais, sendo então uma ferramenta vantajosa no âmbito de análises de toxicologia clínica.

Como parte do estágio profissionalizante em Farmácia Comunitária tive a oportunidade de o realizar na Farmácia Matias Pereira de 1 de Fevereiro de 2021 a 11 de Junho de 2021, de forma a melhor compreender o trabalho do farmacêutico comunitário. Neste capítulo é descrito o funcionamento geral da farmácia, a apresentação da farmácia, a organização espacial e recursos humanos. Além disso, são também detalhadas todas as atividades desempenhadas pelo farmacêutico no contexto de farmácia comunitária, desde a gestão de produtos, receção de encomendas, dispensa de medicação e o próprio aconselhamento farmacêutico para uma utilização adequada do medicamento.

Palavras-chave

Pesticidas Organofosforados; “Dried Urine Spots”; Urina; Cromatografia gasosa acoplada a um detetor de massa em tandem; Farmácia Comunitária

Abstract

The present dissertation is divided into two chapters. The first chapter describes the research component, while the second refers to the traineeship in Community Pharmacy. Pesticides are a family of chemical compounds widely used worldwide, mainly in rural areas to control and protect agricultural crops from insect pests. Organophosphorus pesticides are a particular group of these substances mainly used as insecticides. These compounds act through the inhibition of acetylcholinesterase, and the inactivation of this enzyme prolongs the stimulating action of muscarinic and nicotinic receptors at various systems and organs, resulting in cholinergic hyperactivity. Insects and humans share acetylcholinesterase, and therefore, besides the high effectiveness of these agents towards insects, organophosphorus pesticides represent a risk of intoxication for humans. The toxicity of these agents is high, and acute poisoning is the most frequent type of intoxication. The appearance of symptoms can start from 5 minutes to a few hours after exposure, depending on the degree of exposure, the physicochemical properties of the agent and the excipients in the commercial formulation, as well as on the activity of the enzyme. These cases of intoxication occur especially in situations of suicide or accidental contact, and most often can lead to the death of individuals, mainly due to respiratory arrest. In most situations, individuals only reach hospital units for treatment when all the toxic is already fully distributed or in the excretion phase. For all these reasons, it is of great interest to develop a method allowing the rapid detection of this kind of compounds in biological samples. The extraction technique was previously optimized (by both univariate and multivariate approaches), and the final conditions were as follows. Solvent used (methanol), volume of solvent (3 mL), drying time (12h) and extraction time (25 min). The high quantity of existing interfering compounds in biological matrices makes sample preparation the key step in the analytical process. As such, selectivity was studied, and no interferences from matrix constituents were observed at the retention times of the compounds and internal standards were observed. Recoveries ranged from 0.22% to 32%. The method was shown to be applicable to authentic samples, therefore being a powerful tool in the context of clinical analyses.

As part of the traineeship in Community Pharmacy, I got the opportunity to do it at Farmácia Matias Pereira from February 1, 2021, to June 11, 2021, in order to better understand the work of community pharmacists. This chapter describes the general functioning of the pharmacy, the presentation of the pharmacy, its spatial organization and human resources. In addition, all the activities performed by the pharmacist in the context of community pharmacy are also detailed, from product management, receiving orders, dispensing medical products and pharmaceutical advice on the appropriate use of medicines.

Keywords

Organophosphorus Pesticides; Dried Urine Spots; Urine; Gas chromatography coupled with a mass tandem detector; Community pharmacy

Índice

Capítulo 1: Identificação de pesticidas organofosforados em amostras de urina com recurso a “Dried urine spots”

1. Introdução	1
1.1 Pesticidas Organofosforados	1
1.1.2 Importância dos Pesticidas Organofosforados em Toxicologia	5
1.1.3 Toxicocinética	6
1.1.3.1 Absorção	6
1.1.3.2 Distribuição	7
1.1.3.3 Metabolismo	7
1.1.3.4 Excreção	8
1.1.4 Mecanismo de ação	9
1.1.5 Sintomatologia	12
1.1.6 Diagnóstico e Tratamento	13
1.1.7 Legislação	14
1.2 Dried Matrix Spots	15
1.2.1 Dried Urine Spots	16
1.2.1.1 Fundamento teórico	16
1.2.1.2 Vantagens e inconvenientes	16
1.2.3 Aplicações	18
1.3 Urina	18
2. Justificação do Tema e Objetivos	20
3. Parte Experimental	21
3.1 Materiais e métodos	21
3.1.1 Instrumentação	21
3.1.2 Reagentes e padrões	21
3.1.3 Matriz biológica	22
3.1.4 Preparação da amostra	22
3.1.5 Procedimento de extração	22
3.1.6 Sistema cromatográfico e condições cromatográficas	22

3.1.7. Condições espetrométricas e identificação dos analitos em estudo	23
4. Resultados e discussão	24
4.1 Otimização do procedimento de extração	24
4.1.1 Escolha do solvente de extração	24
4.1.2 Desenho experimental	25
4.4 Recuperação	32
4.5 Aplicação a amostras reais	34
5. Conclusão	37
6. Referências bibliográficas	38

Capítulo 2: Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1.Introdução	47
2. Evolução da Farmácia Comunitária em Portugal	48
3. Enquadramento legislativo da farmácia comunitária em Portugal	49
4. Caracterização e organização da farmácia	49
4.1 Localização e População	49
4.2 Horário de funcionamento	50
4.3 Espaço exterior	50
4.4 Espaço interior	51
4.5 Recursos Humanos	54
4.6 Sistema informático	56
4.7 Informação e Documentação Científica	57
5.Aprovisionamento, Armazenamento e Gestão	58
5.1 Seleção de fornecedores e critérios de aquisição	58
5.2 Realização de encomendas	59
5.3 Receção e conferência de encomendas	61
5.4 Marcação de Preços	62
5.5 Devoluções	62
5.6 Armazenamento	63
5.7 Prazos de validade	64
5.8 Contagem física de stocks	64
5.9 Controlo de temperatura e humidade	65

5.10 Reserva de produtos	65
6. Medicamentos e outros produtos de saúde	66
6.1 Produtos de saúde disponíveis na Farmácia	66
6.2 Classificação ATC	67
6.3 Classificação farmacoterapêutica	67
6.4 Classificação por forma farmacêutica	68
7. Interação Farmacêutico- Utente	68
7.1 Princípios éticos de interação com o utente	68
7.2 Atendimento ao público	69
7.3 Automedicação e intervenção farmacêutica	70
7.4 Valormed.....	71
7.5 Projeto Saúde.....	72
7.6 Farmacovigilância	73
8. Dispensa de medicamentos	73
8.1. Medicamentos sujeitos a receita médica	74
8.1.1 Prescrição médica e Ato de dispensa	74
8.1.2 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes	76
8.1.4 Vendas suspensas	77
8.1.5 Regimes de participação	78
8.2 Medicamentos não sujeitos a receita médica	79
8.3 Preparação e Dispensa de medicação para instituição	80
8.4 Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias	80
9. Dispensa de outros produtos de saúde	81
9.1 Produtos de dermofarmácia e dermocosmética	81
9.2 Produtos de Higiene oral	82
9.3 Produtos dietéticos para alimentação especial.....	83
9.4 Produtos dietéticos infantis	83
9.5 Produtos Fitoterapêuticos.....	84
9.6 Suplementos alimentares	85
9.7 Medicamentos de uso veterinário	85
9.8 Dispositivos médicos	86
10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia	87

10.1 Pressão arterial.....	87
10.2 Glicémia capilar	89
10.3 Colesterol total e triglicéridos	90
10.4 Antropometria.....	90
10.5 Administração de medicamentos injetáveis	91
11. Preparação de medicamentos	92
11.1 Preparação de manipulados	92
11.2 Preparações extemporâneas	93
12. Contabilidade e Faturação	94
12.1 Final do dia	94
12.2 Final do mês	94
12.2.1. Conferência do receituário e faturação	94
13. Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias	96
14. Sessão de Formação	96
15. Conclusão	97
16. Referências bibliográficas	98

Anexos

Anexo 1 - Resultados relativos ao processo de otimização do solvente de extração	105
Anexo 2 - Casos práticos	106
Anexo 3 - Exemplo de Receita Médica Manual	109
Anexo 4 - Exemplo de Receita Médica Eletrónica Materializada	110
Anexo 5 - Exemplo do Guia de Tratamento associado à Receita Eletrónica Desmaterializada	111
Anexo 6 - Quadro Kaizen da Farmácia Matias Pereira	111
Anexo 7 - Apresentação power point utilizada na Sessão de Formação	112

Lista de figuras

Figura 1: Estrutura química geral de um pesticida organofosforado (14).....	3
Figura 2: Representação da biodisponibilidade e metabolismo dos POF (28).....	8
Figura 3: Mecanismo de ação da acetilcolina na neurotransmissão (29).	9
Figura 4: Esquema da hidrólise da acetilcolina pela AChE (32).....	10
Figura 5: Representação esquemática da inibição da AChE por POF. A primeira reação leva a que AChE seja fosforilada. A segunda reação é a reativação espontânea de AChE. E a terceira reação corresponde ao envelhecimento (“aging”) (25).	11
Figura 6: Comparação das janelas de detecção para as diferentes matrizes biológicas (71).	19
Figura 7: Efeitos dos diferentes solventes orgânicos e/ou misturas no processo de extração.....	25
Figura 8: Gráficos de Pareto dos cinco compostos em estudo.....	27
Figura 9: Gráfico do efeito principal dos três fatores para o diazinão.	28
Figura 10: Gráficos de interação para o diazinão.	29
Figura 11: Cromatograma de uma amostra branco.	30
Figura 12: Cromatograma dos compostos aos LOD estudados.	31
Figura 13: Cromatograma da amostra real 1.....	35
Figura 14: Cromatograma da amostra real 2.....	35
Figura 15: Cromatograma da amostra real 3.	36
Figura 16: Cromatograma da amostra real 4.....	36
Figura 17: Fachada entrada da Farmácia Matias Pereira.....	51
Figura 18: Espaço interior da Farmácia Matias Pereira. A- Zona de atendimento; B-Zona de receção de encomendas; C- Gabinete de apoio personalizado; D-Laboratório; E-Armazém; F-Gabinete de direção técnica.....	54
Figura 19: Sifarma 2000.....	57
Figura 20: Sifarma Modulo Atendimento.....	57

Lista de Tabelas

Tabela 1:Diferentes tipos de classificação de pesticidas e a sua toxicidade (estrutura química, organismo-alvo, modo de ação, toxicidade)	2
Tabela 2:Classificação dos diferentes tipos de POF, de acordo com a sua estrutura química	4
Tabela 3:Resumo dos efeitos de toxicidade aguda provocada por envenenamento por POF	12
Tabela 4:Tempos de retenção, transições selecionadas e energia de colisão para a identificação dos pesticidas organofosforados em estudo	23
Tabela 5:Janelas máximas de tolerância permitidas para as abundâncias relativas dos íões monitorizados	30
Tabela 6:Tabela resumo dos limites de detecção em ng/mL para os analitos em estudo	31
Tabela 7:Recuperações absolutas de POF (n=3) de amostras de urina.....	33
Tabela 8:Compostos identificados nas amostras reais.....	34
Tabela 9:Valores de referência da Pressão Arterial em Adultos	88
Tabela 10:Valores de referência para medições de glicémia capilar	90
Tabela 11:Valores de referência para medições de colesterol total e triglicéridos	90
Tabela 12:Classificação do IMC	91

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

AChE - Acetilconilesterase

Assocrel - Associação de Solidariedade Social, Cultural e Recreativa de Lamas

ATC - “Anatomical Therapeutic Chemical”

ANF - Associação Nacional de Farmácias

CCF - Centro de Conferência de Faturas

CL - Cromatografia líquida

CLP - Clorpirifos

CLF – Clorfenvinfos

CG - Cromatografia gasosa

CG-MS/MS - Cromatografia gasosa acoplado a um detetor de massa em tandem

DBS - “Dried blood spot”

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

DLLME – Microextração liquid – liquid dispersiva

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DOE - “Design of Experiments”

DMS - “Dried matrix spot”

DUS - “Dried urine spot”

DZN – Diazinão

EI – Impacto eletrónico

ETH – Etião

FEFO - “First expired first out”

HDL - Lipoproteínas de alta densidade

HPLC - Cromatografia líquida de alta precisão

HPLC/DAD - Cromatografia líquida de alta precisão com detetor de rede de díodos

HPLC/UV - Cromatografia líquida de alta precisão com detetor ultravioleta

HTA - Hipertensão arterial

IMC - Índice de massa corporal

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IVA - Imposto de Valor Acrescentado

LC-ESI/MS/MS - Espectrometria de massa em tandem com electrospray

LDL - Lipoproteína de baixa densidade
LLE - Extração líquido-líquido
LOD - Limite de deteção
OF – Ordem dos Farmacêuticos
OMS - Organização Mundial da Saúde
MEPS - Microextração em seringa empacotada
MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica
MNSRM-EF – Medicamentos não sujeitos a receita médica exclusivos em farmácia
MSRM - Medicamento sujeito a receita médica
MS/MS - Espectrometria de massa em tandem
PA - Pressão arterial
PAD - Pressão arterial diastólica
PAS - Pressão arterial sistólica
POF - Pesticidas organofosforados
PRT - Paratíio-etil
PVF - Preço de Venda à Farmácia
PVP - Preço de Venda ao Público
QLP - Quinalfos
RAM - Reações adversas a medicamentos
RCM - Resumo das Características dos Medicamentos
SNC - Sistema nervoso central
SNF - Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNP - Sistema nervoso periférico
SNS - Serviço Nacional de Saúde
SPE - Extração em fase sólida
SPME- Microextração em fase sólida
tR - Tempo de retenção
TrR -Tempo de retenção relativo
UV - Detetor de ultravioleta
WADA - *World Anti-Doping Agency*

Capítulo 1: Determinação de pesticidas organofosforados em amostras de urina com recurso a “Dried urine spots”

1. Introdução

1.1 Pesticidas Organofosforados

A humanidade presenciou ao longo da sua história inúmeros desastres causados por pragas a nível agrícola. No Egito, fatos bíblicos relatam a destruição de campos de cultivo devido a uma praga de gafanhotos. Escrituras gregas e romanas relataram o uso de enxofre e arsénio nos campos agrícolas para controlar pragas de insetos. Por volta do século XV, os Chineses utilizaram compostos à base e mercúrio e arsénio para eliminar insetos em jardins. O primeiro uso intencional de pesticidas remonta a 2500 a.C., quando os Sumerianos usaram o cheiro desagradável dos compostos de enxofre para repelirem ácaros e insetos (1-3).

Assim, os pesticidas, também designados como produtos fitofarmacêuticos, são uma família de compostos químicos amplamente usados a nível mundial, tendo como finalidade controlar e proteger as culturas agrícolas contra insetos, fungos, ervas daninhas, entre outras pragas que são consideradas indesejáveis e nocivas tanto para os seres humanos como para o meio ambiente (4). Os pesticidas podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química, organismo-alvo onde a sua ação é mais eficaz, modo de ação ou toxicidade. Esta diversidade deve-se às diferentes necessidades na classificação de pesticidas, por exemplo, a estrutura química dá uma visão do comportamento químico do composto, no entanto, para fins comerciais, a categorização de acordo com a toxicidade e organismos-alvo é preferível, devido à necessidade de adequação do agrotóxico (5). Contudo, a classificação dos pesticidas permanece difícil, uma vez que uma mesma substância pode pertencer a diferentes grupos químicos, ter diferentes alvos e diferentes modos de ação. A Tabela 1 ilustra os diferentes tipos de classificação, bem como a toxicidade dos pesticidas.

Tabela 1: Diferentes tipos de classificação de pesticidas e a sua toxicidade (estrutura química, organismo-alvo, modo de ação, toxicidade) (5)

Estrutura química	Organismo-alvo	Modo de ação	Toxicidade
Organofosforados	Inseticida	Anticolinesterase	Ia - Extremamente perigoso
Fosfatos	Fungicida	Inibidor da síntese de quitina	Ib - Altamente perigoso
Fosfonatos	Herbicida	Agonista da ecdisona	II - Moderadamente perigoso
Fosfinatos	Moluscicida	Bloqueador GABA	III - Pouco perigoso
Fosforotioatos	Rodenticida	Análogos do hormônio juvenil	
Fosforoditioatos	Acaricida	Anticoagulante	
Fosforamidas	Nematicida	Inibidor da glutamina sintetase	
Fosforotioamidatos		Inibidor da desmetilação esteróide	
Carbamatos		Inibidor da protoporfirinogenio oxidase	
N-metilcarbamatos		Inibidor de RNA-polimerase	
Ditiocarbamatos		Reagente de tiol	
Benzimidazóis		Inibidor da síntese proteica	
Organoclorados		Inibidor de transporte de eletrões fotossintético	
Piretro		Inibidor da respiração mitocondrial	
Piretróides sintéticos			
Fenóis			
Morfolinas			
Cloroalquiltióis			
Organometalicos			
Azoles			
Compostos de bupiridilio			
Ureas = tioureas			
Anilinas (substituídas)			
Cloronitrilo			

Durante a Segunda Guerra Mundial ocorreram surtos de tifo e de malária, sendo estes combatidos devido à descoberta do pesticida organoclorado diclorodifeniltricloroetano, mais conhecido como DDT, usado pelos soldados e civis na luta contra os vetores destas doenças (piolhos e mosquitos, respetivamente) (6,7). No entanto, durante os anos 70, o seu uso foi proibido devido aos efeitos negativos sobre o meio ambiente.

A década de 40-50 marca a era dos pesticidas organofosforados (POF), com a síntese do paratíio e do malatíio, como uma alternativa menos poluente para o meio ambiente (8). A síntese dos POF teve início em 1800, no entanto, a sua comercialização ocorreu apenas entre 1930 e 1940, sendo o químico Gerhard Schrader reconhecido pela descoberta da estrutura geral dos POF e pela síntese do primeiro destes compostos a ser comercializado, o tetraetil-pirofosfato, e ainda pela síntese do paratíio, o POF mais reconhecido e mais utilizado em todo o mundo (9,10). Desde então foram sintetizados inúmeros pesticidas no mercado, tornando-se o seu uso útil na eliminação de pragas para melhorar o rendimento e a qualidade da produção agrícola.

A introdução de pesticidas na agricultura auxiliou o aumento da produtividade contribuindo para a crescente produção de alimentos desde a Segunda Guerra Mundial. A nível agrícola, os POF são os mais utilizados, representando cerca de 38% do total de pesticidas usados em todo o mundo. O seu uso extensivo na agricultura deve-se à sua atividade de largo espectro, estabilidade química, alta eficiência e baixo custo (11,12).

Os POF são constituídos por ésteres derivados do ácido fosfórico ou tiofosfórico. Na figura 1 encontra-se representada a estrutura química geral dos POF. Esta classe de compostos é composta por um átomo central de fósforo pentavalente que estabelece três ligações covalentes simples com três grupos substituintes diferentes (R₁, R₂ e X) e uma ligação dupla com um átomo de oxigénio (O) ou enxofre (S), importante para a determinação da toxicidade humana decorrente da exposição a estes compostos. Os grupos R₁ e R₂ são geralmente grupos alcoxi, ariloxi e tioalcoxi e o grupo X é conhecido como o grupo abandonante uma vez que, após ligação à enzima alvo este é sensível à hidrólise. Em alguns POF, o oxigénio é substituído por enxofre (S) para reduzir a toxicidade nos mamíferos (13,14).

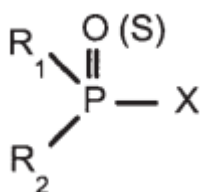


Figura 1: Estrutura química geral de um pesticida organofosforado (14)

Existem pelo menos 13 tipos diferentes de POF, de acordo com a sua estrutura química (15), que são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação dos diferentes tipos de POF, de acordo com a sua estrutura química (15)

Tipo	Estrutura	Exemplos
Fosfatos	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{OR} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	Clorfenvinfos Diclorvos
Fosfonatos	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{R} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	Monocrotofos Fosfato de tri-o-cresilo Triclorfão
Fosfinatos	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{P}-\text{R} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	Glufosinato
Fosforotioatos (S =)	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{OR} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	Bromofos Diazinão Fentião Paratião Clorpirifos Quinalfos
Fosfonotioatos (S =)	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{R} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	Pirimifos-metilo EPN Leptofos
Fosforotioatos (S-substituído)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RS}-\text{P}-\text{OR} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	Demeton-S-metil Echothiofate
Fosfonotioatos (S-substituído)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RS}-\text{P}-\text{R} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	VX
Fosforoditioatos	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RS}-\text{P}-\text{SR} \quad \text{or} \\ \\ \text{OR} \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{RS}-\text{P}-\text{OR} \\ \\ \text{OR} \end{array}$	Azinfos-etilo Azinfos-metilo Dimetoato Disulfoton Malatião Methidatião
Fosforotritioatos	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RS}-\text{P}-\text{SR} \\ \\ \text{SR} \end{array}$	DEF (Tribufos)
Fosforamidatos	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{N} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{OR} \quad \text{R} \quad \text{R} \end{array}$	Fenamifos
Fosforamidotioatos	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{RO}-\text{P}-\text{N} \quad \text{or} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{OR} \quad \text{R} \quad \text{R} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RS}-\text{P}-\text{N} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{OR} \quad \text{R} \quad \text{R} \end{array}$	Metamidofós Isofenfos

1.1.2 Importância dos Pesticidas Organofosforados em Toxicologia

Embora os pesticidas tenham trazido benefícios para a agricultura, como o aumento da produção, o controle de pragas e doenças infecciosas, entre as quais o programa de erradicação da malária, o seu uso extensivo pode ter sérias consequências para a saúde humana e para o meio ambiente, uma vez que, a aplicação indiscriminada de pesticidas leva à acumulação dos seus resíduos em culturas agrícolas, nos solos e na água natural, como água de superfície, baías, água subterrânea e água potável, o que pode representar uma séria ameaça para os ecossistemas e para a saúde humana (16).

Os pesticidas organofosforados não são os pesticidas ideais pela sua falta de seletividade, porque para além de afetarem os seus alvos e pragas têm também efeitos colaterais em espécies não-alvo (incluindo seres humanos), e pela sua toxicidade severa, podendo causar a morte de seres humanos e de animais (17).

Uma intoxicação por pesticidas pode ser acidental, por ingestão involuntária de alimentos contaminados ou ocupacional devido à exposição contínua de pesticidas no local de trabalho. Por outro lado, a intoxicação pode ser de causa intencional, mais concretamente através de suicídio. A intoxicação pode ainda ser de índole homicida, no entanto, estes casos são menos frequentes devido ao odor e sabor desagradáveis conferidos pelos solventes de hidrocarbonetos (18).

Em relação ao período de exposição, distinguem-se quatro formas de intoxicação: aguda, subaguda, subcrónica e crónica. A intoxicação aguda ocorre imediatamente após a exposição a curto prazo a um pesticida (menos de 24 horas); a subaguda refere-se a uma exposição repetida ao tóxico durante no máximo um mês, a subcrónica durante um a três meses e a crónica prolonga-se por mais de três meses (19).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a cada ano ocorrem 3 000 000 casos de intoxicação aguda por pesticidas, com 220 000 mortes atribuídas a cada ano à intoxicação por inseticidas e mais de 250 000 à intoxicação por suicídio (20).

Os envenenamentos acidentais ou por tentativa de suicídio pelos POF, são uma das formas globais mais importantes de intoxicação aguda, afetando mais de 1 000 000 de pessoas por ano, com cerca de 100 000 mortes (21).

A maioria destas intoxicações ocorre em regiões rurais de países em desenvolvimento, como África do Sul, Ásia, América Central e América do Sul. São diversos os fatores que contribuem para isso, tais como, o fácil acesso, exposição excessiva, uso inadequado, incumprimento da legislação, entre outros (22).

A OMS recomendou que o acesso a pesticidas altamente tóxicos seja restrito, contudo, tal não foi aplicado em alguns países em desenvolvimento como a República Islâmica do Irão e Iraque, onde certos compostos organofosforados, conhecidos como agentes nervosos, têm sido empregues em incidentes de guerra química e terrorismo. Essa situação incentivou a Convenção sobre Armas Químicas em 1997, a proibir o seu desenvolvimento, produção e armazenamento (23).

Apesar do estabelecimento de uma organização para a proibição de armas químicas e o seu papel ativo no controlo de agentes de guerra química, os agentes nervosos organofosforados são ainda uma grande ameaça para a população em todo o mundo. Portanto, médicos e outros profissionais de saúde devem estar cientes desta problemática e aprender mais sobre a toxicologia e o tratamento adequado em caso de envenenamento por POF.

1.1.3 Toxicocinética

1.1.3.1 Absorção

A exposição a POF em seres humanos pode ocorrer principalmente por ingestão, inalação e por via dérmica. Estes compostos são apolares e lipofílicos e, portanto, podem ser facilmente e rapidamente absorvidos, atravessando facilmente as membranas biológicas. A principal via de entrada será pelo trato respiratório, devido à alta irrigação sanguínea dos pulmões e devido também à forma típica de aplicação dos pesticidas se dar por pulverização. A absorção dérmica é a forma mais lenta de entrada no corpo, uma vez que depende de uma variedade de fatores, nomeadamente, do carácter lipofílico, do estado físico do composto, do solvente no qual é diluído e até da região do corpo em que é absorvido (24).

No caso de intoxicações por via dérmica, o tempo de exposição é também um fator a ter em conta, porque apesar de esta via de absorção ser mais lenta, a eliminação dos POF é difícil e, portanto, a absorção dérmica poderá ser prolongada, podendo aumentar a severidade da intoxicação (25).

No caso das intoxicações de natureza suicida, estes compostos entram no corpo por via oral, portanto, a absorção oral e digestiva assume alta relevância. Nestes casos, também devido à alta irrigação dessas áreas e ao carácter lipofílico dos POF, eles são facilmente absorvidos (26).

1.1.3.2 Distribuição

Após a absorção, os POF são distribuídos por todo o corpo, mas geralmente não se acumulam devido à sua rápida biodegradação, sendo usualmente metabolizados e excretados do corpo em poucos dias (27).

No entanto, a exposição contínua ou longa aos POF pode levar à deposição desses compostos no tecido adiposo, músculos, fígado, rins ou nos intestinos, de onde são libertados ininterruptamente para a circulação sanguínea. Posteriormente, a partir da circulação sanguínea, eles atingem o sistema nervoso onde um de seus alvos é a enzima acetilcolinesterase (AChE) (28).

1.1.3.3 Metabolismo

Após a fase de distribuição, estes compostos metabolizam-se no fígado e pode ocorrer a formação de metabolitos ativos. Contudo, alguns destes pesticidas podem ser eliminados sem sofrerem processos de metabolização. A biotransformação destes inseticidas ocorre principalmente pelo citocromo P450, no entanto, existem outros sistemas que possuem esta mesma capacidade, como é o caso das enzimas mono-oxigenase contendo flavina (27).

Apenas os POF que contêm ligação dupla com o oxigênio ($P=O$) são capazes de ativar diretamente a enzima alvo, ou seja, para os POF com ligação dupla entre o fósforo e o enxofre ($P=S$), é necessário que ocorra biotransformação para que tenham ação tóxica. Essa reação de bioativação consiste na dessulfuração oxidativa mediada pelo citocromo P450, mas não ocorre exclusivamente no fígado. Durante a reação dá-se a formação de um intermediário oxão capaz de inibir a enzima alvo com elevado poder inibitório. Estes intermediários formados podem ser posteriormente hidrolisados por ação de enzimas do tipo A-esterases. Enzimas pertencentes à família do citocromo P450 podem também catalisar reações de dearilação e dealquilação, que levam à formação de metabolitos não ativos. Pode ainda ocorrer hidrólise não-catalítica, que acontece quando os POF fosforilam outro tipo de enzimas, as B-esterases como é o caso da carboxilesterase e da butirilcolinesterase (24).

1.1.3.4 Excreção

Após a metabolização, os metabolitos ativos, bem como as formas inalteradas, são principalmente excretados na urina e em menor quantidade nas fezes e no ar expirado (Figura 2). Os POF que não sofreram o processo de metabolização são eliminados após algumas horas, no entanto, os metabolitos ativos podem persistir alguns dias no organismo devido à sua capacidade de armazenamento no tecido adiposo (24).

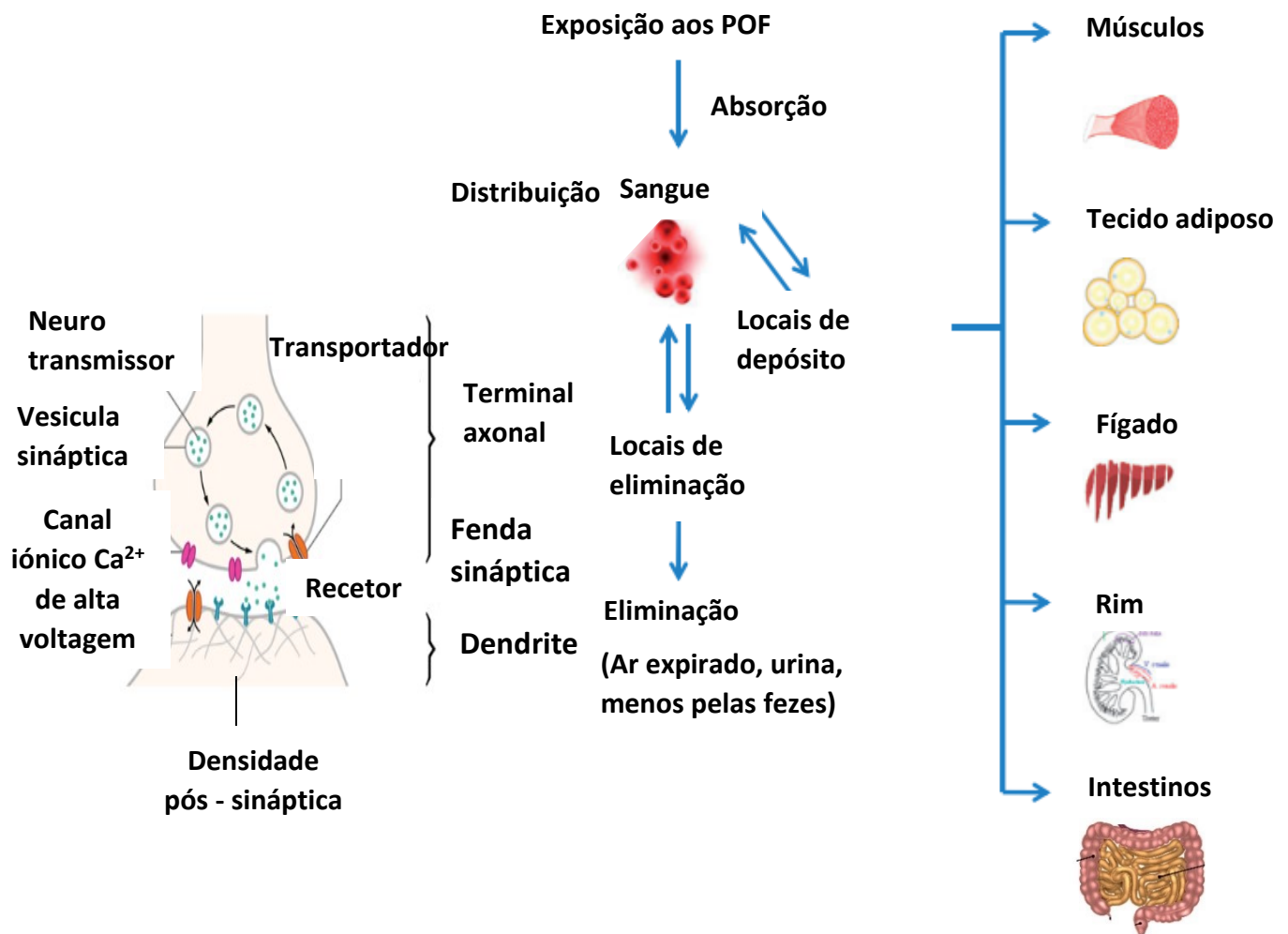


Figura 2: Representação da biodisponibilidade e metabolismo dos POF (28).

1.1.4 Mecanismo de ação

Os efeitos tóxicos ocorrem através da inibição da AChE, que é a enzima responsável pela interrupção da atividade biológica do neurotransmissor acetilcolina. Esta enzima está localizada nas membranas pré e pós-sinápticas de neurónios colinérgicos, mas também é encontrada nos eritrócitos. A acetilcolina é um neurotransmissor amplamente difundido no sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP), sendo libertada da membrana pré-sináptica para a fenda sináptica após estimulação, ativando os recetores na membrana pós-sináptica (nicotínicos e muscarínicos) (Figura 3) (29).

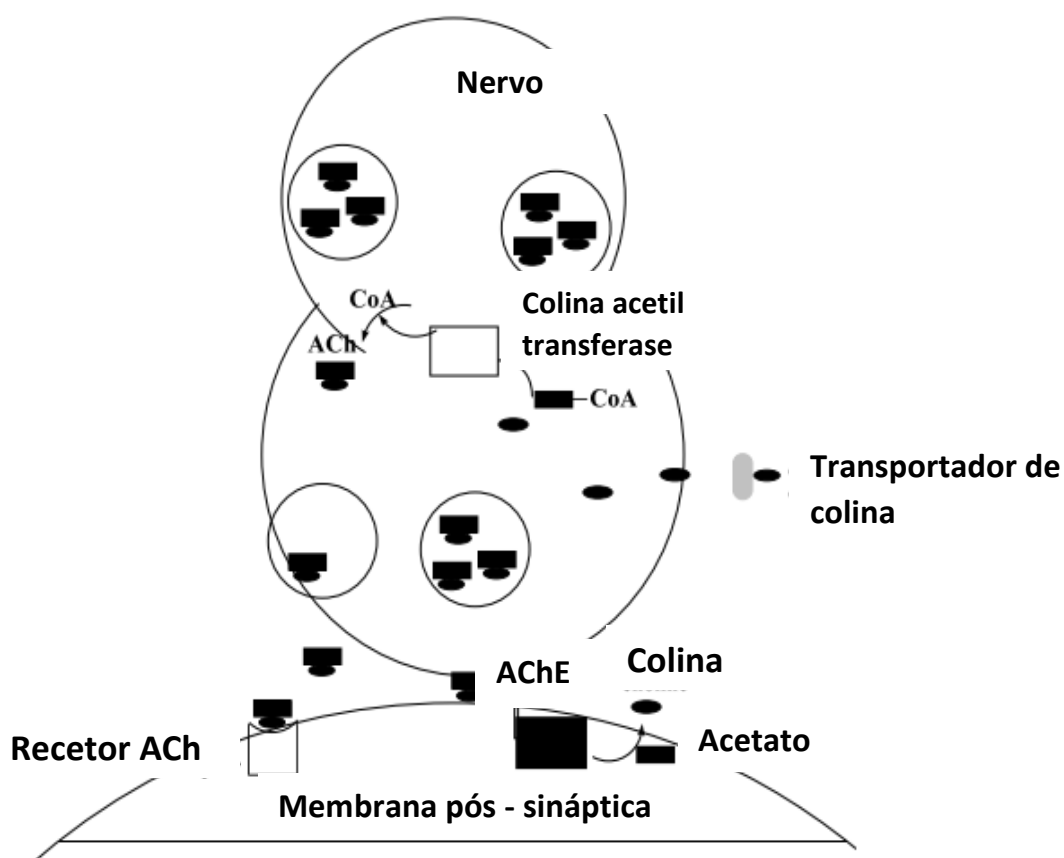


Figura 3: Mecanismo de ação da acetilcolina na neurotransmissão (29).

Os recetores nicotínicos são ionotrópicos produzindo mudanças repentinas no potencial da membrana, causando uma despolarização rápida que resulta numa resposta rápida, mas geralmente de baixa resistência. Os recetores muscarínicos são metabotrópicos, geralmente associados às proteínas G, que requerem uma ativação intermediária, o que retarda o processo de despolarização mas aumenta sua persistência. As diferenças entre estes recetores influenciarão a grande variedade de sintomas observados e o tratamento da intoxicação (30).

A acetilcolina é então degradada através da ação da AChE, também localizada na membrana pós-sináptica, terminando a transmissão do sinal hidrolisando a acetilcolina em colina e ácido acético (Figura 4). A AChE sofre acetilação e conseqüentemente dá-se a liberação de colina. Posteriormente, dá-se a regeneração da enzima por liberação de acetato. A colina libertada da decomposição da acetilcolina é retomada pelo nervo pré-sináptico e o neurotransmissor é sintetizado pela combinação da acetil-CoA através da ação da colina acetiltransferase (31).

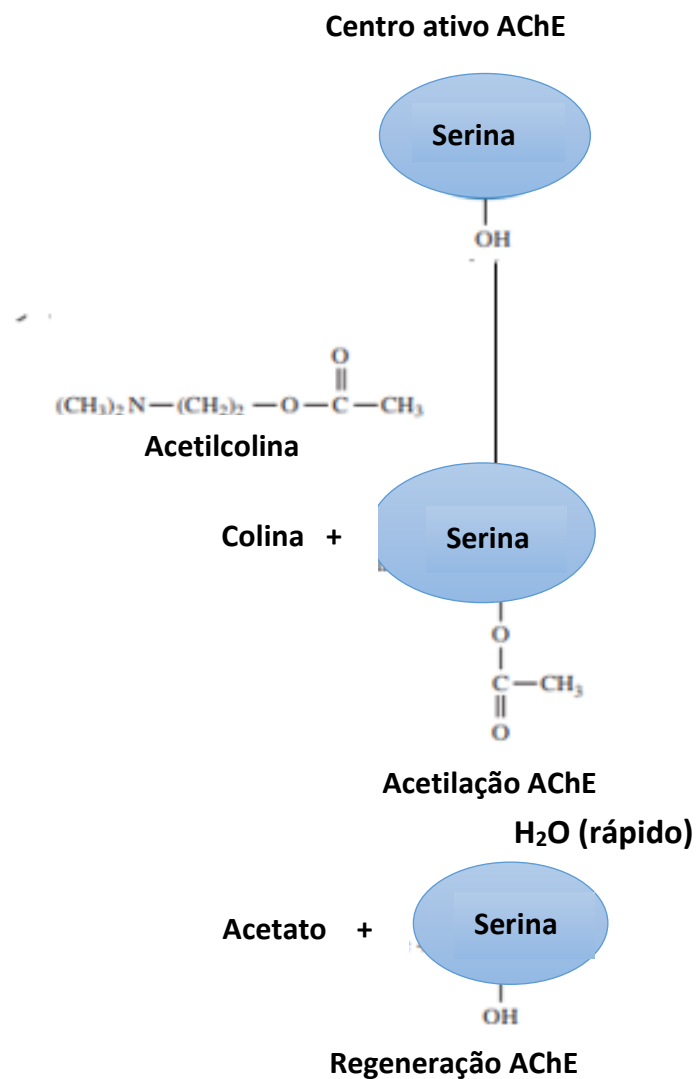


Figura 4:Esquema da hidrólise da acetilcolina pela AChE (32).

A inativação enzimática leva à acumulação de acetilcolina, ocorrendo a hiperestimulação dos recetores nicotínicos e muscarínicos, perturbando a neurotransmissão. De acordo com o modo de ação, os inibidores da AChE podem ser divididos em dois grupos: irreversível e reversível. Os inibidores reversíveis, competitivos ou não competitivos, têm aplicações terapêuticas principalmente quando os efeitos tóxicos estão associados a moduladores irreversíveis da atividade da AChE (29).

Os POF são inibidores irreversíveis da AChE, exercendo os seus principais efeitos toxicológicos através da fosforilação não reversível de esterases no SNC. Estes compostos são análogos do substrato da acetilcolina e, como substrato natural, entram no local ativo que se liga covalentemente ao grupo serina –OH. Como na acetilação o POF fica dividido, a enzima fica fosforilada e o produto libertado corresponde ao grupo abandonante. Enquanto que na enzima acetilada esta é rapidamente hidrolisada para regenerar a enzima livre, a desfosforilação é muito lenta (na ordem dos dias) e a enzima fosforilada não pode hidrolisar o neurotransmissor. A regeneração da AChE é altamente influenciada pelos grupos ligados ao fósforo e é um passo extremamente lento, que pode levar horas ou mesmo dias até estar completo. Na presença de POF pode ainda suceder uma terceira reação denominada por envelhecimento (“aging”), que não acontece na presença de acetilcolina. Deste fenómeno sabe-se apenas que ocorre a formação irreversível de um complexo altamente estável, por um mecanismo não enzimático (Figura 5) (25).

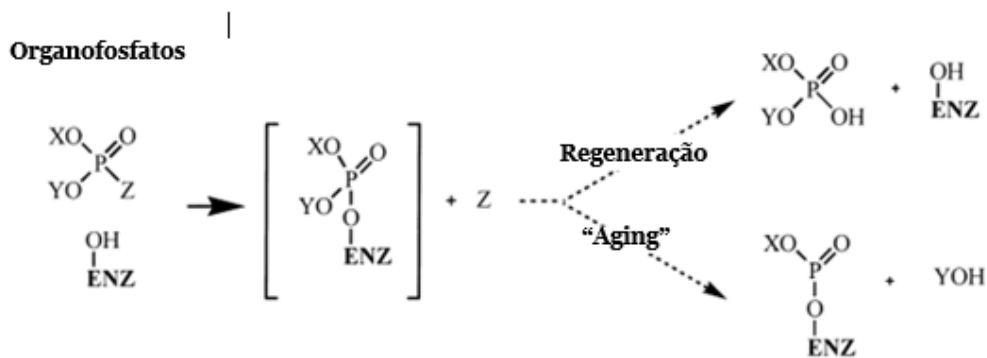


Figura 5: Representação esquemática da inibição da AChE por POF. A primeira reação leva a que AChE seja fosforilada. A segunda reação é a reativação espontânea de AChE. E a terceira reação corresponde ao envelhecimento (“aging”) (25).

1.1.5 Sintomatologia

A intoxicação por POF resulta na acumulação de acetilcolina endógena em todos os locais de transmissão colinérgica no SNP e SNC. Após a exposição a estes compostos, podem surgir precocemente sinais de intoxicação em alguns minutos ou horas, dependendo do grau de exposição e das propriedades físico-químicas do agente envolvido (33).

Nas intoxicações agudas por POF, os sintomas podem ser divididos de acordo com a localização e tipo de recetores de acordo com os efeitos nos recetores muscarínicos, efeitos nos recetores nicotínicos e efeitos no SNC. Uma vez que estes recetores estão amplamente distribuídos, os sintomas podem manifestar-se a vários níveis (34). Os sintomas encontram-se resumidos na tabela 3.

Tabela 3:Resumo dos efeitos de toxicidade aguda provocada por envenenamento por POF (34)

Efeitos Muscarínicos	Efeitos Nicotínicos	Efeitos SNC
Aumento da secreção brônquica, broncoconstrição, cianose, edema pulmonar	Fasciculação muscular, incluindo músculos diafragmáticos e respiratórios	Confusão, dor de cabeça, inquietação, ansiedade, fraca concentração, tremor, ataxia, disartria
Sudorese excessiva, salivação e lacrimação	Fraqueza generalizada	Hipotensão
Náusea, vômito, diarreia, câimbra abdominal, incontinência urinária e fecal	Taquicardia, hipertensão	Insuficiência respiratória
Bradycardia, hipotensão, bloqueio cardíaco	Hiperglicemia	Convulsões e coma
Miose, visão turva	Palidez	
	Midríase (raramente)	

As intoxicações agudas por POF podem ainda ser divididas de acordo com a gravidade da intoxicação, nomeadamente: fracas, moderadas e severas, dado que, em cada uma destas situações, são encontrados sintomas característicos. Deste modo, a intoxicação fraca pode resultar em mal-estar inespecífico, com sinais muscarínicos leves e poucos sinais nicotínicos. A intoxicação moderada resultará numa gama maior de efeitos muscarínicos e nicotínicos. E no caso de uma intoxicação severa, além de se manifestarem muitos sintomas dos recetores muscarínicos e nicotínicos, também se

verificam muitos efeitos do SNC, particularmente insuficiência respiratória e coma. A insuficiência respiratória é a principal causa de morte, a menos que o paciente seja precocemente ventilado de forma artificial (35).

A intoxicação crónica por POF é geralmente de carácter ocupacional e ocorre principalmente em trabalhadores com exposição diária a estes compostos, sendo notoriamente mais comum em trabalhadores agrícolas envolvidos na pulverização desta classe de compostos. A exposição prolongada a POF aumenta os riscos de distúrbios neurológicos, cancro, esclerose, bronquite, diabetes e obesidade. No entanto, a intoxicação crónica por POF é muito menos comum do que a intoxicação aguda e, por essa razão, pode muitas vezes não ser diagnosticada se o médico não prestar atenção aos sintomas apresentados pelo doente (36).

1.1.6 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da intoxicação nem sempre é evidente devido à variedade de sintomas que o doente pode apresentar. O diagnóstico é tipicamente clínico e baseia-se na história da exposição e no exame físico. A presença simultânea de sintomas baseados nos efeitos muscarínicos e nicotínicos sugere uma forte exposição a intoxicação por inibidores da acetilcolinesterase e perante esta suspeita é necessário um tratamento imediato (37).

O tratamento aplicado vai depender dos sintomas que o doente apresente. O primeiro passo perante uma intoxicação deve ser a remoção da fonte de exposição e a descontaminação do doente. No caso de uma intoxicação severa, a avaliação das vias respiratórias deve ser prioridade, dado que pode ocorrer a obstrução desta via podendo levar à morte (38).

A nível da terapia farmacológica, esta divide-se em três classes baseadas no mecanismo de ação, nomeadamente, agentes antimuscarínicos, terapia com oximas e controlo das convulsões através do uso de benzodiazepinas (37).

A nível da terapêutica com agentes antimuscarínicos normalmente é administrada atropina, uma vez que é um inibidor competitivo dos recetores muscarínicos atuando tanto no SNC bem como no SNP. A atropina é um fármaco que está disponível a nível hospitalar e tem um rápido início de ação, estando indicada para reverter as dificuldades respiratórias tais como broncorreia, broncoespasmo e edema pulmonar, resultante da toxicidade a nível dos recetores muscarínicos (37).

A atropina atravessa a barreira hemato-encefálica, pelo que pode ocorrer toxicidade anticolinérgica no SNC. Nesse caso, a atropina deve ser substituída pelo glicopirolato, um agente antimuscarínico periférico sem atividade no SNC (38).

A terapia com oximas tem como objetivo reverter os efeitos nicotínicos e a fraqueza e/ou paralisia muscular e podem ser administradas em conjunto com o tratamento com a atropina. As oximas mais comumente usadas são a pralidoxima e obidoxima. O modo de administração é por via intravenosa e são mais eficazes quando administradas numa fase inicial da intoxicação, de forma a evitar o efeito de envelhecimento quando o tratamento já não tem qualquer efeito positivo. As reações adversas mais frequentes para estes fármacos são hipertensão e emese e podem estar relacionadas com a dose (37). O tratamento com oximas só deve ser utilizado em casos de intoxicação por POF, uma vez que não são eficazes em intoxicações por carbamatos, uma vez que não ocorre o “envelhecimento” da enzima colinesterásica característico dos organofosforados, potenciando assim a ação tóxica (39,40).

As benzodiazepinas devem ser usadas precocemente de modo a evitar as convulsões através de administração intravenosa ou se esta não for possível por via intramuscular. Deve iniciar-se a administração com 5 a 10 mg de diazepam, repetindo a dose a cada 5 minutos até controlar as convulsões. Se não for possível uma administração intravenosa, em alternativa pode recorrer-se ao lorazepam ou ao midazolam por via intramuscular (37).

1.1.7 Legislação

A legislação relativa ao uso de pesticidas tornou-se essencial para garantir um nível elevado de proteção da saúde humana, animal e ambiental ao introduzir vários requisitos essenciais para a aprovação dos pesticidas. Em Portugal, a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é a autoridade competente e responsável pela colocação no mercado de produtos fitofarmacêuticos, particularmente dos pesticidas, bem como pela alteração, renovação ou retirada destes (41). O Decreto-Lei n.º 145/2015, de 31 de julho publicado no Diário da República assegura a execução e cumprimento, a nível nacional, das obrigações resultantes do Regulamento (CE) n.º 1107/2009, de 21 de outubro respeitante à colocação de produtos fitofarmacêuticos no mercado (42,43).

Assim, para colocação de um produto no mercado é necessária uma avaliação técnico-científica anual que inclui a avaliação de risco para o homem, na qualidade de aplicador e consumidor de produtos agrícolas tratados, para os animais, para o ambiente e espécies não visadas, sendo apenas concedida autorização de colocação no mercado aos produtos que, em resultado da referida avaliação e quando utilizados de acordo com as orientações dos rótulos, não tenham efeitos prejudiciais para a saúde humana e animal, não exerçam qualquer influência inaceitável no ambiente e desde que, naturalmente, tenham

demonstrado eficácia satisfatória para as utilizações propostas. Desta avaliação resulta a publicação do Guia dos Produtos Fitofarmacêuticos - Lista de Produtos com Venda Autorizada (44,45).

1.2 Dried Matrix Spots

Pelo exposto anteriormente, é de grande interesse desenvolver um método que permita a rápida detecção desse tipo de compostos em amostras biológicas. Atualmente são usados diferentes métodos de detecção destes compostos em amostras de urina, incluindo microextração em fase sólida (46), extração em fase sólida (SPE) (47) e extração líquido-líquido (LLE) (48), no entanto, estes são métodos complexos pois requerem marchas analíticas complexas por parte dos analistas.

A LLE e a SPE são utilizadas como técnicas de rotina há vários anos, mas utilizam volumes consideráveis de solventes orgânicos, que além do custo que acarreta, também aumentam a exposição do operador aos vapores libertados por estes solventes e são prejudiciais para o meio ambiente (49). As técnicas de microextração têm a vantagem do uso de volumes particularmente baixos de amostra e solventes orgânicos e a possibilidade de reutilizar o dispositivo de extração. No entanto, a grande quantidade de interferentes e a incompatibilidade da matriz da amostra com as técnicas instrumentais são as suas principais desvantagens (50).

Nos últimos anos, a técnica de “dried matrix spot” (DMS), surgiu como um método pertinente no contexto da bioanálise qualitativa e quantitativa. A utilização de DMS surgiu pela primeira vez em 1963, através dos trabalhos de Guthrie e Susi, para a determinação de fenilalanina em recém-nascidos a partir de amostras de sangue no diagnóstico da doença metabólica hereditária denominada fenilcetonúria (51). Desde então, uma variedade de novas e inovadoras aplicações começaram a surgir, existindo vários tipos de técnicas de DMS, como “dried blood spot” (DBS) (51), “dried urine spot” (DUS) (52), “dried plasma spot” (53), “dried breast milk spot” (54) e “dried saliva spot” (55).

1.2.1 Dried Urine Spots

1.2.1.1 Fundamento teórico

A técnica de DUS é um método recente que consiste na colocação de um pequeno volume de urina num papel de filtro designado por “dried spot collection cards”, onde permanece até secar. Após a secagem, é possível prosseguir com a extração dos analitos de interesse do papel com o auxílio de um solvente orgânico. Posteriormente, é feita a análise cromatográfica e os métodos de confirmação mais comuns envolvem cromatografia líquida (CL) ou gasosa (CG) acoplada a diferentes detetores (56,57).

Como os pesticidas são compostos voláteis, a CG é a instrumentação mais utilizada para análise de amostras que contêm estes analitos. Entre as opções de deteção que podem ser acopladas ao sistema cromatográfico, está a espectrometria de massa em tandem (MS/MS). O uso de um sistema de cromatografia gasosa acoplado a um detetor de massa em tandem (CG-MS/MS) apresenta algumas vantagens tal como o seu poder de alta resolução que garante a identificação de compostos com maior precisão, permitindo a análise de amostras mais complexas. Ao usar a CG-MS/MS, é possível obter limites de deteção e quantificação inferiores quando comparado a outros métodos uma vez que, o uso do detetor MS/MS aumenta a sensibilidade e a seletividade do método, mesmo que os analitos em estudo se encontrem a baixas concentrações (58).

1.2.1.2 Vantagens e inconvenientes

A técnica de DUS pode ser usada como um procedimento alternativo aos métodos mais clássicos devido às diversas vantagens que apresenta tais como, o uso de baixos volumes de amostra, fácil manuseamento e a facilidade de transporte e armazenamento no laboratório, uma vez que dependendo da estabilidade dos compostos os spots podem ser armazenados à temperatura ambiente (56). Dado que, nos países e/ou continentes em desenvolvimento os recursos são limitados, o estado de saúde da população caracterizado pela baixa esperança de vida, pobreza extrema, predominância de doenças transmissíveis e um sistema de saúde muito débil caracterizado pela falta de medicamentos, equipamentos e infraestruturas apropriadas, com contratação maioritariamente de pessoal pouco qualificado, difícil acesso a hospitais próximos das localidades e muita iliteracia na educação para a saúde, esta técnica pode ser uma boa alternativa devido às diversas vantagens mencionadas anteriormente, podendo salvar muitas vidas (59).

Para este procedimento é necessário um pequeno volume de solventes orgânicos, que se encontram dentro das metas de sustentabilidade ambiental da OMS. No entanto, apresenta algumas limitações como problemas com colheitas de urina de 24 horas, o que pode levar a imprecisão nas colheitas de urina, a colheitas perdidas ou imprecisão na determinação do volume de urina recolhido durante as 24 horas. Os resultados podem ainda ser alterados se o paciente tiver uma doença hepática ou renal (60). Esta colheita de urina de 24 horas pode ser importante para a determinação de algumas substâncias.

Embora o pequeno volume de amostra seja uma vantagem, em alguns casos pode também ser uma limitação devido ao fato de que, geralmente, as drogas de abuso e os seus metabolitos estão presentes em concentrações muito baixas nas matrizes biológicas, nomeadamente em escalas de ng mL^{-1} . Devido a estas baixas concentrações e à complexidade destas matrizes, é necessário acoplar outras técnicas analíticas a este procedimento que garantam boa sensibilidade e seletividade (60).

1.9.3 Aplicações

A utilização da DUS pode ser vista de diferentes perspectivas. Por um lado, pode ser usada como um procedimento de extração das amostras, uma vez que o papel de filtro tem a capacidade de reter diversos componentes da matriz biológica. Mas por outro lado, por ser uma técnica recente e pouco explorada, não foi ainda introduzida em laboratórios clínicos de rotina (56).

De outra forma, pode representar uma técnica útil na área da toxicologia clínica e forense, uma vez que se trata de uma prática de amostragem simples, pouco invasiva, rápida e económica e particularmente importante nos casos em que o tempo de vida médio de uma substância é curto, como é o caso de algumas drogas de abuso como a cocaína e a heroína (61,62).

A técnica de DUS pode ser usada para a triagem e monitorização de fármacos, como o caso das benzodiazepinas. Estas substâncias provocam dependência pelo que o seu consumo pode ir para além dos benefícios terapêuticos (63). Lizhu Chen et al. desenvolveram um método para determinar selegilina e os seus metabolitos desmetilselegilina, anfetamina e metanfetamina com recurso a DUS e à cromatografia líquida acoplada à espetrometria de massa em tandem com electrospray (LC-ESI/MS/MS) (64).

Recentemente, a DUS foi-se tornando conhecida e muito útil na deteção de metabolitos voláteis (65) e no rastreamento de doenças metabólicas. No trabalho de Al-Dirbashi et al. (66), os autores relataram um método simples onde usaram a DUS para quantificar o ácido 3-hidroxiglutarico. Esta técnica, juntamente com LC-ESI-MS/MS, foi usada para a determinação de um derivado de glicogénio, Glca1-6Glca1-4Glca1-4Glc (Glc4), em pacientes com uma doença de armazenamento de glicogénio tipo II (67).

1.3 Urina

Na área da toxicologia clínica e forense, é imprescindível a realização de análises para a confirmação de intoxicações agudas ou crónicas. As amostras mais utilizadas são sangue, plasma, soro e urina. No entanto, as amostras não convencionais como cabelo, mecónio, suor e fluido oral têm ganho cada vez mais expressão e têm também sido utilizadas em análises toxicológicas (68).

A urina é um líquido que apresenta uma coloração amarelo-âmbar e um cheiro característico. Forma-se nos rins, a partir da filtração do sangue, conduzida pelos ureteres até à bexiga, onde fica armazenada temporariamente antes de ser excretada

pela uretra. É constituída por várias substâncias (orgânicas e inorgânicas) dissolvidas na água. A ureia é a mais abundante, seguida da creatinina e ácido úrico. Além destes, em quantidades inferiores, podem também estar presentes hormonas, vitaminas e outras substâncias como drogas e medicamentos. Entre os compostos inorgânicos, os presentes em maiores quantidades são o cloreto, o sódio e o potássio (69).

Num indivíduo saudável, a produção diária de urina é de cerca de 1200 mL, dependendo de fatores como a quantidade de líquidos ingerida, perdas de líquidos por outras vias (pelo suor, por exemplo), alterações hormonais, hábitos alimentares, doenças renais, entre outros (70).

A recolha de urina é simples e não invasiva, uma vez que a colheita é feita geralmente em tubos de plástico e as amostras são encaminhadas em seguida para a análise. Quando os procedimentos laboratoriais não podem ser realizados imediatamente ou existe a necessidade de armazenamento da amostra, o ideal é que sejam guardadas no frigorífico a temperaturas entre 2 a 8 °C por até 5 dias, ou congeladas (a -20 °C ou menos) quando for necessário mais tempo (71).

Em relação às análises toxicológicas, a urina apresenta numerosas vantagens tais como, procedimento de colheita como um processo não invasivo, a excreção da maioria das drogas por via urinária, a possibilita da quantificação tanto da droga mãe como dos seus metabolitos e menor quantidade de interferentes como proteínas e lípidos, por exemplo. Outra vantagem reside no fato de esta amostra possuir uma ampla janela de deteção (dias ou semanas), quando comparada com outras amostras biológicas (Figura 6). Apesar de apresentar alta estabilidade quando congelada, o que permite o armazenamento a longo prazo, as amostras de urina sofrem facilmente adulterações (69,70).



Figura 6: Comparação das janelas de deteção para as diferentes matrizes biológicas (71).

2. Justificação do Tema e Objetivos

A agricultura está inevitavelmente associada a um conjunto de variáveis no ecossistema, onde estão incluídas as pragas e doenças nas culturas agrícolas. Estes agentes são responsáveis por perdas no rendimento prejudicando os agricultores. Por essa razão é que se recorre aos pesticidas para proteger as culturas do ataque das pragas.

O fácil acesso e a elevada disponibilidade dos pesticidas têm sido responsáveis por um elevado número de intoxicações causadas por estes compostos. Em Portugal, um estudo realizado entre 2006 e 2007 realça as intoxicações por pesticidas como uma causa importante de internamento e morte. Nesse estudo concluíram que a intoxicação intencional contribuiu para 85,5% dos casos, podendo estar relacionada com a facilidade de acesso a esses compostos e nos hospitais deste estudo as intoxicações foram essencialmente causadas por exposição aos POF (72).

Em Portugal, os estudos sobre intoxicações por pesticidas são escassos, no entanto, dados publicados pelo Centro de Informação Anti-Veneno do ano de 2016 revelam que este centro recebeu 31 604 chamadas relativas a possíveis casos de intoxicações, das quais 4,98% representaram intoxicações por pesticidas. De entre as 1339 chamadas relativas a possíveis intoxicações com pesticidas, 20,31% representam intoxicações por POF e carbamatos.

Os POF, sendo pesticidas inibidores da acetilcolinesterase tais como outras classes de pesticidas, com uma toxicidade elevada e com uma sintomatologia que pode iniciar-se em minutos ou horas, por vezes, pode ser complicado para o profissional de saúde realizar uma rápida identificação deste género de intoxicações.

Por todos esses motivos, o desenvolvimento de um método de identificação dos POF com um menor custo e menos demorado, além de confiável e de fácil execução, seria uma ferramenta muito útil nos casos de intoxicação por tais compostos.

Posto isto, o objetivo do presente trabalho consiste no desenvolvimento de um método que permita a identificação simultânea de POF, frequentemente associados a situações de intoxicação em Portugal, em amostras de urina com recurso a DUS e à cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa em tandem (CG-MS/MS).

3. Parte Experimental

3.1 Materiais e métodos

3.1.1 Instrumentação

- Agitador de rolos mecânico (Phoenix Instruments, Portugal);
- Balança analítica (modelo CP225, Sartorius S.A., Portugal);
- Câmara de congelação a -20 °C (Bosch, Portugal);
- Câmara de refrigeração a 4 °C (Dagard Ibérica, Portugal);
- Centrífuga (Alegra 25R Beckman Coulter, Portugal);
- Coluna capilar (30 m × 0.25 mm (diâmetro interno), 0.25 µm com 5% fenilmetilsiloxano (J&W Scientific, USA);
- Cromatógrafo de gases modelo HP 7890A, equipado com o detetor de espectrometria de massa triplo quadrupolo modelo 7000B (Agilent Technologies, Alemanha);
- Injetor PTV e Amostrador automático MPS2 (Gerstel, Alemanha);
- Micropipetas automáticas de 20, 200 e 1000 µL (Eppendorf, Espanha);
- Papel de filtro Whatman™ Human ID Bloodstain Card BFC 180;
- Sistema de evaporação automático (Turbo Vap® LV Biotage, Portugal);
- Sistema de purificação de água Milli-Q (Advantage A10®, Interface, Portugal);
- Tubos de plástico de 1,5-2 mL (VWR International, Portugal);
- Tubos de vidro com rosca de 16mm de diâmetro (Fisher Scientific, Portugal);
- Vials para cromatografia gasosa;
- Vortex mixer 230V (Labnet Internacional, Portugal).

3.1.2 Reagentes e padrões

Os padrões analíticos de diazinão (DZN), clorpirifos (CLP), paratião-etil (PRT), clorfenvinfos (CLF) e quinalfos (QLP) foram adquiridos à Sigma-Aldrich (Portugal). O etião (ETH), padrão interno, foi adquirido também à Sigma-Aldrich (Portugal). Os restantes reagentes como metanol, acetonitrilo (ambos grau HPLC) diclorometano, hexano, acetato de etilo e isopropanol foram adquiridos à Fisher Scientific (Portugal).

3.1.3 Matriz biológica

A matriz utilizada para a realização deste trabalho laboratorial foi a urina, facultada por elementos do staff do laboratório. Procedimento este habitual na rotina de laboratório.

Foi realizada uma pool destas amostras de urina e armazenada a 4 °C antes da utilização ou congelada a -20 °C, se não fosse para utilização imediata.

3.1.4 Preparação da amostra

A matriz biológica foi inicialmente centrifugada durante 15 minutos a 3000 rpm, de forma a retirar a maioria das proteínas da matriz e tornando-a mais fluída.

3.1.5 Procedimento de extração

O procedimento de extração, já otimizado, consistiu em colocar 50 µL de urina em cada “spot” do cartão *Whatman™ Human ID Bloodstain Card BFC 180* e deixar secar durante 12 horas. Após este tempo, cortou-se o “spot” e este foi colocado em tubos de vidro onde foram adicionados 3 mL de metanol e 50 µL de etião (1 µg/mL). Após esta etapa procedeu-se à agitação durante 25 minutos e à centrifugação durante 5 minutos a 3000 rpm. Posteriormente, o “spot” foi removido do tubo e o extrato foi evaporado e reconstituído com 50 µL de metanol, sendo que 2 µL foram injetados no sistema cromatográfico.

3.1.6 Sistema cromatográfico e condições cromatográficas

Para a execução deste trabalho foi utilizado o sistema de cromatografia gasosa modelo HP 7890A, equipado com o detetor de espectrometria de massa triplo quadrupolo modelo 7000B.

Para obter uma adequada eficiência separativa foi estabelecida uma temperatura inicial de 100 °C durante 4 minutos. Posteriormente, foi realizada uma segunda rampa, de 10 °C por minuto, até alcançar os 200 °C, e finalmente uma terceira rampa, de 24 °C por minuto, até se atingir a temperatura final de 270 °C que foi mantida durante 8 minutos. A amostra é injetada no sistema cromatográfico gasoso e estabeleceu-se um fluxo de 1,0 mL/min de hélio. A nível do espectrómetro de massa estabeleceu-se um fluxo de 2,5 mL/min de azoto na célula de colisão em modo de impacto eletrónico (EI) com uma

corrente de trabalho de 35 μA e a energia de 70 eV. A temperatura do detetor foi de 280 $^{\circ}\text{C}$ e o injetor foi mantido a uma temperatura de 240 $^{\circ}\text{C}$, em modo de injeção *splitless*.

3.1.7. Condições espectrométricas e identificação dos analitos em estudo

Para proceder à identificação dos analitos em estudo foram escolhidas para cada composto as transições que melhor identificavam e caracterizavam cada um deles. Para tal procedeu-se à análise separadamente do espectro de massa em modo scan de cada analito e o seu produto iónico. Escolhido o ião pai foi estudado o padrão de fragmentação. Foram selecionadas duas transições: uma qualitativa e uma quantitativa para cada composto, exceto para o padrão interno. A escolha das transições foi baseada na obtenção de massas mais altas e iões com sinal m/z mais abundante (Tabela 4).

Tabela 4: Tempos de retenção, transições selecionadas e energia de colisão para a identificação dos pesticidas organofosforados em estudo

Analito	Tempo de retenção (tR) (min)	Transições (m/z): Ião precursor → Produto de ião		Energia de colisão (eV)
		Quantitativa	Qualitativa	
Diazinão	14.95	136.6 – 84.1	303.6 – 179.1	10 (15)
Clorpirifos	16.32	196.6 – 168.9	313.1 – 257.8	15 (15)
Paratião-Etil	16.35	290.8 – 109.0	290.8 – 81.0	10 (10)
Clorfenvinfos	16.82	263.0 – 97.9	263.0 – 109.0	10 (10)
Quinalfos	16.84	145.8 – 118.1	156.3 – 129.1	10 (10)
Etião*	17.90	230.7 – 128.9	-	10

*Padrão interno

4. Resultados e discussão

4.1 Otimização do procedimento de extração

4.1.1 Escolha do solvente de extração

A otimização deste processo de extração começou com a seleção adequada do solvente de extração. O solvente de extração deve ser capaz de extrair os analitos de interesse, minimizando a co-extração de outros componentes da matriz que podem interferir na análise cromatográfica. Outros fatores a ter em consideração na escolha do solvente de extração são a sua compatibilidade com a técnica, bem como a sua volatilidade.

Neste estudo, diversos solventes foram avaliados com o objetivo de escolher aquele que permitisse obter melhores resultados. Os solventes escolhidos foram o metanol, acetronilo, diclorometano, hexano, acetato de etilo, isopropanol e as misturas metanol:acetronilo (1:1) e hexano:acetato de etilo (1:1). Para este estudo foi utilizada uma concentração de 50 µg/mL para todos os POF em estudo e de 50 µg/mL para o padrão interno. Para a escolha do solvente de extração foi realizado um estudo univariado, e o metanol foi escolhido pelo seu desempenho a nível de repetibilidade (coeficiente de variação abaixo de 20%) e, pelas áreas relativas obtidas para os compostos em estudo (Figura 7). Cada análise foi realizada em triplicado. Pelos gráficos apresentados foi possível observar que utilizando diclorometano como solvente de extração foram obtidas melhores áreas relativas para o DZN, CLP e QLP. No entanto, tendo em conta os coeficientes de variação obtidos com este solvente optou-se por escolher o metanol como solvente de extração (Anexo 1).

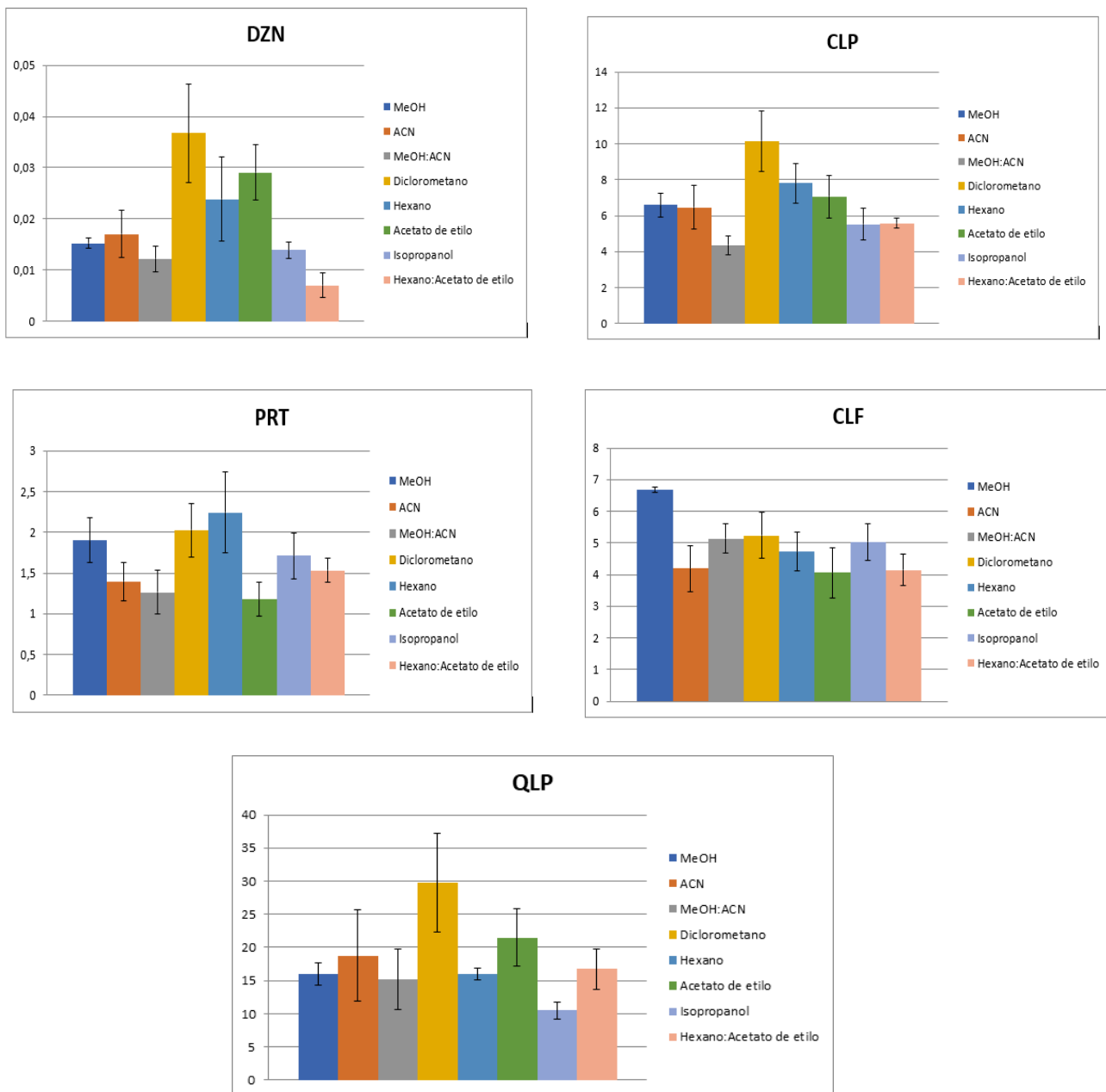


Figura 7: Efeitos dos diferentes solventes orgânicos e/ou misturas no processo de extração.

4.1.2 Desenho experimental

O desenho experimental, mais conhecido pela sigla inglesa *Design of Experiments* (DOE), é uma ferramenta estatística usada com o intuito de otimizar um protocolo experimental, dado que permite estudar a influência de um ou vários fatores (ou variáveis) numa resposta. Assim sendo, é possível estudar o efeito de fatores controlados, minimizando o efeito de fatores não-controláveis. O DOE ainda possui as vantagens de

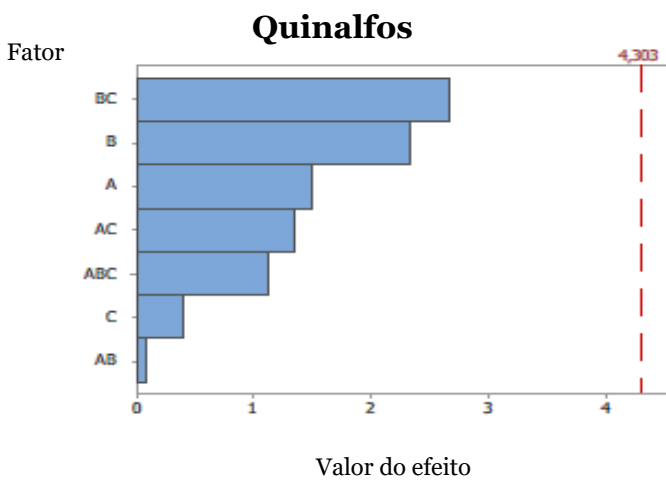
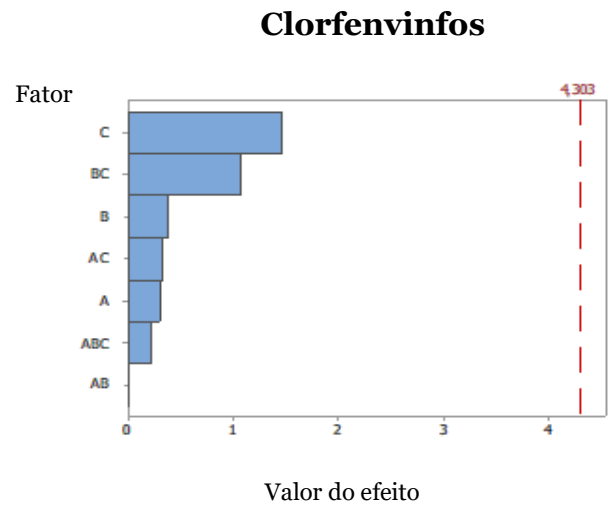
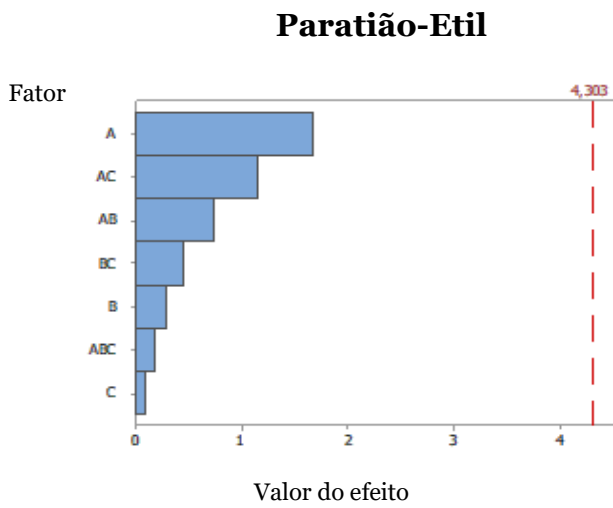
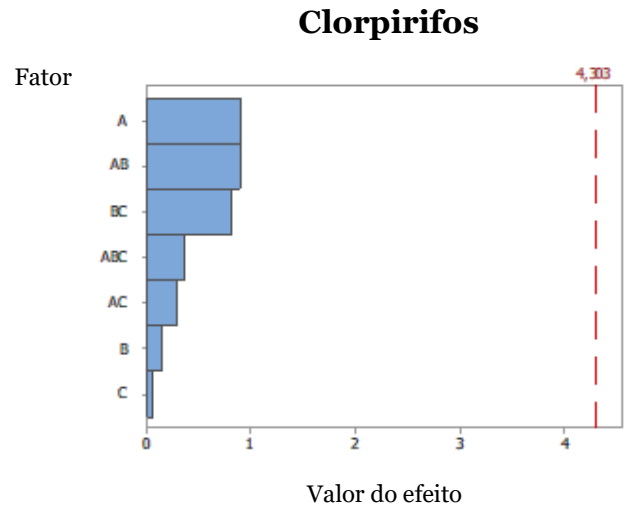
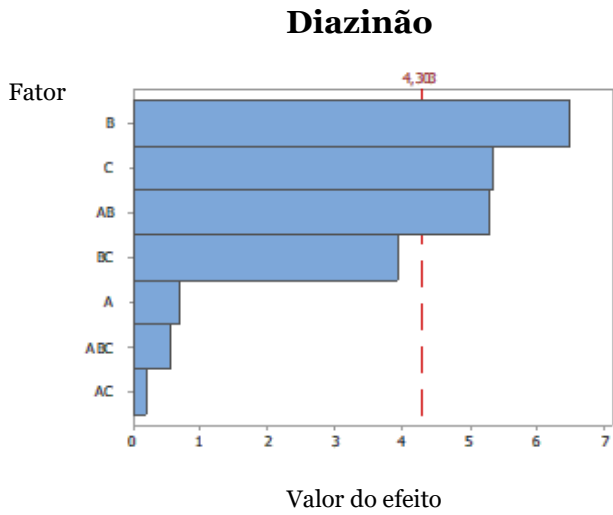
diminuir o número de experiências necessárias, de estudar vários fatores em simultâneo e de avaliar a existência de interações entre fatores, economizando tempo e recursos (73).

Para este trabalho os fatores estudados foram o tempo de secagem, o volume do solvente e o tempo de extração, uma vez que podem afetar o desempenho da DUS.

Para interpretação dos resultados, podem ser considerados os gráficos Pareto e os gráficos do efeito principal. Os gráficos de Pareto são uma forma simples e intuitiva de apresentar os resultados, onde é possível observar o efeito individual bem como o efeito conjunto que os fatores têm na resposta. Na Figura 8 estão representados os gráficos de Pareto obtidos para cada um dos compostos em estudo.

Para interpretação dos resultados, pode ser considerado o limite do valor de t , que determina quando um fator é ou não relevante. Assim, quando o efeito de determinado fator, ou do conjunto de fatores, ultrapassa este limite é indicativo de que esse mesmo fator influencia a resposta.

Dos cinco compostos analisados neste estudo, o único com significado estatístico foi o diazinão, como ilustrado na Figura 8.



Fator	Nome
A	Tempo de secagem (h)
B	Volume do solvente (mL)
C	Tempo de extração (min)

Figura 8: Gráficos de Pareto dos cinco compostos em estudo.

Apesar de com os gráficos de Pareto ser possível retirar alguma informação sobre os resultados é importante também recolher outro tipo de informações, nomeadamente dos gráficos do efeito principal e dos gráficos de interação. Para os gráficos do efeito principal é tido em conta o declive da reta, o qual nos dá informação sobre o tipo de efeito que o fator tem na resposta. Assim, quanto maior o declive, maior será a influência do fator sobre a resposta. Na Figura 9 está representado o gráfico do efeito principal do DZN, dado que foi o único composto com significado estatístico obtido neste estudo.

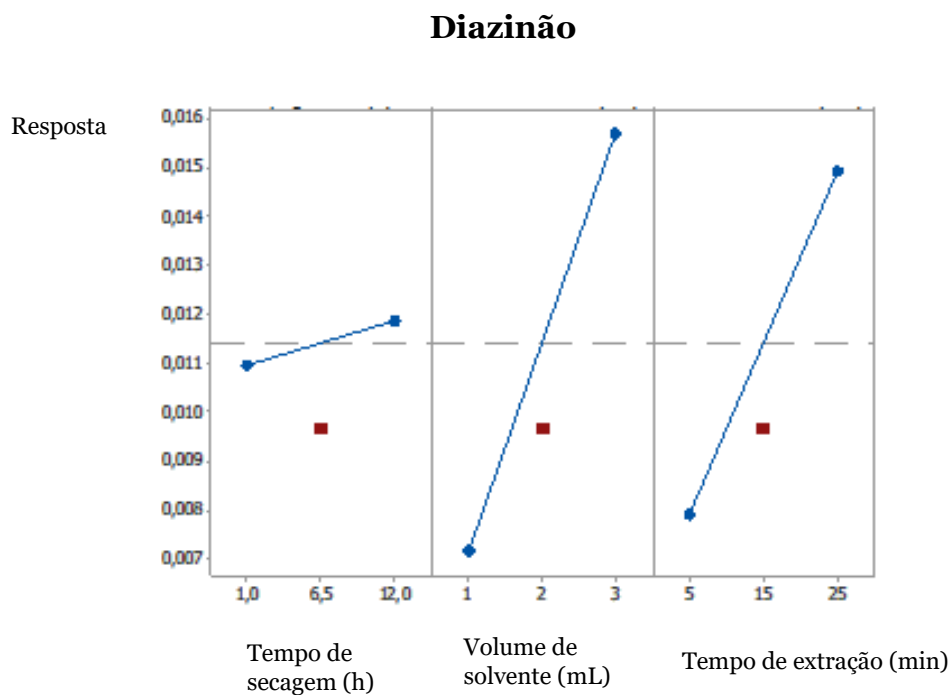


Figura 9:Gráfico do efeito principal dos três fatores para o diazinão.

Os gráficos de interação fornecem informação sobre a interação entre os fatores, que neste caso é confirmada pelo cruzamento entre as linhas. Pela análise do gráfico da Figura 10, podemos verificar que não existem interações significativas visto que parâmetros não se cruzam.

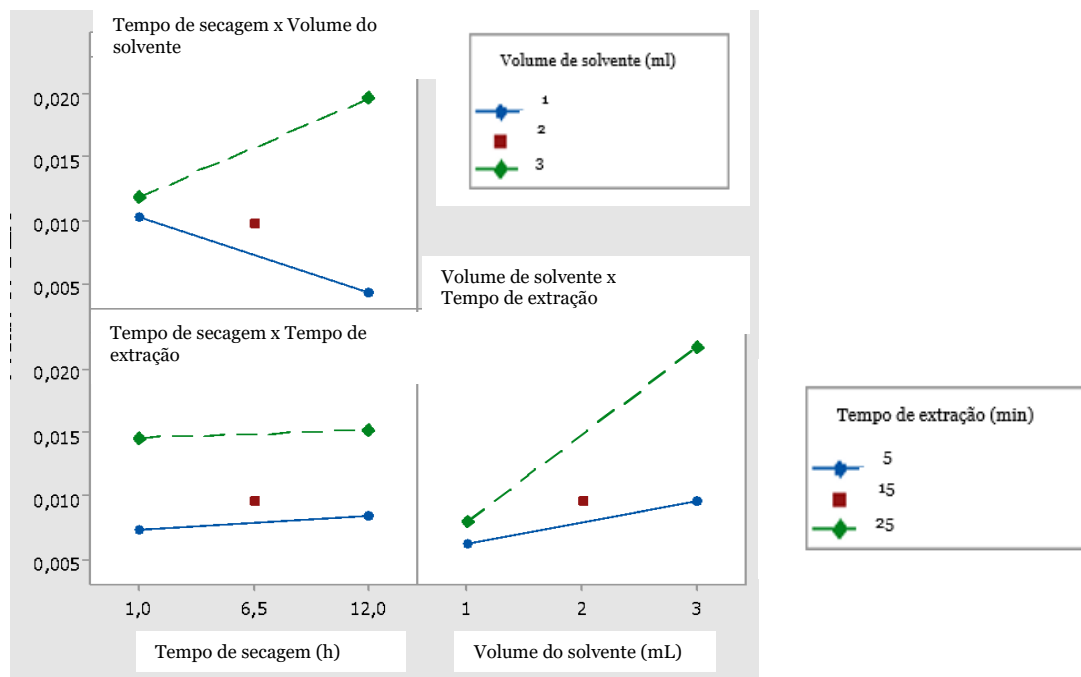


Figura 10: Gráficos de interação para o diazinão.

Deste modo, demonstra-se o enorme potencial de *screening* do planejamento fatorial no desenvolvimento e otimização do método extrativo, já que com um número reduzido de experiências permitiu otimizar o processo de extração com a finalidade de obter o maior rendimento de extração possível. Com base nestes resultados, foi possível definir o tempo de secagem: 12 horas, o volume de solvente: 3 mL e o tempo de extração: 25 minutos.

4.2 Seletividade

A identificação inequívoca de um analito numa amostra por CG-MS/MS em modo MRM, pressupõe o reconhecimento de dois íons escolhidos para a sua caracterização. É importante monitorizar as suas intensidades relativas e por isso há necessidade de estabelecer critérios de aceitação admitidos para as abundâncias relativas dos sinais iónicos. No presente trabalho foram seguidos os critérios de aceitação permitidos para as abundâncias relativas conforme a *World Anti-Doping Agency (WADA)* (74).

A abundância relativa de um íon diagnóstico, expressa como percentagem da intensidade do íon mais intenso (pico base) é determinada por integração da área do pico cromatográfico selecionado normalizada ao pico base (que corresponde a 100%). Além das abundâncias relativas (Tabela 5), os critérios de confirmação qualitativa incluem ainda variação da razão

entre o sinal do íon diagnóstico menos intenso e o sinal correspondente ao ruído da linha de base (razão sinal/ruído) ser superior a 3:1 e o tempo de retenção relativo do composto (TrR), expresso pela razão entre o tR do composto e o tR do padrão interno inferior ou igual a 1% quando comparado ao TrR do padrão do composto em análise.

Tabela 5:Janelas máximas de tolerância permitidas para as abundâncias relativas dos íões monitorizados (74)

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)

De forma a estudar a seletividade foram analisadas diferentes amostras branco (n=10) para verificar as interferências (Figura 11), que podem ter múltiplas origens, desde componentes endógenos da própria matriz biológica, xenóbioticos, metabolitos e produtos de decomposição.

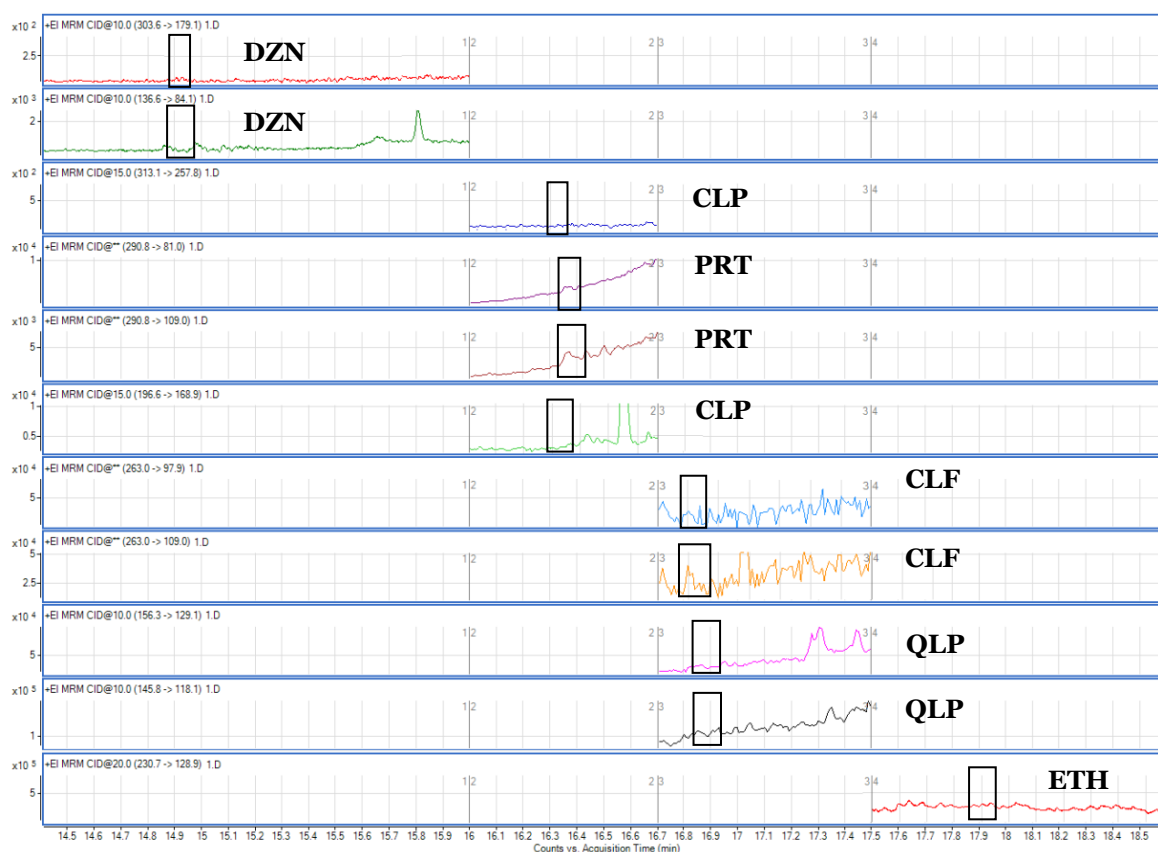


Figura 11:Cromatograma de uma amostra branco.

Pela análise das amostras branco e tendo em conta os critérios supramencionados, não foram observadas interferências dos constituintes da matriz que coeluem com os compostos em estudo e/ou padrão interno.

4.3 Limites de detecção

O limite de detecção (LOD) é a concentração mínima de analito visivelmente distinto de um branco e não tem que ser necessariamente quantificada [75]. Para avaliar este parâmetro foram fortificadas 10 amostras de urina de diferentes origens com os analitos de estudo no intervalo de concentrações de 25-100 ng/mL. Na tabela 6 e na Figura 12 encontram-se os valores referentes aos limites de detecção.

Tabela 6: Tabela resumo dos limites de detecção em ng/mL para os analitos em estudo

Analito	Limite de detecção (ng/mL)
Diazinão	100
Clorpirifos	25
Paratião-etil	100
Clorfenvinfos	25
Quinalfos	25

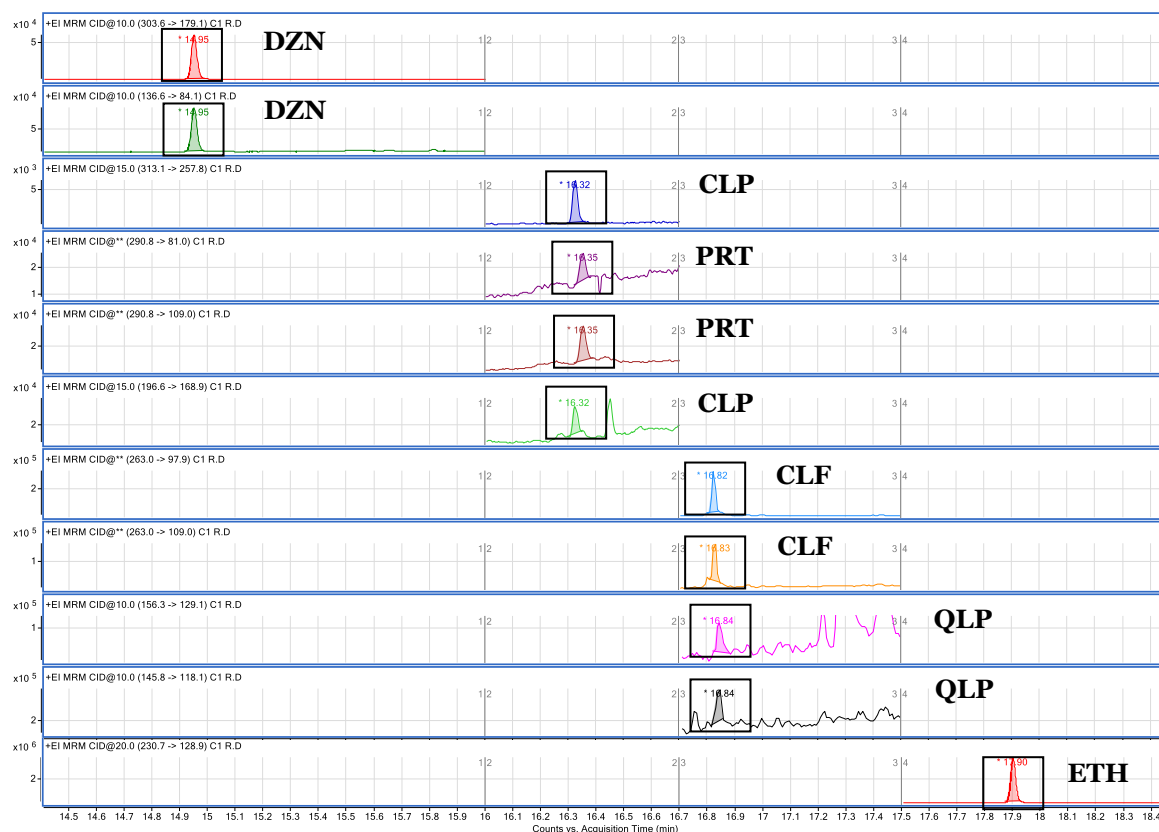


Figura 12: Cromatograma dos compostos aos LOD estudados.

Na bibliografia disponível não se encontram publicados trabalhos que apresentem a junção da DUS e GC-MS/MS. Desta forma, optou-se por comparar os resultados obtidos no presente trabalho com os publicados na literatura sobre técnicas miniaturizadas.

Mohammadzaheri et al. (2020) (76) obtiveram um LOD de 0,15 µg/mL para o DZN utilizando 1000 µL de urina através de microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME) e cromatografia líquida de alta precisão com detector de rede de díodos (HPLC/DAD). Ramin et al. (2019) (77,78), detetaram clorpirifos e malatião em 10 mL de urina através da DLLME e HPLC acoplada a um detetor de ultravioleta (UV). O LOD foi de 0,5 µg/L para ambos os compostos. Gallardo et al. (2006) (79-81) através do uso de microextração em fase sólida (SPME) em modo de imersão direta e a GC-MS detetou dimetoato, quinalfos e paratião em 100 µL de urina. Os autores obtiveram um LOD de 2 ng/mL para o quinalfos, 3 ng/mL para o paratião e 50 ng/mL para o dimetoato. Kaur et al. (2014) (82) obtiveram um LOD de 0,015 ng/mL para o dimetoato utilizando 1mL de urina através de microextração em seringa empacotada (MEPS) e HPLC/UV. Finalmente, Jouyban et al. (2019) (83) determinaram DZN em 5 mL de urina através de DLLME e a CG/MS e obtiveram um LOD de 8 ng/L.

Tendo em conta estes resultados, podemos afirmar que os resultados apresentados neste documento são satisfatórios tendo em conta o reduzido volume de amostra (0,05 mL).

4.4 Recuperação

Para este estudo, e de modo a compreender a percentagem de compostos que podem ser extraídos a partir dos DUS, as recuperações dos analitos foram calculadas em seis níveis de concentrações diferentes entre 25 e 5000 ng/mL. Um grupo de amostras foi fortificado após a extração, enquanto o outro grupo foi fortificado antes da extração. Os resultados de recuperação foram obtidos comparando as áreas de pico relativas das amostras do segundo grupo com as das amostras do primeiro grupo. Na Tabela 7 são mostrados os resultados obtidos.

Tabela 7: Recuperações absolutas de POF (n=3) de amostras de urina

Análitos	Recuperação* (%)					
	25 ng/mL	100 ng/mL	250 ng/mL	500 ng/mL	1000 ng/mL	5000 ng/mL
Diazinão	n.d.	0,36 ± 0,02	0,59 ± 0,11	1,18 ± 0,14	2,57 ± 0,24	7,91 ± 0,88
Clorpirifos	0,22 ± 0,04	0,32 ± 0,02	1,30 ± 0,17	2,45 ± 0,18	3,22 ± 0,22	8,85 ± 0,87
Paratião-etil	n.d.	0,16 ± 0,00	0,41 ± 0,01	1,04 ± 0,19	2,30 ± 0,32	6,15 ± 1,17
Clorfenvinfos	0,18 ± 0,03	0,32 ± 0,02	0,88 ± 0,14	3,30 ± 0,13	3,89 ± 0,13	7,16 ± 1,41
Quinalfos	0,55 ± 0,08	1,03 ± 0,04	3,91 ± 0,49	10,44 ± 0,65	13,88 ± 0,57	32,37 ± 2,70

*Média ± Desvio Padrão; n.d.: não detetado

Uma vez que, até à data, não existe nenhum estudo que utilize a técnica de extração DUS para deteção de pesticidas em amostras de urina, não foi possível comparar os resultados obtidos no presente estudo com outros publicados na literatura.

No entanto, pode comparar-se com outras técnicas de extração, nomeadamente técnicas miniaturizadas. Pelit et al. (2014) (78), recorrendo a microextração líquido-líquido dispersiva com solidificação da gota orgânica flutuante e GC/MS obtiveram uma recuperação de 100,3% para a monitorização de clorpirifos. Estes autores unicamente detetaram este composto. Rami et al. (2019) (75) determinaram clorpirifos em urina através da DLLME e a HPLC-UV. As recuperações obtidas se situaram entre 96.3% - 102.3% (76).

Rami et al. (2019) (77,78) determinaram clorpirifos e malatião em urina através da DLLME e a cromatografia líquida de alta precisão com detetor ultravioleta (HPLC/UV). As recuperações obtidas se situaram entre 96% - 102% para clorpirifos e 96% - 102% para o malatião. Gallardo et al. (2006) (79 - 81) com recurso à SPME em modo de imersão direta e a CG-MS determinou dimetoato, paratião e quinalfos em urina. As recuperações se situaram entre 22% - 46% para o paratião, entre 24% - 27% para o quinalfos e entre 1% e 0,5% para o dimetoato. Mohammadzaheri et al. (2020) (76) determinaram DZN em amostras de urina através de DLLME, e HPLC/DAD. As recuperações obtidas situaram-se entre 75% e 96%. é importante salientar que nestes estudos foi estudada a recuperação relativa, no entanto no presente estudo apresentam-

se dados relativos à recuperação absoluta. Jouyban et al. (2019) (83), determinaram diazinão em 5 mL de urina através de DLLME e a CG/MS. As recuperações relativas obtidas se situaram entre 94% e 95%. Musshoff et. al. (2002) (80), através da SPME em modo “headspace” e CG/MS em amostras de sangue, obtiveram uma recuperação de 3% para o diazinão, 2% para clorfenvinfos, 8% para clopirifos, 5% paratião-etil e 1% para quinalfos. Soares et al. (2018) (52), para a quantificação dos mesmos pesticidas deste estudo, mas recorrendo à técnica de DBS em amostras de sangue obteve recuperações entre 1% - 12%.

Embora as eficiências de extração sejam baixas quando comparadas a outras abordagens de extração, o método apresenta boa sensibilidade, e a DUS pode ser considerada uma técnica inovadora, resultando numa extração rápida e eficiente dos analitos alvo com menor consumo de amostra, bem como de solventes.

4.5 Aplicação a amostras reais

Este projeto carece de aprovação prévia por parte da Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior por não se proceder à recolha de urina de indivíduos intoxicados já que estas urinas chegaram ao Laboratório de Fármaco-toxicologia do UBIMedical com indicação de suspeita de intoxicação.

Uma parte fundamental do processo é a aplicação do método em amostras reais para deteção dos analitos de interesse. Foram obtidas 4 amostras e os resultados foram adquiridos através do software *MassHunter WorkStation Acquisition rev. B.02.01 (Agilent Technologies)*. Apresentam-se da Figura 12 à Figura 15, os cromatogramas obtidos pela análise dessas amostras, onde se identificou o diazinão em todas as amostras reais e clorpirifos na amostra real 4 (Tabela 8). A sua identificação foi possível através da informação obtida da Tabela 4.

Tabela 8: Compostos identificados nas amostras reais

Amostras reais	Tempo de retenção (min)	Transições (m/z): Ião precursor → Produto de Ião		Composto identificado
		Qualitativa	Quantitativa	
Amostra real 1	14.95	303.6 – 179.1	136.6 – 84.1	Diazinão
Amostra real 2	14.95	303.6 – 179.1	136.6 – 84.1	Diazinão
Amostra real 3	14.95	303.6 – 179.1	136.6 – 84.1	Diazinão
Amostra real 4	14.95	303.6 – 179.1	136.6 – 84.1	Diazinão
	16.32	313.1 – 257.8	196.6 – 168.9	Clorpirifos

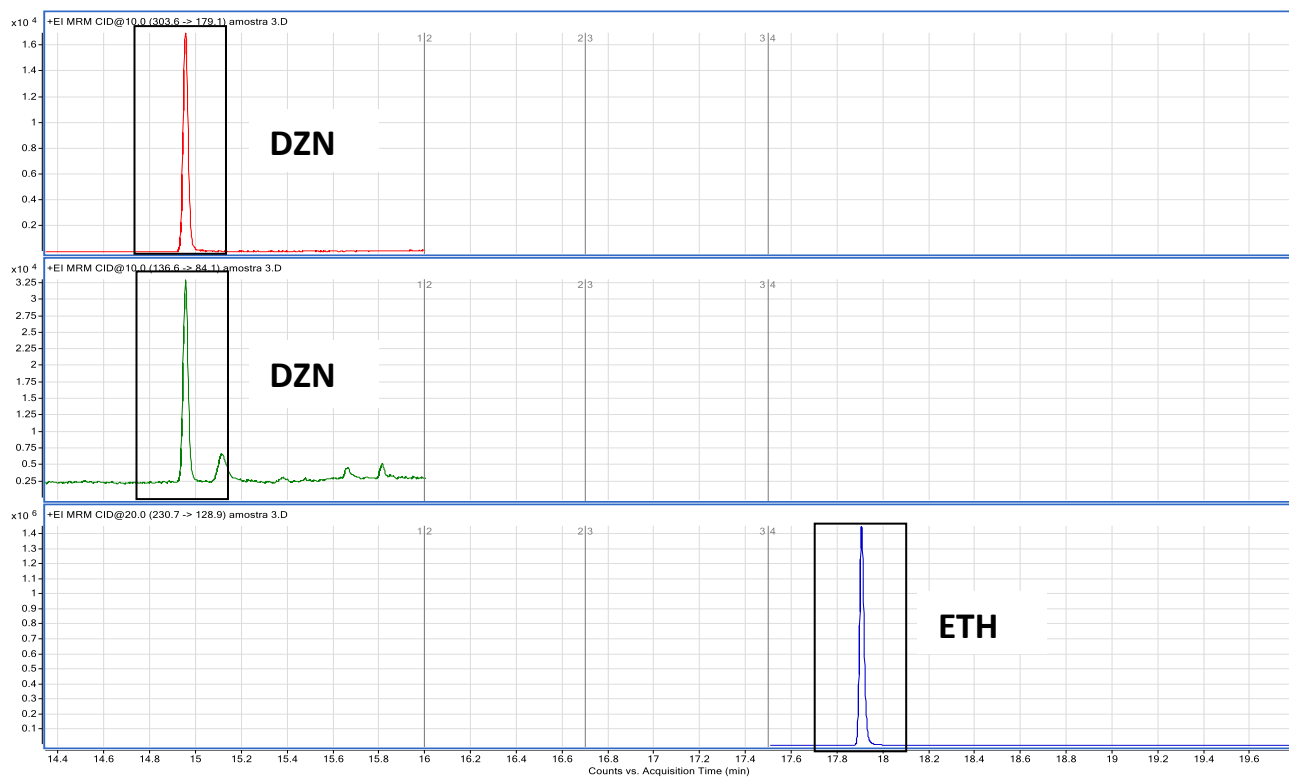


Figura 13: Cromatograma da amostra real 1

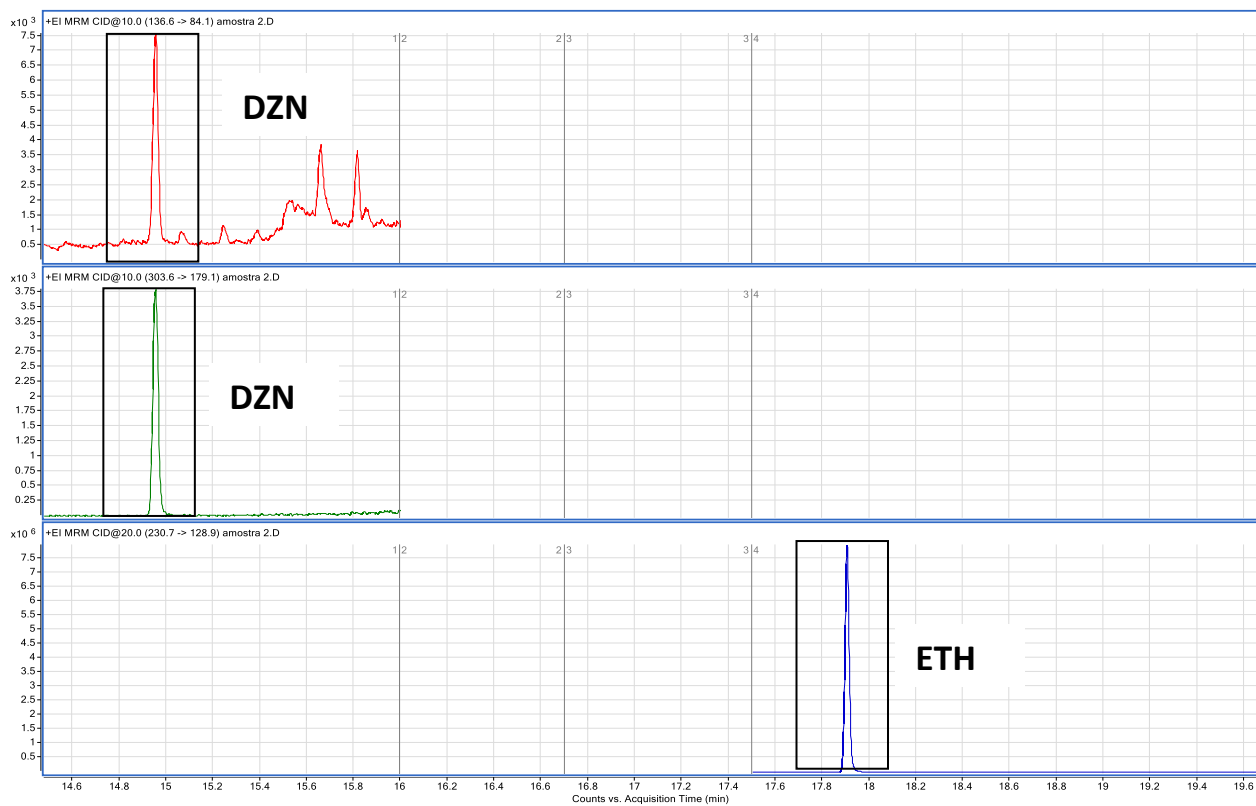


Figura 14: Cromatograma da amostra real 2

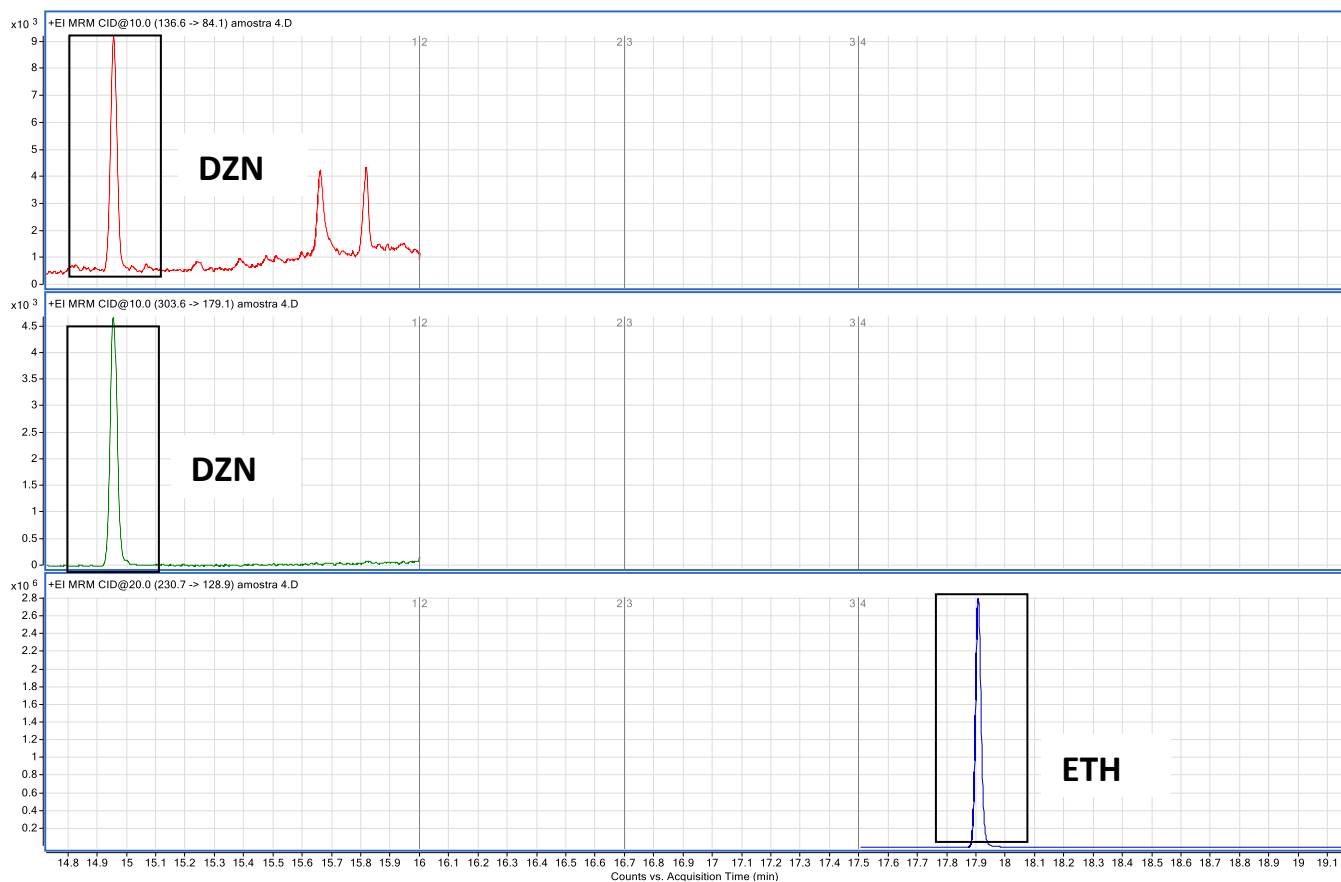


Figura 15: Cromatograma da amostra real 3.

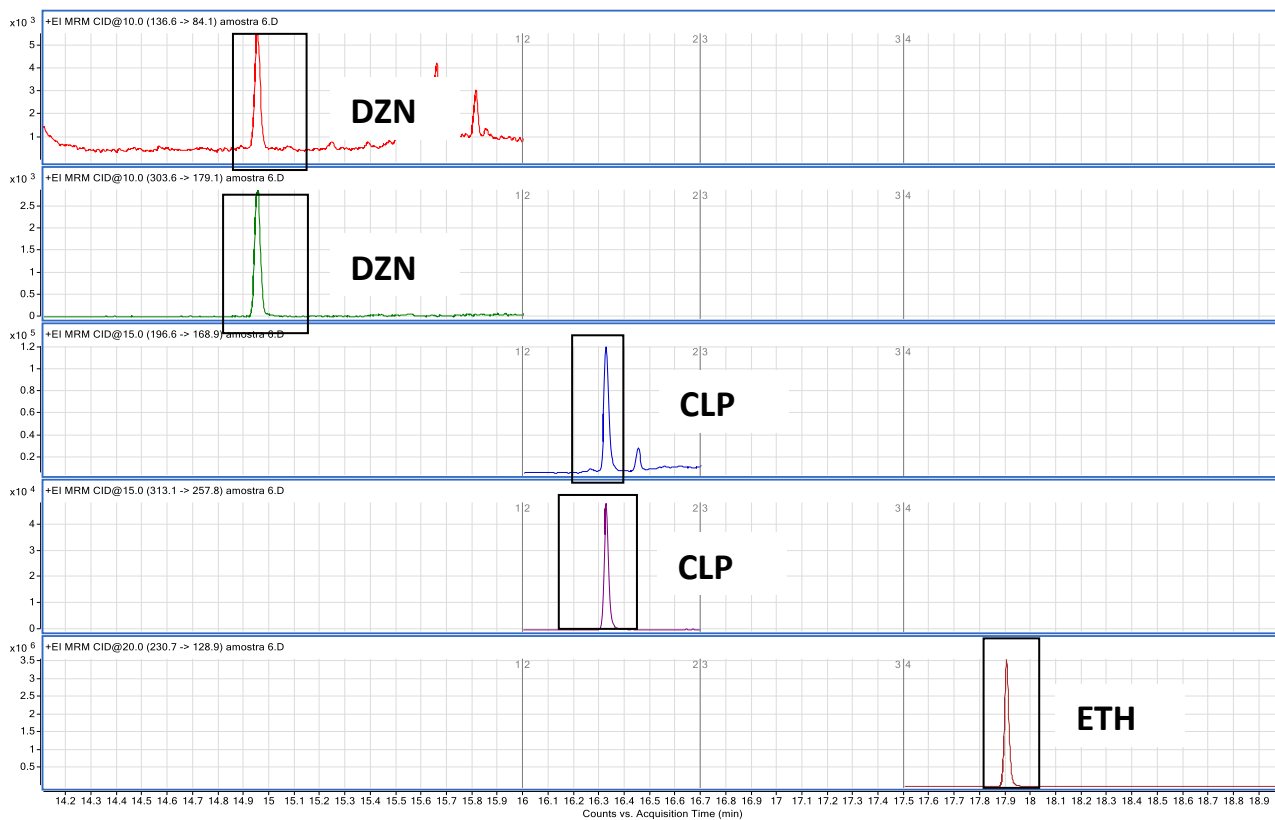


Figura 16: Cromatograma da amostra real 4

5. Conclusão

Os pesticidas são utilizados na agricultura para o controlo de pragas e conseqüentemente para o aumento de produtividade, com o objetivo de satisfazer as necessidades alimentares a nível mundial. Contudo, o fácil acesso, elevada disponibilidade e exposição aos pesticidas, especialmente aos POF, tem sido responsável por um elevado número de intoxicações por estes tóxicos. A toxicidade destes agentes é elevada e o aparecimento da sintomatologia pode iniciar-se em minutos até algumas horas após a exposição, dependendo do grau de exposição, das propriedades físico-químicas do agente e dos excipientes da formulação comercial, bem como da atividade das acetilcolinesterases. Os serviços de urgência hospitalares lidam diariamente com este tipo de intoxicações, tornando-se essencial um método de rápida identificação para determinar qual o tratamento mais eficaz a adotar em casos de urgência.

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia analítica inovadora para a identificação simultânea de POF em amostras de urina através de DUS e CG-MS/MS. Uma das vantagens da utilização desta amostra, é que sua colheita é menos invasiva, sendo mais fácil e menos desconfortável para o doente. Na abordagem da otimização da técnica de DUS foi utilizada a ferramenta estatísticas DOE, que se mostrou essencial para os resultados finais obtidos, uma vez que, permitiu uma gestão laboratorial de tempo e custos, maximizando os resultados obtidos.

Através dos resultados obtidos, foi possível demonstrar que o procedimento de extração deste método é simples, sensível, utiliza baixos volumes tanto de amostra, bem como de solventes orgânicos, do qual resulta menor gasto de consumíveis e menores desperdícios laboratoriais. Conseqüentemente, estas características fazem da DUS uma técnica de extração bastante atrativa do ponto de vista económico, bem como do ponto de vista ambiental. Através desta técnica conseguiram-se identificar POF e é importante salientar que o método descrito é o primeiro estudo que permitiu identificar estes compostos em amostras de urina com recurso à DUS.

Futuramente, espera-se que este método possa ser aplicado em análises de rotina e em situações de toxicologia clínica e forense devido à sua fácil execução, rapidez e baixo custo.

6. Referências bibliográficas

1. Floriano J. Os Hebreus. In Floriano J. O Anticristo e o declínio das Igrejas. 1ª edição: Clube de Autores, 2016. p.20-25.
2. Damalas, C. Understanding Benefits and Risks of Pesticide Use. *Scientific Research and Essay*. 2009;4 (10): 945-949.
3. National Research Council. *The Future Role of Pesticides in US Agriculture*. Washington, DC: The National Academies Press. 2000.
4. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: An Update of Human Exposure and Toxicity. *Archives of Toxicology*. 2017; 91(2):549–99.
5. Marrs T, Ballantyne B. *Pesticides toxicology and international regulation*. England: John Wiley and Sons, Ltd. 2004.
6. Dos Santos, Pina S. A Química dos Insecticidas (parte I). *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*. 2002;2(85):43–7.
7. Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, persistence, and risks”. *Environ Health Perspect*. 2002;110(2):125–8.
8. Taylor EL, Holley AG, Kirk M. “Pesticide Development: A Brief Look at the History”. *South Reg Ext For*. 2007.
9. Kala M., “Pesticides”. In Moffat A.C, Osselton MD , Widdop B., Clarke´s *Analysis of drugs and poisons*. 4ª edição, Londres: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2011, p. 258-287.
10. Costa LG. Current issues in organofosfate toxicology. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 366(1-2):1-13.
11. Singh BK, Walker A. Microbial Degradation of Organophosphorus Compounds. *FEMS Microbiology Reviews*. 2006; 30(3):428–71.
12. Dash DM, Osborne WJ. “Rapid Biodegradation and Biofilm-Mediated Bioremoval of Organophosphorus Pesticides Using an Indigenous *Kosakonia Oryzae* Strain -VITPSCQ3 in a Vertical-Flow Packed Bed Biofilm Bioreactor.” *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020; 192:110290.
13. Obare SO, De C, Guo W, Haywood TL, Samuels TA, Adams CP, Masika NO, Murray DH, Anderson GA, Campbell K, Fletcher K. Fluorescent Chemosensors for Toxic Organophosphorus Pesticides: A Review. *Sensors*. 2010; 10(7):7018–43.

14. Vilanova E, Sogorb MA. The Role of Phosphotriesterases in the Detoxication of Organophosphorus Compounds. *Critical Reviews in Toxicology*. 1999; 29(1):21–57.
15. Gupta RC. Classification and uses of organophosphates and carbamates. In Gupta RC. *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds*. 1ª edição, Amsterdam:Elsevier Academic Press, 2006.p. 5-24.
16. Liu T, Xu S, Lu S, Qin P, Bi B, Ding H, Liu Y, Guo X, Liu X. A Review on Removal of Organophosphorus Pesticides in Constructed Wetland: Performance, Mechanism and Influencing Factors. *Science of the Total Environment*. 2019; 651:2247–68.
17. Narahashi T, Zhao X, Ikeda T, Nagata K, Yeh JZ. 2007. Differential Actions of Insecticides on Target Sites: Basis for Selective Toxicity. *Human and Experimental Toxicology*. 2007. 26(4):361–66.
18. Jaga K, Dharmani C. Sources of Exposure to and Public Health Implications of Organophosphate Pesticides. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2003;14(3):171–85.
19. Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic Disorders of Organophosphorus Compounds and Their Managements. *Archives of Iranian Medicine*. 2008; 11(1):65–89.
20. World Health Organization (WHO). Acute Pesticide Poisoning: A Proposed Classification Tool [Internet]. [citado 5 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041814/en/>
21. Eddleston M. Novel Clinical Toxicology and Pharmacology of Organophosphorus Insecticide Self-Poisoning. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2019; 59(1):341–60.
22. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, Phillips MR, Gunnell D. The Global Burden of Fatal Self-Poisoning with Pesticides 2006-15: Systematic Review. *Journal of Affective Disorders*. 2017; 219:93–104.
23. Barthold CL, Schier JG. Organic Phosphorus Compounds - Nerve Agents. *Critical Care Clinics*. 2005; 21(4):673–89.
24. Vale JA. Toxicokinetic and Toxicodynamic Aspects of Organophosphorus (OP) Insecticide Poisoning. *Toxicology Letters*. 1999;102–103:649–52.
25. Kwong TC. Organophosphate Pesticides: Biochemistry and Clinical Toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2002; 24(1):144–49.

26. Chedik L, Mias-Lucquin D, Bruyere A, Fardel O. In Silico Prediction for Intestinal Absorption and Brain Penetration of Chemical Pesticides in Humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017; 14(7):708.
27. Barr DB, Needham LL. Analytical methods for biological monitoring of exposure to pesticides: a review. *J Chromatogr B*. 2002; 778:5–29.
28. Jain M, Yadav P, Joshi A, Kodgire P. 2019. Advances in Detection of Hazardous Organophosphorus Compounds Using Organophosphorus Hydrolase Based Biosensors. *Critical Reviews in Toxicology* 49(5):387–410.
29. Colovic MB, Krstic DZ, Lazarevic-Pasti TD, Bondzic AM, Vasic VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*. 2013;11(3):315-35.
30. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA.. *Neurociências. Desvendando o Sistema Nervoso*. 4ª edição. Artmed Editora. 2017. 1016p.
31. Amenta F, Tayebati S. Pathways of Acetylcholine Synthesis, Transport and Release as Targets for Treatment of Adult-Onset Cognitive Dysfunction. *Current Medicinal Chemistry*. 2008; 15(5):488–98.
32. Klaassen C. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 9ª edição. McGraw. 2019. 1648p.
33. De Bleecker JL, De Reuck JL, Willems JL. Neurological Aspects of Organophosphate Poisoning. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1992;94(2):93–103.
34. Minton NA, Murray V. A Review of Organophosphate Poisoning. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*. 1998; 3(5):350–75.
35. Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic Disorders of Organophosphorus Compounds and Their Managements. *Archives of Iranian Medicine*. 2008; 11(1):65–89.
36. King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2015; 33(1):133-51.
37. Konickx LA, Bingham K, Eddleston M. Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning? - A cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52(5):531-7.
38. Choi PT, Quinonez LG, Cook DJ, Baxter F, Whitehead L. The use of glycopyrrolate in a case of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Can J Anaesth*. 2010; 45(4):337-40.

39. Guevara JL, Moya Pueyo V. Toxicología médica:clínica y laboral. Madrid:Interamericana McGraw-Hill. 1995.737p.
40. Dikshit PC. Textbook of Forensic Medicine and Toxicology. Nova Deli: Pee Pee.Publishers. 1995.625p.
41. Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Medicamentos, Produtos Veterinários e Fitofarmacêuticos [Internet] [citado 15 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/produtos-fitofarmaceuticos/>
42. Decreto-Lei nº 145/2015 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I, nº148 [Consultado a 15 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/69920329>.
43. Regulamento (CE) nº 1107/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 21 de outubro de 2009. Jornal Oficial da União Europeia.
44. Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Colocação de produtos fitofarmacêuticos no mercado nacional [Internet]. [citado 15 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/produtos-fitofarmaceuticos/colocacao-no-mercado/colocacao-no-mercado-de-produtos-fitofarmaceuticos/>
45. Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Listagem de produtos fitofarmacêuticos autorizados e cancelados [Internet]. [citado 15 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/produtos-fitofarmaceuticos/divulgacao/>
46. Gallardo E, Barroso M, Margalho C, Cruz A, Vieira DN, López-Rivadulla M. Determination of Quinalphos in Blood and Urine by Direct Solid-Phase Microextraction Combined with Gas Chromatography-Mass Spectrometry. Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. 2006; 832(1):162–68.
47. De Alwis H, Needham LL, Barr DB. Determination of Dialkyl Phosphate Metabolites of Organophosphorus Pesticides in Human Urine by Automated Solid-Phase Extraction, Derivatization, and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. Journal of Analytical Toxicology. 2008; 32(9):721–27.
48. Hardt J, Angerer J. Determination of Dialkyl Phosphates in Human Urine Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. Journal of Analytical Toxicology. 2000; 24(8):678–84.

49. Cazorla-Reyes R, Fernández-Moreno JL, González RR, Frenich AG, Vidal JL. "Single Solid Phase Extraction Method for the Simultaneous Analysis of Polar and Non-Polar Pesticides in Urine Samples by Gas Chromatography and Ultra High Pressure Liquid Chromatography Coupled to Tandem Mass Spectrometry." *Talanta*. 2011; 85(1):183–96.
50. Valcárcel M, Cárdenas S, Lucena R. "Microextraction Techniques Microextraction Techniques." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2014;406(8):1999–2000.
51. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*. 1963; 32:338–43.
52. Soares S, Castro T, Rosado T, Fernández N, Barroso M, Gallardo E. New Analytical Approach to Determine Organophosphorus Insecticides in Blood by Dried Matrix Spots Sampling and GC-MS/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2018; 410(30):7955–64.
53. Kolocouri F, Dotsikas Y, Loukas YL. Dried Plasma Spots as an Alternative Sample Collection Technique for the Quantitative LC-MS/MS Determination of Gabapentin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010; 398(3):1339–47.
54. Olagunju A, Bolaji OO, Amara A, Waitt C, Else L, Soyinka J, Adeagbo B, Adejuyigbe E, Siccardi M, Back D, Owen A, Khoo S. Development, Validation and Clinical Application of a Novel Method for the Quantification of Efavirenz in Dried Breast Milk Spots Using LC-MS/MS. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70(2):555–61.
55. Rehim AA, Rehim MA. Dried saliva spot as a sampling technique for saliva samples. *Biomed Chromatogr*. 2014; 28(6):875-7.
55. Michely JA, Meyer MR, Maurer HH. Dried Urine Spots - A Novel Sampling Technique for Comprehensive LC-MSn Drug Screening. *Analytica Chimica Acta*. 2017; 982:112–21.
56. Boulanouar S, Mezzache S, Combès A, Pichon V. Molecularly Imprinted Polymers for the Determination of Organophosphorus Pesticides in Complex Samples. *Talanta*. 2018; 176:465–78.
57. Bravo R, Driskell WJ, Whitehead RD, Needham LL, Barr DB. Quantitation of Dialkyl Phosphate Metabolites of Organophosphate Pesticides in Human Urine Using GC-MS-MS with Isotopic Internal Standards. *Journal of Analytical Toxicology*. 2002;26(5):245–52.

58. Monleau M, Aghokeng A, Eymard-Duvernay S, Dagnra A, Kania D, Ngo-Giang-Huong N, Touré-Kane Coumba, Truong L, Chaix ML, Delaporte E, Ayouba A, Peeters M. Field Evaluation of Dried Blood Spots for Routine HIV-1 Viral Load and Drug Resistance Monitoring in Patients Receiving Antiretroviral Therapy in Africa and Asia. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(2):578-86.
59. Ayre AP, Chaudhari PS, Shaikh J, Jagdale S, Agrawal O. Dried matrix spotting-an innovative sample preparation tool in bioanalysis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2018;9(9):3597.
60. Lee Y, Lai K, Sadrzadeh H. Simultaneous Detection of 19 Drugs of Abuse on Dried Urine Spot by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Biochemistry.* 2013;46(12):1118–24.
61. Otero-Fernández M, Cocho JA, Tabernero MJ, Bermejo AM, Bermejo-Barrera P, Piñeiro AM. Direct Tandem Mass Spectrometry for the Simultaneous Assay of Opioids, Cocaine and Metabolites in Dried Urine Spots. *Analytica Chimica Acta.* 2013; 784:25–32.
62. Jain R, Quraishi R, Ambekar A, Verma A, Gupta P. Dried Urine Spots for Detection of Benzodiazepines. *Indian Journal of Pharmacology.* 2017;49(6):465–69.
63. Chen L, Yu Y, Duan G, Wang X, Shen B, Xiang P. Simultaneous Determination of Selegiline, Desmethylselegiline, R/S-Methamphetamine, and R/S-Amphetamine on Dried Urine Spots by LC/MS/MS: Application to a Pharmacokinetic Study in Urine. *Frontiers in Chemistry.* 2019; 7:1–10.
64. Suh JH, Eom HY, Kim U, Kim J, Cho HD, Kang W, Kim DS, Han SB. Highly sensitive electromembrane extraction for the determination of volatile organic compound metabolites in dried urine spot. *J Chromatogr A.* 2015; 1416:1-9.
65. Al-Dirbashi OY, Kölker S, Ng D, Fisher L, Rupar T, Lepage N, Rashed MS, Santa T, Goodman S, Geraghty MT, Zschocke J, Christensen E, Hoffmann GF, Chakraborty P. “Diagnosis of glutaric aciduria type 1 by measuring 3-hydroxyglutaric acid in dried urine spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry”. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(1):173-80.
66. Young SP, Stevens RD, An Y, Chen YT, Millington DS. Analysis of a Glucose Tetrasaccharide Elevated in Pompe Disease by Stable Isotope Dilution-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Biochemistry.* 2003;316(2):175–80.
67. Gallardo E, Queiroz JA. The Role of Alternative Specimens in Toxicological Analysis. *Biomedical Chromatography.* 2008; 288(3):278–88.

68. Mundt LA, Shanahan K. Exame de Urina e de Fluidos Corporais de Graff. 2ª edição. Artmed Editora. 2011.352p.
69. Dorta DJ, Yonamine M, Costa JL, Martinis BS. Toxicologia Forense. 1ª edição. Blucher. 2013.750p.
70. Delanghe JR, Speeckaert MM. Preanalytics in Urinalysis. Clinical Biochemistry 2016; 49(18):1346–50.
71. Quijano M, Alanas LA, Gamez B. Mathematical Models Employed to Predict the Timeframe of Intoxications as Interpretation Tools in Forensic Cases. Journal of Forensic Toxicology & Pharmacology. 2017; 06(01):1–9.
72. Rodrigues SR, Sá MC, Moura D. Internamentos por Intoxicação com Pesticidas em Portugal. Arquivos de Medicina. 2011; 25:169-173.
73. Miller M, Miller J. Experimental design and optimization in statistics and chemometrics for analytical chemistry, 5ª edição. Pearson College Div. 2005.
74. World Anti-Doping Agency (WADA) [Internet] (citado 3 de Junho de 2021). Disponível em: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_TD2010IDCRv1.0_Identification%20Criteria%20for%20Qualitative%20Assays_May%2008%202010_EN.doc.pdf
75. Scientific Working Group for Forensic Toxicology. Toxicology, Standard practices for method validation in forensic toxicology. J Anal Toxicol. 2013; 452-474.
76. Mohammadzaheri R, Dogahneh M, Kazemipour M, Soltaninejad K. Experimental central composite design-based dispersive liquid-liquid microextraction for HPLC-DAD determination of diazinon in human urine samples: method development and validation. Arh Hig Rada Toksikol. 2020; 71(1):48-55.
77. Ramin M, Khadem M, Omid F, Pourhosein M, Golbabaei F, Shahtaheri SJ. Optimization of dispersive liquid-liquid microextraction procedure for detecting chlorpyrifos in human urine samples. Med J Islam Repub Iran. 2019; 33:71.
78. Ramin M, Khadem M, Omid F, Pourhosein M, Golbabaei F, Shahtaheri SJ. Development of Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Procedure for Trace Determination of Malathion Pesticide in Urine Samples. Iran J Public Health. 2019; 48(10): 1893–1902.

79. Gallardo E, Barroso M, Margalho M, Cruz A, Vieira DN, López -Rivadulla M. Determination of quinalphos in blood and urine by direct solid-phase microextraction combined with gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006; 832(1):162-8.
79. Pelit FO, Yengin C. Application of solidified floating organic drop microextraction method for biomonitoring of chlorpyrifos and its oxon metabolite in urine samples. *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2014; 949-950:109-14.
80. Gallardo E, Barroso M, Margalho M, Cruz A, Vieira DN, López -Rivadulla M. Determination of parathion in biological fluids by means of direct solid-phase microextraction. *Anal Bioanal Chem.* 2006; 386(6):1717-26.
81. Gallardo E, Barroso M, Margalho M, Cruz A, Vieira DN, López -Rivadulla M. Solid-phase microextraction for gas chromatographic/mass spectrometric analysis of dimethoate in human biological samples. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006; 20(5):865-9.
82. Kaur M, Rani M, Malik AK, Singh Aulakh J. Microextraction by packed sorbent-high-pressure liquid chromatographic-ultra violet analysis of endocrine disruptor pesticides in various matrices. 2014; 52(9):977-84.
83. Jouyban A, Farajzadeh MA, Mogaddam M. Dispersive liquid-liquid microextraction based on solidification of deep eutectic solvent droplets for analysis of pesticides in farmer urine and plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2019; 1124:114-121
85. Pelit FO, Yengin C. Application of solidified floating organic drop microextraction method for biomonitoring of chlorpyrifos and its oxon metabolite in urine samples. *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2014; 949-950:109-14.
85. Musshoff F, Junker H, Madea B. Simple determination of 22 organophosphorous pesticides in human blood using headspace solid-phase microextraction and gas chromatography with mass spectrometric detection. *J. Chromatogr. Sci.* 2002; 40(1):29-34.

Capítulo 2 – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária evoluiu ao longo dos anos, passando de um espaço onde a atividade farmacêutica era focada na formulação do medicamento e na sua dispensa, para um espaço onde a prioridade do farmacêutico é o bem-estar do utente, demarcando-se pelo aconselhamento e seguimento farmacoterapêutico (1).

O farmacêutico comunitário, devido à acessibilidade e ao contacto direto com os utentes, tem um papel cada vez mais ativo na comunidade, sendo cada vez mais a primeira escolha, enquanto profissional de saúde, por parte dos utentes e o último profissional a contactar com o doente antes da toma do medicamento. Assim, dada esta relação de proximidade, o farmacêutico encontra-se numa posição privilegiada para atuar em diversas áreas, como deteção precoce de doenças, uso racional dos medicamentos, avaliação das possíveis reações adversas e interações medicamentosas transmitindo estas informações com clareza ao utente e promoção da educação para a saúde contribuindo assim para o aumento da adesão á terapêutica (1,2).

O estágio em Farmácia Comunitária é uma experiência essencial e indispensável que nos permite uma aprendizagem diária e contínua, possibilitando um contacto mais próximo com a organização interna de uma farmácia e com a população que a frequenta.

O presente relatório tem como objetivo a descrição da aprendizagem e experiência adquirida durante o estágio curricular, bem como a caracterização da farmácia e de todas as funções desempenhadas pelo farmacêutico.

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Matias Pereira, no período de 1 de Fevereiro de 2021 até 11 de Junho de 2021, sob a supervisão da Farmacêutica e Diretora Técnica Dra. Susana Matias Pereira.

2. Evolução da Farmácia Comunitária em Portugal

Em Portugal, os primeiros farmacêuticos, conhecidos nessa época por boticários, surgiram por volta do século XII, onde as suas funções se centravam na preparação oficial de medicamentos, com base em formulações galénicas, e orientações necessárias aos utentes sobre o seu uso. No entanto, no início do séc. XVIII surgiu a farmácia química por influência das teorias de Paracelso e do desenvolvimento de técnicas que permitiam a obtenção de medicamentos com princípios ativos puros (3,4).

No final do século XIX, surgem as primeiras indústrias farmacêuticas, sendo nesta altura que se começam a produzir medicamentos de forma mais global, ou seja, a produção em massa. Com esta revolução, as farmácias foram progressivamente perdendo algumas atribuições, tornando o farmacêutico comunitário um agente dispensador de medicamentos produzidos pela indústria. Além disso, o surgimento da prescrição médica e a crescente automatização de processos nas farmácias também contribuíram para a diminuição das funções atribuídas aos farmacêuticos (5).

Este paradigma obrigou o farmacêutico comunitário a se adaptar e a exercer outros serviços, assim, de acordo com Ross Holland e Christine Nimmo (6), é possível verificar que a evolução da farmácia foi efetuada numa série de transições, nomeadamente, numa primeira fase, a farmácia produzia e dispensava os medicamentos. Numa segunda fase, com o surgimento da indústria farmacêutica, muitas farmácias deixaram de produzir medicamentos e focaram-se na dispensa dos medicamentos previamente produzidos. Numa terceira fase, começaram a surgir leis que impediam o farmacêutico de prescrever medicamentos e levando a que apenas se efetuasse a dispensa de medicamentos. Durante uma quarta fase a farmácia comunitária recuperou o poder de aconselhamento de medicamentos. Na última e quinta fase, surgem os Cuidados Farmacêuticos, que colocam o utente e as suas necessidades no centro de todo o processo.

Atualmente, considera-se que o papel do farmacêutico é de elevada importância, uma vez que, para além da dispensa e aconselhamento dos medicamentos, o farmacêutico é também responsável pela educação sobre o seu uso correto e por garantir a máxima efetividade e segurança na saúde do utente (1).

3. Enquadramento legislativo da farmácia comunitária em Portugal

Em Portugal, a entidade pública responsável pela regulamentação e supervisão das farmácias comunitárias é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), garantindo o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros (7).

O Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012 de 1 de Agosto e pela Lei nº16/2013 de 8 de Fevereiro, estabelece o regime jurídico das farmácias comunitárias (8). Frequentemente surgem novas portarias e estas atualizações podem ser acedidas a partir do portal online do INFARMED, que emite circulares normativas, ou da Associação Nacional de Farmácias (ANF) que alerta os profissionais registados para alterações, eventos ou novos dados importantes (7,9).

O progresso científico, as constantes alterações de natureza jurídica e os utentes cada vez mais exigentes e informados tornam o farmacêutico um profissional de saúde que tem de se manter sempre atualizado.

4. Caracterização e organização da farmácia

4.1 Localização e População

A Farmácia Matias Pereira situada na Avenida Principal 82 R/C, da vila de Mões, concelho de Castro Daire, distrito de Viseu é a única farmácia existente nesta vila de pequena dimensão do interior rural de Portugal, proporcionando-se assim a criação de laços de intimidade com os utentes que a frequentam regularmente, contribuindo assim para a sua fidelização à farmácia e para uma maior aceitação do aconselhamento feito por parte dos farmacêuticos.

A farmácia encontra-se localizada próxima do Posto Médico sediado nesta vila, permitindo um acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes de maior qualidade e uma avaliação da sua saúde de uma forma mais segura e eficaz.

A população de utentes que costuma frequentar a farmácia é maioritariamente idosa, muitas vezes com doenças crónicas e polimedicados, requerendo assim uma atenção

redobrada no que diz respeito à possibilidade de ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas.

O Posto Médico sediado nesta vila é uma mais valia para esta população idosa, uma vez que esta tem dificuldades em deslocar-se ao Centro de Saúde mais próximo localizado em Castro Daire.

4.2 Horário de funcionamento

Relativamente ao horário de funcionamento, a Farmácia Matias Pereira, no regime diurno, trabalha semanalmente de segunda a sexta-feira, das 9:30h às 12:30h e das 14:00h às 19:00h, e aos sábados das 9:30h às 13h. De acordo com o artigo nº 57-A, alíneas nº1 e nº2 c) do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, aditado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de Agosto (8), as farmácias cujo valor de faturação ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) seja igual ou inferior a 60 % do valor da faturação média anual por farmácia ao SNS, no ano civil anterior, podem beneficiar de uma redução do horário de funcionamento, não estando abrangidas pelo período de funcionamento semanal mínimo de 44 horas, como descrito no artigo nº2, alínea nº1 da Portaria nº 277/2012, de 12 de Setembro (10).

4.3 Espaço exterior

Relativamente ao espaço exterior (Figura 17), a Farmácia Matias Pereira está identificada por uma cruz verde, com uma placa exterior com o nome da farmácia. Na porta de entrada pode-se ainda observar de forma visível o nome da Diretora técnica, a informação relativa às farmácias no município que estão de serviço de regime permanente e o horário de funcionamento da farmácia, de acordo com o previsto no artigo nº 28 do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de Agosto (8) e com o Manual de Boas Práticas para Farmácia Comunitária (12). Devido às normas em vigor por causa da pandemia COVID -19, a Farmácia Matias Pereira tem informação sobre o uso obrigatório de máscara no interior da farmácia.

A farmácia garante a acessibilidade a todos os potenciais utentes, como crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência, através da existência de uma rampa, cumprindo com o disposto no artigo nº 10 do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de Agosto (8).



Figura 17: Fachada entrada da Farmácia Matias Pereira

4.4 Espaço interior

No que diz respeito ao espaço físico interior (Figura 18), a Farmácia Matias Pereira cumpre com o que está estabelecido no artigo nº 2, alínea nº3 e artigo nº3, alínea 1 a) da Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho (13), uma vez que dispõe das cinco divisões obrigatórias (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado), bem como das áreas mínimas mencionadas neste artigo. Ainda dispõe de uma divisão facultativa (gabinete da direção técnica).

Na zona de atendimento ao público existe um espaço de espera com um banco para o conforto dos utentes e/ou acompanhantes, enquanto aguardam pela sua vez e podemos ainda encontrar uma balança que mede a altura e o peso corporal, permitindo assim o cálculo do Índice de massa corporal (IMC) da pessoa.

Para o atendimento ao público, a farmácia dispõe de um balcão com dois computadores equipados com o software informático Sifarma®, devidamente separados entre os dois pontos de atendimento garantindo a privacidade para com os utentes. Ao lado de cada computador temos uma impressora que imprime os talões de faturação e no caso de receitas manuais faz a impressão no verso das mesmas e uma impressora de etiquetas de códigos de barra, um terminal multibanco, uma caixa registadora e também cada computador possui um leitor ótico. Podemos também encontrar um expositor com a revista Saúde disponível aos utentes que a queiram levar consigo e também estão

afixados alguns serviços farmacêuticos adicionais prestados na farmácia, bem como o respetivo preço.

Podemos também encontrar, bem visível aos utentes, o contentor da VALORMED, permitindo a recolha de medicamentos fora de uso, prazos de validade expirados e embalagens vazias para o seu posterior tratamento. Ainda nesta zona de atendimento, em armários específicos com vitrines, existem medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), como suplementos alimentares, pastilhas para dissolver na boca, efervescentes, produtos dermocosméticos, produtos de higiene oral, puericultura, produtos de higiene íntima e protetores solares. Num armário adjacente específico estão disponíveis os produtos de uso tópico (como por exemplo, os cremes, géis e pomadas) e as saquetas.

Atrás dos balcões, encontram-se expostos, em armários com vitrines, diversos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), organizados por ordem alfabética e dosagem e nas respetivas gavetas encontram-se os xaropes.

Na área restrita ao público, podemos encontrar um espaço reservado a produtos que ficaram em falta durante o atendimento e que posteriormente os utentes os iram levantar na farmácia. Uma área de receção e conferência de encomendas, onde são colocadas as designadas “banheiras” e, posteriormente, é rubricado por parte do profissional da farmácia um documento para efeitos de confirmação de entrega de encomenda. Nesta área encontramos uma bancada equipada com um computador com o software informático Sifarma®, com uma impressora e um leitor ótico para a realização das atividades de receção de encomendas, faturação e devoluções de encomendas. Ainda nesta área existem armários com vitrines onde se localizam os produtos ginecológicos, supositórios, colírios, ampolas, descongestionantes, inaladores, injetáveis, medicamentos de aplicação auricular e soluções orais. Nas respetivas gavetas encontram-se os testes de gravidez, preservativos, material de penso, adesivos, seringas, lancetas e tiras para a medição da glicémia.

Relativamente ao acondicionamento das formas farmacêuticas termolábeis (como por exemplo, insulinas, vacinas e alguns colírios), a farmácia dispõe de um frigorífico, com controlo de temperatura. No armazém encontram-se os medicamentos rececionados em maior quantidade, bem como os medicamentos de uso veterinário.

O gabinete de atendimento personalizado permite que o diálogo com o utente seja mais privado e confidencial. É também utilizado para a determinação de certos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como, medição da pressão arterial, glicémia, colesterol

total e triglicéridos, estando também devidamente equipado com material de primeiros socorros e de apoio à administração de injetáveis.

Atualmente, o laboratório da Farmácia Matias Pereira é utilizado para a reconstituição de preparações extemporâneas, uma vez que as necessidades apresentadas pelos utentes da farmácia não exigem a realização de um grande volume de medicamentos manipulados. Assim, o mesmo apresenta uma bancada, lavatório, exaustor para eliminação de fumos e gases e está equipado com o material de laboratório mínimo obrigatório para as operações que envolvam manipulados, de acordo com o previsto na Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro (14).

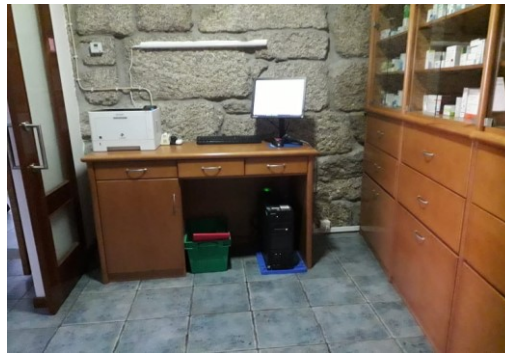
O gabinete da direção técnica é onde se procede ao tratamento de todos os assuntos burocráticos e é onde se encontra guardada a documentação e algumas fontes de informação, como dossiers referentes à gestão de encomendas, necessária para o bom funcionamento da farmácia.

No interior da farmácia também se encontra bem visível aos utentes, sob a forma de placas, o nome da Diretora técnica, a informação sobre a existência do livro de reclamações, do atendimento prioritário às pessoas com deficiência ou incapacidade, pessoas idosas, grávidas e pessoas com crianças ao colo, adesão ao programa VALORMED e a existência de sistemas de vigilância.

Devido às normas em vigor por causa da pandemia COVID -19, a Farmácia Matias Pereira adotou algumas medidas, nomeadamente, colocação de acrílicos em cada ponto de atendimento, foram colocadas fitas amarelas no chão para garantir um distanciamento do utente ao balcão de atendimento, uso obrigatório de máscara e desinfeção recorrente das mãos. Os utentes têm acesso na entrada e ao longo do balcão a uma solução antisséptica de base alcoólica para poderem usar e o atendimento foi restrito á entrada de um número mais reduzido de utentes na farmácia.



A



B



C



D



E



F

Figura 18: Espaço interior da Farmácia Matias Pereira. A- Zona de atendimento; B-Zona de receção de encomendas; C- Gabinete de apoio personalizado; D-Laboratório; E-Armazém; F- Gabinete de direção técnica

4.5 Recursos Humanos

Os recursos humanos são essenciais numa farmácia, pois são eles que estão em contacto direto com os utentes, e que todos os dias procuram satisfazer as suas necessidades, garantindo sempre um atendimento de qualidade. No que diz respeito aos recursos humanos, a farmácia dispõe de um quadro farmacêutico e de um quadro não farmacêutico.

Segundo os artigos nº 23 e nº 24 do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de Agosto e Lei nº 16/2013, de 8 de Fevereiro (8), excetuando as dispostas no artigo 57-A, as farmácias dispõem, pelo menos, de um diretor técnico e de outro farmacêutico, sendo que os farmacêuticos podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado, sob a sua direção e responsabilidade.

A equipa da Farmácia Matias Pereira é constituída no quadro farmacêutico pela Farmacêutica e Diretora técnica Dra. Susana Matias Pereira e no quadro não farmacêutico pelo Técnico de farmácia Alfredo Moita. Além do quadro farmacêutico e não farmacêutico, também faz parte desta equipa a auxiliar de limpeza Elisabete Pereira, responsável pela limpeza e por garantir as condições de higiene em todas as instalações da farmácia.

A direção técnica da Farmácia Matias Pereira encontra-se a cargo da Dra. Susana Matias Pereira, onde as funções do diretor técnico de uma farmácia encontram-se descritas no artigo nº 21 do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de Agosto (8), destacando-se o cumprimento das regras inerentes à prática farmacêutica, garantir o esclarecimento adequado aos utentes acerca do modo mais indicado de utilização dos produtos farmacêuticos e a consequente promoção do uso racional dos mesmos, responsabilidade por todos os atos praticados na farmácia, assegurar que os MSRM só são dispensados em situações excecionais e devidamente justificadas, bem como garantir que a farmácia cumpre todos os requisitos de segurança, higiene e aprovisionamento .

Segundo o artigo nº 57-A , alíneas nº1 e nº 2 a) do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, aditado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de Agosto , a Farmácia Matias Pereira dispensa da obrigatoriedade de um segundo farmacêutico (8).

No que respeita à identificação dos recursos humanos, a farmácia Matias Pereira cumpre o predisposto no artigo nº 32 do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, que menciona que o pessoal que exerce funções de atendimento ao público, deve estar corretamente identificado através do uso de um cartão, que contém o nome e o título profissional (8).

A sinergia e a relação amistosa na Farmácia Matias Pereira são evidentes entre os diversos colaboradores da mesma e com os seus utentes. Isso, em conjunto com o trabalho de equipa, ajuda não só a que o utente seja bem atendido, como também a que a farmácia apresente melhores resultados dada a confiança que se estabelece com os utentes.

4.6 Sistema informático

A Farmácia Matias Pereira dispõe de três computadores, dois deles localizados na zona de atendimento, e outro na sala de receção de encomendas.

O software informático que a Farmácia Matias Pereira utiliza é o Sifarma® fabricado e comercializado pela Glintt – Global Intelligence Technologies.

Este programa medeia todas as atividades relacionadas com a prática farmacêutica, permitindo não só a realização de funções essenciais ao dia-a-dia da farmácia, a gestão e receção de encomendas, processamento de devoluções, faturação e inventário, mas também auxilia o farmacêutico durante o atendimento, permitindo a dispensa de produtos sem receita médica e com receita médica, a realização de vendas suspensas, ou seja, dispensar medicamentos sujeitos a receita médica sem a apresentação da receita médica, com a condição de que a mesma será apresentada posteriormente e ainda fornece informação científica do medicamento, tais como: grupo terapêutico, indicações terapêuticas, a posologia mais indicada, composição quantitativa e qualitativa, efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas.

No que diz respeito aos utentes, permite a criação uma ficha personalizada para o utente onde ficam registados os seus dados. Esta funcionalidade é uma mais valia, dado que, ajuda na identificação dos medicamentos que o utente costuma levar, dos quais muitas vezes este não sabe o nome e para além disso permite um melhor acompanhamento farmacoterapêutico.

Atualmente, a Farmácia Matias Pereira utiliza o Sifarma® nas suas duas valências (Figura 19 e Figura 20), nomeadamente, o Sifarma 2000 e o Sifarma Módulo de atendimento. O Sifarma Módulo atendimento tem o intuito de simplificar a atividade farmacêutica a nível do atendimento, permitindo assim maximizar a segurança no atendimento e garantir um ato de dispensa de medicamentos mais cuidadoso.

A implementação do Sifarma Módulo de atendimento iniciou-se em Fevereiro de 2021, no entanto, como o programa ainda não se encontra totalmente operacional, tem que se recorrer á versão Sifarma 2000.

Ao contrário do Sifarma 2000, o Sifarma Módulo de atendimento apresenta apenas ferramentas referentes ao atendimento e não medeia atividades relacionadas com o processo de gestão, tais como a gestão e receção de encomendas, processamento de devoluções, faturação e inventário.

Deste modo, no início aprender e trabalhar com as duas versões é trabalhoso, no entanto, o facto de saber trabalhar com mais do que uma versão do sistema informático permitiu-me adquirir uma maior versatilidade a nível do atendimento, o que poderá ser relevante futuramente.

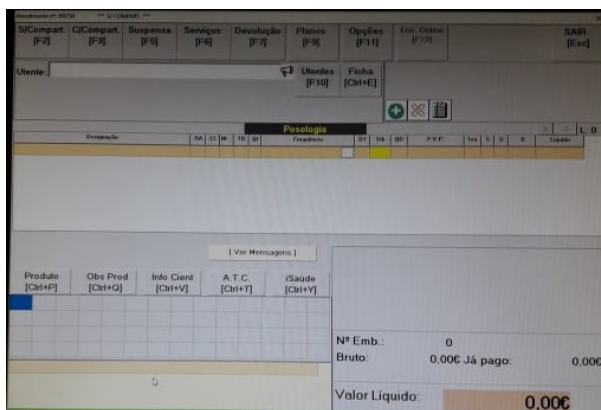


Figura 19: Sifarma 2000



Figura 20: Sifarma Modulo Atendimento

4.7 Informação e Documentação Científica

De forma a prestar um correto aconselhamento e qualquer auxílio ao utente no âmbito da terapia instituída, as farmácias devem garantir a existência de fontes bibliográficas continuamente atualizadas e organizadas. Além destas, pode-se recorrer sempre que necessário a fontes digitalizadas ou acesso via internet.

De acordo com o artigo nº 37 do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto (8), as farmácias têm que ter obrigatoriamente a Farmacopeia Portuguesa e outros documentos que sejam indicados pelo INFARMED, como o Formulário Galénico Português.

Segundo a Norma Geral sobre as Infraestruturas e Equipamentos das Boas Práticas de Farmácia Comunitária, para além da Farmacopeia Portuguesa e do Formulário Galénico Português, outras fontes bibliográficas consideradas obrigatórias no ato de dispensa de medicamentos são o Prontuário Terapêutico, Resumo das Características dos Medicamentos (RCM), Formulários importantes para a atividade, Legislação Farmacêutica, bem como a documentação oficial de regulação da atividade (15).

Neste sentido, a Farmácia Matias Pereira disponibiliza aos seus profissionais as várias fontes bibliográficas referidas anteriormente. Para além desta documentação científica, existem também fontes de informação de carácter digital através do software Sifarma®.

5. Aprovisionamento, Armazenamento e Gestão

As atividades de aprovisionamento, armazenamento e gestão, apesar de pouco visíveis para os utentes da farmácia, fazem parte do dia-a-dia do farmacêutico comunitário. Apesar de a farmácia comunitária ser um espaço dedicado á saúde, também é ao mesmo tempo uma entidade comercial. Logo, de forma a garantir o equilíbrio financeiro sustentável da farmácia e, ao mesmo tempo proporcionar um atendimento de qualidade aos utentes, é fundamental que o farmacêutico possua a capacidade de realizar uma gestão de forma equilibrada, racional e eficaz.

O serviço de aprovisionamento em farmácia comunitária, consiste não só na receção e armazenamento dos diversos produtos, como também no controlo de stocks, bonificações e descontos, do histórico de vendas e da sazonalidade dos produtos.

O aprovisionamento deverá garantir a existência dos produtos desejados pelos utentes e a inexistência ou a reduzida quantidade de produtos não procurados de modo a que se possa satisfazer as necessidades do utente e melhorar o rendimento financeiro da farmácia.

5.1 Seleção de fornecedores e critérios de aquisição

A seleção dos fornecedores é um dos pontos fundamentais na gestão da farmácia. Deverão ser vários os critérios a ter em conta aquando da escolha do fornecedor, nomeadamente, rapidez da entrega, tipo de produtos, facilidade nas devoluções, bonificações, descontos e preços, facilidade de pagamento, qualidade e segurança no transporte e armazenamento e número de entregas diárias.

Para garantir o stock, a Farmácia Matias Pereira, trabalha principalmente com dois fornecedores diários, a OCP Portugal e a Alliance Healthcare, no qual, a entrega dos produtos encomendados é feita em diferentes horários. É importante que a farmácia trabalhe com mais do que um fornecedor porque numa situação em que um determinado produto esteja esgotado tem sempre outros fornecedores a que pode recorrer.

Para além da aquisição dos produtos aos armazenistas, a farmácia pode ainda adquiri-los por contacto direto com os laboratórios ou a distribuidores grossistas. De acordo com o descrito no artigo nº34 do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, alterado pelo

Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto (8), os medicamentos só podem ser adquiridos a fabricantes e distribuidores grossistas autorizados pelo INFARMED.

5.2 Realização de encomendas

As encomendas têm como objetivo o controlo dos stocks, garantindo assim a satisfação das necessidades dos utentes bem como a compra de medicamentos inexistentes na farmácia, mas pretendidos pelo utente.

Os tipos de pedidos de encomendas que a farmácia pode realizar dividem-se em quatro categorias principais: encomendas diárias, encomendas instantâneas, encomendas Via Verde, encomendas diretas e encomendas manuais.

Relativamente às encomendas diárias, na Farmácia Matias Pereira são feitas diariamente e duas vezes por dia (uma no período da manhã e outra ao fim da tarde) através do software informático Sifarma 2000. O software informático Sifarma 2000 tem um papel fundamental na realização das encomendas diárias, sendo possível definir o stock mínimo e o stock máximo para cada produto, consoante o seu consumo. Quando um determinado produto é vendido, o sistema informático regista a sua saída, elaborando automaticamente uma proposta de “pré-encomenda” que inclui todos os produtos para os quais o stock atingiu um nível igual ou inferior ao stock mínimo, estando o sistema programado para definir a encomenda do número de unidades necessárias para que se atinja o stock máximo. Em relação aos stocks máximos e aos stocks mínimos definidos na ficha do produto, estes servem essencialmente para estipular o ponto de encomenda, dado que, se um produto é vendido e o stock passa a ser inferior ao stock mínimo é automaticamente enviado um pedido diário (para posterior aprovação).

Esta “pré-encomenda” é revista e validada ou alterada pelo farmacêutico ou técnico responsável pela gestão de encomendas, mediante a pertinência da sua necessidade, dado que, é possível editar a encomenda, alterando o número de unidades em relação ao número gerado, antes de o aprovar e enviar aos respetivos fornecedores. Se não se pretender encomendar um determinado produto, tanto o stock mínimo, bem como o stock máximo são colocados a zero. Posteriormente esta encomenda é enviada eletronicamente para o fornecedor para depois ser posteriormente entregue na farmácia.

As encomendas instantâneas são realizadas em situações pontuais como, por exemplo, durante um atendimento em há falta de determinado produto. Através da ficha do produto no software informático Sifarma® é possível realizar estas encomendas durante o atendimento ao utente. Podemos consultar a disponibilidade do produto no fornecedor, o prazo de entrega e o preço de custo. Caso esteja disponível, informa-se o utente da data e hora prevista da chegada desse produto e é feita uma reserva do produto em nome do utente.

As encomendas realizadas por Via Verde são reservadas para medicamentos específicos que não é possível obter através de encomenda diária ou instantânea. Esta via excepcional de aquisição de medicamentos pode ser ativada quando a farmácia não tem stock do medicamento pretendido, com base numa receita médica válida. A encomenda é feita a um distribuidor grossista aderente, que satisfaz o pedido com o stock reservado para este fim. O medicamento tem de estar presente na lista anexa do Protocolo de Colaboração do Projeto Medicamento Via Verde (16).

Relativamente às encomendas diretas são realizadas diretamente ao responsável do laboratório de forma a tentar melhores vantagens a nível financeiro. A periodicidade deste tipo de encomendas costuma ser mensal e estão associadas a um prazo maior de entrega e para produtos de maior procura.

Quando a encomenda é realizada diretamente através do telefone ou via email, esta não fica registada no software informático, assim, é necessário a criação de uma encomenda manual no sistema aquando a receção da encomenda, inserindo o fornecedor, o produto e a quantidade encomendada, para posteriormente se dar entrada no sistema informático.

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de realizar encomendas diárias, bem como encomendas instantâneas e por Via Verde. Durante o atendimento, a importância da existência de mais do que um fornecedor é muito útil, uma vez que quando existe uma rutura de stock em um dos fornecedores, geralmente é possível arranjar uma outra alternativa. Também tive a oportunidade de criar encomendas manuais para posteriormente as rececionar e dar entrada no sistema.

5.3 Receção e conferência de encomendas

A receção e conferência de encomendas fazem parte do dia-a-dia da farmácia comunitária e é uma tarefa fundamental, uma vez que estes produtos encomendados passam a constituir o seu stock. As encomendas são entregues na farmácia nas designadas “banheiras”, devendo estas vir acompanhadas de uma guia de remessa/fatura, em duplicado, onde a fatura contém as seguintes informações: indicação do fornecedor, destinatário, número da fatura, data de encomenda, produtos e quantidades encomendadas e enviadas, valor total da fatura, Preço de Venda à Farmácia (PVF), Imposto de Valor Acrescentado (IVA) e Preço de Venda ao Público (PVP) de cada produto encomendado.

A receção tem início com a seleção de uma encomenda no software informático Sifarma 2000, onde se insere o número da fatura e o valor total faturado. Seguidamente, procede-se à leitura ótica de cada um dos produtos através do código de barras ou, na sua incapacidade, inserção do código por via manual.

Realiza-se a conferência, um por um, do prazo de validade, do preço de venda à farmácia, do preço de venda ao público, do número de embalagens e do seu estado de conservação. No caso do produto já não existir em stock ou o seu prazo de validade não coincidir com o valor apresentado no sistema informático efetua-se a sua retificação. Se um novo produto der entrada na farmácia faz-se a criação da ficha desse produto.

É ainda de salientar que as encomendas realizadas por telefone ou via e-mail são rececionadas tendo que se aplicar a funcionalidade “encomenda manual”.

De modo a garantir a conservação adequada dos produtos termolábeis, estes são entregues em “banheiras” com cor distinta e acondicionados em caixas com esferovite e termoacumuladores. Assim, estes produtos são os que detêm prioridade de receção, sendo armazenados no local apropriado após conferência dos prazos de validade e do PVF e PVP.

No decorrer da receção, é efetuada uma conferência dos preços de cada produto mediante comparação entre o que aparece na fatura e o que realmente foi registado. Para facilitar esta tarefa pode-se dispor os produtos por ordem alfabética. É necessário analisar cautelosamente se o PVF e o PVP continuam o mesmo, pois se tal não se verificar, tem que se atualizar o preço no sistema informático manualmente. Além disso, é necessário verificar se existem medicamentos com bonificação.

Antes de terminar a receção da encomenda, verifica-se se o número de embalagens rececionado corresponde ao número indicado na fatura, bem como, é necessário conferir se o preço total corresponde ao valor declarado na fatura.

Para os medicamentos sujeitos a marcação de preço pela farmácia, posteriormente, são impressas as etiquetas, onde constam as seguintes informações: nome, código do produto, preço e valor do IVA aplicado. Nesta situação, deve-se ter o cuidado de colar a etiqueta de forma a que dados relevantes a serem transmitidos aos utentes não sejam ocultados.

Após rececionar as encomendas, a informação dos medicamentos esgotados ou em falta é reencaminhada ao INFARMED e é registado o número correspondente ao registo de benzodiazepinas e estupefacientes. Terminado todo este processo, produtos entram automaticamente no stock da farmácia e as faturas são arquivadas num dossier direccionado para cada um dos fornecedores.

5.4 Marcação de Preços

Em relação aos preços praticados pelas farmácias sobre os produtos, podemos encontrar estas duas situações:

No caso dos MSRM e MNSRM comparticipados, o preço é fixado por decreto-lei, segundo o previsto no artigo nº 103 do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 20/2013 de 14 de Fevereiro (17). Deste modo, o PVP destes produtos encontra-se já impresso na embalagem, sendo previamente estes preços regulados e autorizados pelo INFARMED.

No caso dos MNSRM e outros produtos de saúde, ou seja, não comparticipados, cabe à farmácia a atribuição do PVP, tendo em conta o preço de venda à farmácia, a margem de comercialização da mesma, bem como a taxa de IVA do produto em questão. Estes produtos são previamente marcados com etiquetas que são impressas e coladas na respetiva embalagem.

5.5 Devoluções

No que diz respeito à devolução, são vários os motivos que podem levar à devolução de um produto ao fornecedor, nomeadamente, o facto de o produto não ter sido solicitado ou ter sido enviado em embalagem danificada, com o prazo de validade curto, desistências da compra por parte do utente e ocorrência de inconformidades detetadas na receção de encomendas.

A devolução de qualquer medicamento ou produto é feita através do Sifarma 2000, através do separador “Gestão de Devoluções”, sendo imprescindível nesse procedimento incluir o motivo da devolução, o fornecedor, o produto, a quantidade e o número da fatura. A nota de devolução é impressa em triplicado, sendo a original e a duplicada, carimbadas, rubricadas, datadas e colocadas junto dos produtos a serem devolvidos. A triplicada é arquivada na farmácia.

Caso a devolução seja aceite, este pode enviar quantidade igual do mesmo produto, enviar produtos equivalentes ou uma nota de crédito para a farmácia. No caso de a devolução ser rejeitada, o produto é contabilizado para “quebras” da farmácia.

5.6 Armazenamento

Após a receção e conferência das encomendas, os produtos devem ser armazenados em locais pré-definidos e apropriados, de modo a que as condições de temperatura, humidade e luminosidade sejam asseguradas, de forma a não comprometer a estabilidade dos medicamentos e outros produtos de saúde e para que aquando do atendimento, os elementos da farmácia saibam onde procurar os produtos de uma forma rápida.

Os medicamentos termolábeis são os primeiros a serem armazenados no frigorífico, cuja temperatura deve ser mantida entre os 2°C e os 8°C. Os restantes medicamentos e produtos de saúde são armazenados em armários específicos, como descrito anteriormente na secção “Espaço Interior”, de acordo com a sua forma farmacêutica, por ordem crescente de dosagem, mantendo sempre as embalagens com o prazo de validade mais curto o mais à frente possível para que sejam dispensadas primeiro, de acordo com a regra first expired first out (FEFO).

Durante o período de estágio tive oportunidade de participar no armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, o que se revelou uma mais-valia, dado que, contribuiu para que conhecesse melhor a sua localização, reduzindo assim o tempo na sua procura durante o atendimento.

5.7 Prazos de validade

O controlo de prazos de validade é fundamental para uma eficiente gestão da farmácia, não só para garantir algo potencialmente prejudicial para a saúde dos utentes, mas também para evitar perdas económicas desnecessárias.

Devido a isso, na receção de encomendas é realizado um primeiro controlo da validade do produto, em que se a data de validade for inferior à de um mesmo produto que já faça parte do stock físico da farmácia, esta deve ser atualizada.

Além disso, a Farmácia Matias Pereira realiza também um controlo dos prazos de validade mensalmente, sendo impressa uma listagem gerada pelo software informático SIFARMA 2000, onde constam todos os produtos em stock na farmácia cujo prazo de validade expiravam em três meses. Esta é verificada manualmente e os produtos que têm um prazo de validade inferior a três meses são retirados e enviados para o fornecedor acompanhados de uma nota de devolução com a respetiva justificação. No caso de ocorrerem contradições entre as validades que estavam na embalagem e as registadas no sistema informático, procede-se às respetivas correções no sistema informático.

Durante o estágio tive oportunidade de realizar ambos os processos de controlo dos prazos de validade, percebendo assim a sua importância tanto a nível financeiro bem como para a saúde dos utentes.

5.8 Contagem física de stocks

A gestão de stocks é decisiva para o bom funcionamento de qualquer empresa, não sendo as farmácias exceção à regra. Em contexto de farmácia, define-se como stock o conjunto de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos disponíveis e prontos a serem cedidos mediante as diferentes necessidades dos utentes. Uma correta gestão de stocks permitirá não só rentabilizar e minimizar os gastos, bem como a satisfação do utente.

Para executar esta tarefa, o software informático Sifarma 2000 gera listagens que detalham todos os produtos existentes e que permitem confrontar os stocks físicos com os registados no sistema informático. No caso de existirem contrariedades, procura-se a origem do erro no stock e procede-se à sua correção no sistema informático.

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar esta tarefa de contagem física para controlo de stock, e nos casos em que detetei erros na comparação entre o stock físico e o stock informático, procedi á sua correção no sistema informático. Esta tarefa permitiu-me adquirir a noção de que a correta gestão de stock evita a falta de algum produto essencial para saúde do utente no momento da dispensa e que a farmácia seja afetada pelo excesso de produtos sem saída.

5.9 Controlo de temperatura e humidade

A temperatura e a humidade são dois dos fatores que mais interferem na preservação dos produtos e, por essa razão, devem ser monitorizados. De maneira a monitorizar as condições de conservação dos medicamentos, as farmácias dispõem de um sistema de medição e registo de temperatura e humidade.

De forma a haver um rigoroso controlo destas duas grandezas a Farmácia Matias Pereira possui dois termohigrómetros, posicionados no armazém e na zona de atendimento, e um termómetro localizado no frigorífico.

A temperatura no frigorífico deverá estar sempre compreendida entre os 2º e 8ºC e na área de armazenamento e atendimento deve rondar os 15-25ºC, quanto à percentagem de humidade esta deverá ser sempre inferior a 60 % na área de armazenamento e atendimento. Ao existir este controlo contínuo, pode-se assegurar que no momento da cedência da medicação ao utente, esta se encontra nas melhores condições para administração.

5.10 Reserva de produtos

A reserva de medicamentos e produtos de saúde é uma solução nos casos em que o utente pretende adquirir algo cujo stock na farmácia é nulo no momento do atendimento.

Estas são feitas através de um registo no sistema informático, através da informação do utente e do código do produto, podendo estar ou não associadas à ficha do utente. Após a chegada do produto, este será arrumado em sítios diferentes, consoante se o pagamento pelo utente já foi efetuado ou não. Assim, emite-se um talão de reserva que se anexa ao produto e aquando do levantamento do produto por parte do utente, a reserva passará a dispensada no sistema informático.

Durante o estágio, tive a oportunidade de efetuar reservas durante o período de atendimento, bem como de realizar a tarefa de separar os produtos reservados no momento da receção de encomendas, associando posteriormente ao respetivo talão de reserva e armazenando no respetivo local, para mais tarde ser levantada pelo utente.

6. Medicamentos e outros produtos de saúde

6.1 Produtos de saúde disponíveis na Farmácia

É essencial que o farmacêutico conheça quais os produtos que estão disponíveis na farmácia e que os consiga distinguir para um melhor exercício da sua atividade.

De acordo com o descrito no artigo nº3, alínea hh) do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de Setembro (17), define-se medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.

Assim, todas as farmácias devem dispor de medicamentos genéricos, que são “medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” (17).

Os psicotrópicos e estupefacientes são substâncias extremamente importantes para a medicina, desde que usadas de forma correta, podem trazer benefícios terapêuticos a um número alargado de situações de doença. Uma vez que estes produtos podem ser utilizados de forma ilícita, as autoridades competentes promovem um processo de vigilância apertado, sendo um dos tipos de substâncias mais controlados em todo o mundo e são legislados pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, alterado pela Lei n.º 77/2014, de 11 de novembro (18).

Na Farmácia Matias Pereira são comercializadas várias categorias de produtos de saúde, e ao longo do meu estágio tive oportunidade de contactar este conseguindo identificá-los como:

- ✓ Medicamentos com nome comercial (ex: Zarator[®]);
- ✓ Medicamentos genéricos (ex: Atorvastatina MG);
- ✓ Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (ex: Palexia[®]);
- ✓ Medicamentos e produtos homeopáticos (ex: Stodal[®]);
- ✓ Produtos fitoterapêuticos (ex: Valdispert[®]);
- ✓ Produtos para alimentação especial e dietéticos (ex: Fortimel[®]);
- ✓ Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos (ex: ATL[®] creme gordo);
- ✓ Dispositivos médicos (ex: Tiras de teste para medição da glicemia OneTouch[®]);
- ✓ Medicamentos e produtos de uso veterinário (ex: Tenil Vet[®]);

6.2 Classificação ATC

A classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) é um sistema de classificação em que as substâncias ativas são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema no qual exercem as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas (19).

Neste sistema os fármacos são divididos em cinco níveis diferentes, verificando-se no primeiro nível a divisão em catorze grupos principais (grupo anatómico) que por sua vez se dividem em respetivos subgrupos farmacológicos/terapêuticos que constituem o segundo nível. O terceiro e quarto níveis são subgrupos químicos/ farmacológicos/ terapêuticos. Por fim, o quinto nível é a substância química (19).

Esta é a classificação presente no software informático Sifarma[®]. Quando é necessário verificar se existe algum medicamento com o mesmo princípio ativo, pode-se recorrer a este. Além de nos mostrar os medicamentos que possuem o mesmo princípio ativo pode também mostrar fármacos que pertençam ao mesmo grupo farmacológico.

6.3 Classificação farmacoterapêutica

A classificação farmacoterapêutica dos medicamentos torna possível a identificação dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas. O Prontuário Terapêutico utiliza este tipo de classificação, sendo desta forma importante que o profissional de saúde tenha conhecimento da mesma, de modo a tornar mais eficiente a pesquisa nesta fonte bibliográfica.

No Despacho nº 4742/2014, de 21 de Março, encontra-se no anexo I, a classificação farmacoterapêutica, estando presente no mesmo despacho, no anexo II, uma tabela de correspondência entre a classificação farmacoterapêutica e a classificação ATC (20).

6.4 Classificação por forma farmacêutica

Esta classificação tem por base a forma farmacêutica do produto final, entendendo-se por forma farmacêutica o “estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado” (21).

Na Farmacopeia Portuguesa está presente a classificação das substâncias por forma farmacêutica, onde se verifica a divisão em comprimidos, cápsulas, granulados, pomadas, xarope, entre outros.

7. Interação Farmacêutico- Utente

Apesar da população abrangida por uma farmácia ser bastante heterogênea, todas têm um objetivo em comum quando se dirigem à farmácia, serem atendidos com eficiência, mas acima de tudo com empatia e profissionalismo.

Dessa heterogeneidade advêm diferenças nas posturas adotadas, o que faz com que o farmacêutico tenha a necessidade de se adaptar a diferentes situações no seu dia-a-dia.

É fundamental o farmacêutico aliar as suas capacidades técnico-científicas com as contribuições de outras ciências, de forma a conseguir fornecer um serviço de qualidade ao utente. Assim, a comunicação é um instrumento fundamental à atividade farmacêutica, uma vez que promove o contacto e cria empatia facilitando a relação farmacêutico-utente.

7.1 Princípios éticos de interação com o utente

De acordo com artigo nº 10 do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” (22).

Ainda segundo o artigo nº 30, alínea 1 do Código Deontológico, os farmacêuticos são também “obrigados ao sigilo profissional relativo a todos os factos de que tenham conhecimento no exercício da sua profissão” (22).

Em suma, toda a atividade do farmacêutico tem como objetivo principal o bem-estar do utente. Assim sendo, uma das tarefas mais importantes da atividade farmacêutica consiste em promover a segurança, estabilidade emocional e conforto dos utentes e também compete ao farmacêutico e restantes colaboradores da farmácia, saber interpretar as diferentes facetas da personalidade humana de acordo com os seus valores éticos e morais, de forma a dar resposta adequada aos anseios e dúvidas dos utentes quer a nível terapêutico, bem como a nível emocional.

Na Farmácia Matias Pereira é notório o empenho dos seus profissionais em estabelecer uma relação de empatia e profissionalismo com os seus utentes, desde cuidado de saber escutar as preocupações dos utentes que frequentam a farmácia de forma ajudar a resolver a sua patologia, bem como do serviço não ser executado em “contra-relógio”, mesmo nas horas de maior afluxo, para prestar a atenção necessária ao utente.

7.2 Atendimento ao público

Um dos pontos fundamentais durante o ato de atendimento é a forma de comunicação do farmacêutico com o utente. O farmacêutico deve adaptar a sua forma de comunicar com o utente às condições socioculturais de cada individuo, para que o utente entenda as indicações farmacoterapêuticas e fique esclarecido. Para além disso, o farmacêutico pode deparar-se com situações um pouco complexas, nomeadamente, utentes que insistam na aquisição de MSRM sem possuírem receita médica ou utentes que reajam mal a eventuais questões colocadas pelo farmacêutico, relacionadas com o uso correto e racional dos medicamentos.

Ao longo do estágio, verifiquei uma forte relação de proximidade entre o utente e a equipa da Farmácia Matias Pereira. Pelo facto de a farmácia se situar numa vila onde a maioria das pessoas se conhecem, demonstrou ser um fator fundamental para o ganho da confiança por parte da população e esta proximidade entre o farmacêutico e o utente é bastante importante para a promoção da adesão á terapêutica, bem como na fidelização

dos utentes que normalmente vão á farmácia onde se sentem valorizados e reconhecidos permitindo assim um seguimento individual do utente.

Uma vez que a maioria dos utentes da Farmácia Matias Pereira são idosos polimedicados, muitas vezes tive a necessidade de transformar a linguagem mais técnica numa mais simples, de forma a ser mais facilmente compreendida e desse modo o esquema terapêutico fosse compreendido com sucesso. Sempre que fosse necessário ou fosse solicitado, escrevi a indicação posológica na embalagem dos medicamentos, de modo a evitar esquecimentos e também de forma a o utente ficar esclarecido.

Os casos de aconselhamento/intervenção farmacêutica foram os que inicialmente me suscitaram maior dificuldade, inicialmente pelo facto de não saber qual era o mais indicado para o problema exposto e também por existirem diversos produtos que podem satisfazer a mesma necessidade. Durante o estágio, tive a oportunidade de contactar com algumas situações em que coloquei questões pertinentes, de forma a chegar às necessidades do utente e a poder indicar o MNSRM mais adequado e inicialmente com a ajuda da Dra. Susana Matias Pereira, bem como do Técnico de farmácia Alfredo Moita e com o passar do tempo, comecei a ficar mais confiante e consegui ultrapassar essa dificuldade. Assim, no Anexo 2 seleccionei algumas dessas situações de forma a exemplificar a intervenção farmacêutica

7.3 Automedicação e intervenção farmacêutica

A automedicação é definida como a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde (23).

A prática de automedicação é vista como uma maneira de reduzir os custos com o sistema de saúde, no entanto é necessário avaliar cuidadosamente a relação risco/benefício dessa prática, e os medicamentos passíveis de ser utilizados sem prescrição, objetivando a promoção e a proteção da saúde individual e comunitária (23).

É necessário que a sociedade se consciencialize e entenda que o mesmo medicamento que cura, pode matar ou provocar danos irreversíveis. A prática inadequada da automedicação, tal como a prescrição incorreta, podem ter consequências graves e por vezes irreversíveis. Deste modo, o uso incorreto dos medicamentos representa um problema que deve ser prevenido.

Assim, o farmacêutico deverá reunir o máximo de conhecimentos em áreas da sua competência, que o permitam atuar, correta e eficazmente em situações de automedicação ou de sintomatologia simples.

No processo de aconselhamento, o farmacêutico deve reunir o máximo de informação possível no que diz respeito ao utente e à sua sintomatologia. Admitindo que o utente, muitas vezes, não transmite toda a informação necessária à elaboração de um diagnóstico e seleção adequada do medicamento, é de toda a conveniência aplicar algumas questões pertinentes de forma a obter informação.

O farmacêutico deve ainda considerar se o utente é lactente, criança, adulto, grávida ou idoso, antecedentes medicamentosos, alérgicos e a existência de reações adversas a determinados fármacos.

Depois de reunir e avaliar toda a informação, o farmacêutico encontra-se em posição para direccionar o utente à prática de uma automedicação responsável. Contudo, faz também parte da consciência profissional do farmacêutico o reconhecimento dos seus limites de atuação, pelo que deverá usar o seu juízo profissional para analisar quais são as situações que estão, ou não, ao alcance da sua intervenção.

Ao longo do estágio na Farmácia Matias Pereira, pude contactar com alguns casos de automedicação, nos quais tentei sempre fazer o melhor aconselhamento farmacêutico.

7.4 Valormed

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos fundada em 1999, que surgiu com o intuito de contribuir para a proteção da saúde pública e para a preservação do ambiente, sendo responsável por gerir os resíduos associados a embalagens de medicamentos vazias, fora da validade ou fora de uso. Neste âmbito, estão abrangidos os resíduos das embalagens primárias e secundárias de MSRM ou MNSRM, bem como medicamentos e produtos de uso veterinário de origem e consumo doméstico (24).

As farmácias são um meio muito útil para difundir esta campanha junto dos seus utentes, sensibilizando-os e consciencializando-os para a adoção das boas práticas ambientais. Na Farmácia Matias Pereira, como farmácia aderente ao programa da VALORMED, possui dois contentores específicos para esse efeito, bem visíveis na zona de atendimento, onde os utentes podem colocar as embalagens dos medicamentos vazias, fora de uso ou cujo prazo de validade expirou.

Quando fica cheio ou quando atinge o peso limite, o contentor é devidamente selado, procedendo-se ao seu registo informático, colocando o código do respetivo contentor através da leitura do leitor ótico e selecionando o fornecedor pretendido. Desse registo é emitida uma nota de saída, devidamente assinada, sendo posteriormente anexada ao contentor. Os distribuidores grossistas diários são os que asseguram a sua recolha a partir das farmácias, que os reencaminhará para Centros de Tratamento, onde sofrem um processo de triagem, ou seja, o papel, cartão, plástico e vidro são reciclados e os restantes resíduos, nomeadamente os restos de medicamentos, são incinerados (25). No decorrer do estágio foi visível, de forma sistemática, que os utentes evidenciaram adesão a esta iniciativa, sendo prática comum trazerem medicamentos cuja validade expirou, fora de uso ou as embalagens vazias, o que demonstra que cada vez estão mais conscientes da importância da correta eliminação dos seus medicamentos e dos benefícios que isso pode trazer para o meio ambiente e para a sua saúde. Além disso também tive a oportunidade de desempenhar o procedimento de encaminhamento do contentor do programa VALORMED, realizando o processo de saída do contentor através do sistema informático.

7.5 Projeto Saúde

O Cartão Saúde é uma iniciativa das Farmácias Portuguesas que entrou em vigor a 4 de maio de 2015, substituindo o cartão Farmácias Portuguesas. A aderência a este cartão permite ao utente a acumulação de pontos por cada compra que este realize com um valor monetário igual ou superior a 3 euros, recebendo imediatamente 1 ponto. As outras formas de obter pontos no cartão saúde são através de compras de produtos de bem-estar, como suplementos e dermocosmética, ou em MNSRM ou pelo valor cobrado por um serviço farmacêutico, em que cada euro é convertido em 1 ponto (26).

A acumulação de pontos, pelos aderentes a este programa, permite distintos benefícios, nomeadamente, obtenção de produtos em exposição ou no catálogo do programa, desde que o cartão tenha o mínimo de pontos para abater na aquisição desse produto e a possibilidade de trocarem pontos por vales de dinheiro, podendo o utente usar esses vales para ajudar a pagar a conta da farmácia.

A revista Saúde é uma revista com foco na saúde, publicada mensalmente com distribuição gratuita, tendo como objetivo a promoção da saúde e o bem-estar da população. Todos os meses, para além de divulgar artigos de informação científica de uma forma simples e apelativa, também possui informação relativamente a novos produtos de bem-estar e ainda vales de desconto em determinados produtos (27).

O Projeto Saúde foi algo transversal durante o meu período de estágio, através da distribuição da revista Saúde, da troca de pontos por vales monetários, do rebote de pontos em troca de produtos de saúde e de bem-estar e utilização desses vales monetários aquando do ato do atendimento.

7.6 Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida como a ciência e/ou conjunto de atividades que se dedica à deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos, tendo como objetivo melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da saúde pública (28).

O farmacêutico comunitário assume um papel crucial na farmacovigilância, uma vez que é importante que acompanhe o utente e questione sobre possíveis reações adversas a medicamentos (RAM) que possam ter surgido e que possam comprometer a adesão à terapêutica. Assim, sempre que o farmacêutico identificar ou suspeitar da existência de RAM's deve comunicar ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) para garantir a monitorização contínua eficaz da segurança dos medicamentos e salvaguarda a saúde dos utentes.

A notificação de uma RAM ou de uma suspeita pode ser comunicada ao SNF por qualquer indivíduo, seja profissional de saúde ou utente, através do Portal RAM, pelo preenchimento de um formulário de notificação disponível no site do INFARMED, por e-mail, correio ou contacto telefónico.

8. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos consiste na cedência de medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes, mediante uma prescrição médica, regime de automedicação ou indicação farmacêutica (17).

No momento da dispensa, o farmacêutico deve avaliar a medicação dispensada para identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos, de forma a proteger o utente de possíveis resultados negativos associados à medicação. Assim, o farmacêutico deve assegurar que o utente recebe a informação correta sobre a utilização

dos medicamentos, contribuindo para a redução de problemas e resultados negativos relacionados com estes.

8.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

8.1.1 Prescrição médica e Ato de dispensa

Segundo o Decreto Lei nº176/2006, de 30 de Agosto (17), para que um medicamento seja classificado como um MSRM, tem de constituir, direta ou indiretamente, um risco para a saúde do doente quando utilizado sem vigilância médica, quando utilizado com frequência e em quantidades diferentes daquelas a que se destinam, quando possuem substâncias cuja atividade ou reações adversas ainda são pouco estudadas ou quando se administram por via parentérica.

O ato de dispensa de MSRM constitui uma das principais tarefas do dia-a-dia do farmacêutico comunitário. A validação farmacêutica da prescrição requer uma análise e interpretação cuidadosa e baseada na evidência científica. A pressão imposta pelo tempo, quer porque o utente que está a ser atendido não quer esperar, quer porque há utentes que esperam impacientemente pela sua vez, reflete a falta de compreensão da comunidade acerca da responsabilidade do farmacêutico: interpretar e validar a prescrição, não se reduzindo apenas à dispensa dos medicamentos prescritos no menor tempo possível.

A dispensa ao público de MSRM só pode ocorrer exclusivamente em farmácias, mediante a apresentação de uma prescrição médica. Uma prescrição médica pode apresentar-se sob duas formas, nomeadamente, receita eletrónica desmaterializada (enviada por via SMS ao utente e interpretável através de equipamentos eletrónicos) e eletrónica materializada (a receita é impressa). Em casos excecionais, de acordo com o previsto no artigo nº8 da Portaria nº 224/2015, de 27 de Julho (29), poderá ser realizada a prescrição médica via manual, nomeadamente quando falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês, sendo que o prescriptor deve assinalar na receita qual a exceção aplicável. No anexo 3, 4 e 5 encontra-se representado uma receita manual, uma receita eletrónica materializada e uma receita eletrónica desmaterializada, respetivamente.

Independentemente do modo de disponibilização da prescrição, para que seja possível dispensar o que consta na receita, é necessário que a mesma seja válida e para tal, a receita deverá possuir obrigatoriamente o seguinte conjunto de informações, nomeadamente, a respetiva DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, apresentação (número de unidades por embalagem), quantidade e posologia. No entanto, o médico prescriptor pode incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado, nas situações em que não exista medicamento genérico participado ou apenas exista medicamento de marca, e sob justificação técnica do prescriptor em situações particularizadas como nos casos de prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito conforme informação prestada pelo INFARMED, na suspeita previamente reportada ao INFARMED, I. P. de intolerância ou reação adversa a um medicamento que contenha a mesma substância ativa e quando a prescrição do medicamento assegura a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias (29).

A dispensa de medicamentos através de uma receita manual exige maior atenção por parte do farmacêutico, uma vez que só se pode efetuar a dispensa na verificação de alguns critérios, nomeadamente, vinheta com a identificação do médico prescriptor e respetiva assinatura, dados do utente, regime de comparticipação, local de prescrição, justificação para a prescrição por via manual e validade, dado que este tipo de receitas possui validade de trinta dias contada a partir da data da sua emissão (29).

No ato da dispensa, cabe ainda ao farmacêutico, ou outro profissional técnico devidamente habilitado, informar o utente sobre o seu direito de opção pelo medicamento mais barato. Assim, as farmácias devem dispor de três medicamentos, de entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. O utente poderá ainda optar por dispensar todos os produtos prescritos, ou apenas parte deles, sendo possível levantar a restante medicação posteriormente. Terminado o atendimento, deve sempre questionar-se o utente sobre a possibilidade de alguma dúvida relativa à medicação e, por fim, finaliza-se a venda com a impressão da fatura e do talão de faturação no verso da receita, onde o utente assina. A fatura é carimbada e dada ao utente juntamente com os medicamentos. No caso da dispensa de uma receita manual, esta é carimbada, datada e assinada pelo operador que fez a dispensa e permanece na farmácia para a faturação no final de cada mês, sendo conferida uma segunda vez por um dos farmacêuticos presentes na farmácia.

Ao longo do meu estágio, a maioria das receitas com que me deparei foram as receitas eletrônicas, materializadas e desmaterializadas, as quais têm a vantagem de terem a leitura facilitada, o que diminui a possibilidade de erros no ato de dispensa. No entanto, para muitos dos utentes da farmácia, especialmente a população idosa, quando estas lhes eram enviadas para o telemóvel, era desafiante acederem à respetiva mensagem. Dessa forma, sempre que detetava essa dificuldade, ajudava o utente a encontrar a mensagem e, quando ficavam embalagens por dispensar, através do sistema Sifarma Modulo Atendimento, imprimia-a e preenchia manualmente o código de dispensa e o código de opção. Sempre que se recebia receitas manuais tinha-se de ter o cuidado de conferir se todos os parâmetros estavam devidamente preenchidos para que a mesma não fosse rejeitada posteriormente. Era também muito comum a receção de receitas médicas perto de acabarem o prazo, e por isso, sempre que se detetava que o prazo de dispensa estava a terminar, tinha-se o cuidado de alertar o utente.

8.1.2 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

A dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos encontra-se sujeita a um controlo especial e a algumas exigências que devem ser respeitadas.

Tendo em conta que estes medicamentos só devem ser utilizados perante indicação médica, todos os medicamentos que contenham estas substâncias são MSRM, assim só podem ser dispensados mediante a apresentação de uma prescrição médica. No caso da prescrição se apresentar mediante uma receita manual ou mediante uma receita eletrónica materializada, o psicotrópico ou estupefaciente tem de vir prescrito isoladamente na receita. Enquanto que em receitas eletrónicas desmaterializadas, pode ser prescrito em conjunto com outro tipo de medicamentos desde que a linha de prescrição seja indicativa do tipo de medicamento (30).

Este tipo de medicamento só pode ser dispensado ao próprio utente ou á pessoa adquirente responsável por cuidar do utente em caso de incapacidade deste, no entanto, é sempre necessário a apresentação de um documento de identificação (ex: cartão de cidadão). É efetuado o registo do nome e morada do utente e do adquirente, número de identificação, data da validade do cartão de cidadão e idade do utente.

No final do atendimento é impresso um comprovativo que corresponde ao psicotrópico ou estupefaciente dispensado sendo devidamente assinado pelo utente ou adquirente. Posteriormente, o comprovativo é carimbado, datado e assinado pelo farmacêutico

responsável e arquivado num dossier próprio. Quando se trata de uma receita manual ou de uma receita eletrónica materializada, no verso da receita é ainda impresso um talão como comprovativo da dispensa onde constam o nome e o número de identificação do adquirente, sendo posteriormente assinado pelo próprio e também carimbado, assinado e datado pelo profissional responsável pela sua dispensa.

Uma vez que o controlo e a fiscalização é apertada sobre a circulação dos medicamentos que contêm substâncias psicotrópicas ou estupefacientes, é obrigatório comunicar ao INFARMED os registos da farmácia destes medicamentos.

Mensalmente são guardados e arquivados na farmácia os registos referentes aos medicamentos que contem estas substâncias, nomeadamente, cópia da fatura do fornecedor, documento original das requisições aos armazenistas, sendo que uma cópia da requisição é devolvida ao armazenista, depois de assinada e carimbada pelo diretor técnico, cópia dos talões de dispensa e cópia das receitas manuais. Estes documentos são guardados no arquivo da farmácia por um período de três anos.

8.1.3 Vendas suspensas

Ocasionalmente, surge a necessidade de dispensar um determinado medicamento a um utente sem uma prescrição médica válida aquando o momento da dispensa. Este processo pode ser realizado excepcionalmente, em situações de emergência, quando o farmacêutico tem conhecimento de que o utente realiza uma determinada terapêutica, através do histórico presente na ficha do utente em acompanhamento local no programa Sifarma®. Tal permite ao utente a continuidade do tratamento até à sua próxima consulta médica.

Nesta situação excepcional, é realizada uma venda suspensa que fica registada na ficha do utente e pendente de regularização. É importante ressaltar ao utente a importância de apresentar posteriormente a prescrição médica para o medicamento dispensado em venda suspensa, com a maior brevidade possível.

A situação da pandemia Covid-19 levou a que muitas consultas fossem adiadas ou até mesmo canceladas, assim foi necessário recorrer à realização de vendas suspensas de forma mais frequente do que em situação habitual. Ao longo do estágio deparei-me com algumas destas situações excecionais.

8.1.4 Regimes de participação

A participação de um determinado medicamento permite que uma percentagem do seu preço seja suportado por um organismo específico, sendo assegurado pelo utente a diferença entre o valor do PVP total e o valor da participação. No final de cada mês, a farmácia é reembolsada com base na participação aplicada.

Em relação ao regime geral de participação, este é dividido em diferentes escalões, de acordo com a sua classificação farmacêutica, nomeadamente, o escalão A corresponde a 90 % da participação, o B corresponde a 69 %, o C corresponde a 37 % e o D corresponde a 15 %. Em determinados casos, como é o caso dos pensionistas ou de utentes com patologias específicas, usufruem de um regime especial de participação onde é acrescido 5 % para o escalão A e 15 % para os escalões B, C e D (31).

Logo, de entre os planos de participação mais frequentes na Farmácia Matias Pereira destaca-se o plano 01 que corresponde ao regime geral de participação pelo SNS e o plano 48 que corresponde ao regime especial de participação pelo SNS, plano este associado aos utentes pensionistas/reformados.

A maioria dos utentes beneficia da participação assegurada pelo SNS. No entanto, existem ainda outros organismos que fazem complementaridade com o SNS, nomeadamente, do SÁVIDA (trabalhadores da EDP), da ADM (assistência na doença a militares) e do SAMS (trabalhadores bancários). Na presença destes casos, é necessário verificar se o cartão de beneficiário do utente se encontra válido e no caso dos utentes da ADM, se estão abrangidos pelo regime especial. Seguidamente, seleciona-se a participação adicional e faz-se a leitura do número de beneficiário que consta no cartão. Por fim, é emitido um documento comprovativo em formato de talão que deve ser assinado pelo utente. Seguidamente é necessário tirar uma fotocópia à receita e anexar o documento comprovativo e a fotocópia do cartão, sendo posteriormente enviado para o organismo de complementaridade

Nos casos de se tratar de uma receita manual, é importante identificar corretamente o plano de participação a que estas estão sujeitas, caso contrário, não será reembolsado o valor da participação à farmácia. No final do atendimento, no verso destas receitas é impresso o documento de faturação com a descrição dos medicamentos dispensados e respetivas quantidades, o regime de participação e a data de dispensa.

O utente assina este documento e a receita é assinada, datada e carimbada pelo farmacêutico ou pelo profissional responsável pela dispensa que a arquiva juntamente com as restantes para proceder ao receituário no final do mês. No caso das receitas eletrónicas, o regime de comparticipação é aplicado automaticamente,

Além disso, existe também o programa Abem, um programa solidário da Associação Dignidade, uma instituição particular de solidariedade social, que tem como objetivo beneficiar os utentes que se encontram numa situação de carência económica e não conseguem adquirir os medicamentos que precisam, comparticipando a totalidade dos MSRM. A cada beneficiário do programa Abem é-lhe atribuído um cartão que lhe permite aceder aos medicamentos prescritos (32).

Ainda existem outros que se regem por legislação própria, como é o caso dos produtos utilizados na Diabetes *Mellitus* que são comparticipados pelo estado através do protocolo DS . Seringas, agulhas e lancetas são comparticipadas em 100% e tiras de teste possuem uma comparticipação de 85% (33).

8.2 Medicamentos não sujeitos a receita médica

Ao contrário dos MSRM, os MNSRM podem ser adquiridos, sem apresentação de uma receita médica e em outros locais devidamente autorizados pelo INFARMED, no entanto, estes medicamentos devem ser utilizados de acordo com as indicações terapêuticas. Dentro desta categoria de medicamentos podem ainda ser distinguidos os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) (ex: Fucidine®, Actifed®). Estes medicamentos apenas podem ser cedidos em farmácias, sob intervenção farmacêutica, caso a sua DCI conste na lista do Anexo I do Regulamento dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (34)

Durante a dispensa de MNSRM, o farmacêutico deve avaliar se o medicamento é efetivamente necessário e/ou adequado ao utente, analisando o motivo pelo qual o utente apresenta queixas, duração e intensidade dos sintomas, a presença de comorbilidades e de outra medicação que possa estar a tomar. No momento da dispensa, deve-se transmitir ao utente as informações sobre a posologia, contra-indicações e efeitos secundários dos MNSRM e alertar para consulta médica caso a situação não apresente melhorias num determinado período de tempo.

No decorrer do estágio procedi à dispensa de MNSRM e MNSRM-EF, sob supervisão farmacêutica. Após análise da situação, procedia ao aconselhamento de medidas farmacológicas e não farmacológicas, explicando a posologia da medicação dispensada e indicando que em caso de piora ou alteração dos sintomas deveria procurar aconselhamento médico. Nos primeiros meses de estágio (Fevereiro, Março), os MNSRM dispensados na Farmácia Matias Pereira eram maioritariamente dirigidos para gripes, tosse seca ou com expetoração, dores de garganta, alívio da congestão nasal, dores musculares e cefaleias. Posteriormente, nos meses seguintes, com a chegada da Primavera, os MNSRM mais vendidos eram relativos a alergias, afeções cutâneas e afeções oculares, proteção solar, produtos para as queimaduras solares e picadas de insetos. Deparei-me ainda com casos de diarreia, obstipação, piroses, micoses, gengivites e odontalgia.

8.3 Preparação e Dispensa de medicação para instituição

Cada vez mais uma farmácia tem de se saber diferenciar das outras, de forma a oferecer melhores serviços aos utentes. Assim, outros dos serviços prestados pela Farmácia Matias Pereira é a preparação e dispensa de medicação para instituições.

Para a prestação deste serviço, a Farmácia Matias Pereira e as restantes farmácias do concelho fizeram um acordo com a Santa Casa da Misericórdia de Castro Daire, em que a cedência de medicação para este local se realiza mensalmente e de forma rotativa entre as farmácias.

Além disso, também prepara e dispensa a medicação para o Centro Paroquial de Mões, Assocrel (Associação de Solidariedade Social, Cultural e Recreativa de Lamas) e Centro Social Paroquial de Várzea da Serra.

Ao longo do estágio, uma das minhas tarefas era fazer a preparação e dispensa da medicação para os lares e instituições. Para isso tinha de recorrer ao Sifarma 2000® para saber se o utente costumava recorrer a genéricos ou a medicamentos de marca, bem como saber qual o laboratório que normalmente utilizava e o plano associado.

8.4 Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias

Devido á pandemia Covid-19 tiveram de ser tomadas várias medidas excecionais que restringiam as deslocações dos utentes ao hospital, mas que ao mesmo tempo asseguravam a continuidade das terapêuticas dos utentes.

Assim, o Ministério da Saúde autorizou a dispensa de medicamentos que eram dispensados pelas farmácias hospitalares em regime de ambulatório nas farmácias comunitárias (35).

Esta medida de descentralização de alguns medicamentos de farmácia hospitalar para farmácia comunitária teve como objetivo uma maior adesão à terapêutica, maior comodidade e um maior acesso à terapêutica por parte do utente, bem como conduzir ainda a menores riscos de contração da infeção, uma vez que evita que os utentes que pertencem a grupos de risco, se tenham que deslocar aos hospitais.

9. Dispensa de outros produtos de saúde

9.1 Produtos de dermofarmácia e dermocosmética

A pele é o maior e mais extenso órgão do corpo humano, desempenhando um papel fundamental na proteção do organismo, regulação da temperatura, produção de vitamina D (essencial para o crescimento ósseo), realização de trocas de substâncias e ainda na excreção (36). É a primeira linha de defesa do nosso organismo estando constantemente sujeita a agressões ambientais, pelo que é importante que esta se encontre saudável.

De acordo com o artigo nº2, alínea p) do Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, alterado pelo Decreto-Lei nº 113/2010, de 21 de Outubro (37), considera-se produto cosmético “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”.

Apesar de serem produtos não sujeitos a receita médica é importante que os farmacêuticos conheçam devidamente estes produtos, bem como a sua composição para poderem aconselhar da melhor forma o utente. O farmacêutico deve sempre considerar o problema do utente e perceber se é resolvido com um produto de dermofarmácia e/ou cosmético ou se deve encaminhá-lo para o médico. De entre as situações mais frequentes em que se recorre a produtos de dermofarmácia estão, por exemplo, hidratação da pele, proteção da radiação solar, queimaduras ligeiras, tratamentos anti-idade, manchas na

pele e “cicatrizes” provocadas por acne. A respeito da pele, é importante frisar que existem vários tipos: a normal, a seca, a oleosa e a mista.

Existem alguns fatores que afetam a procura por parte destes produtos por parte dos utentes, nomeadamente, com o tempo mais frio a procura incide mais em artigos para hidratação, por outro lado, com o tempo mais quente, bem como com a intensificação das radiações solares, a procura incide principalmente nos produtos para cuidados solares.

Na Farmácia Matias Pereira, tal como referido anteriormente, há armários específicos com vitrines onde estão expostos os produtos de dermofarmácia, havendo produtos principalmente das seguintes gamas, nomeadamente, ATL[®], Avéne[®], Bioderna[®], La Roche Posay[®], Oleoban[®], Mustela[®], Vichy[®] e Uriage[®].

Durante o período de estágio, apercebi-me que os produtos mais procurados a nível da dermofarmácia e cosmética destinavam à hidratação da pele tanto do adulto bem como de crianças e também alguns protetores solares

9.2 Produtos de Higiene oral

Uma eficaz higiene oral diária é indispensável para manter uma boa saúde oral. As doenças orais assumem-se como um sério problema de saúde pública, uma vez que afetam grande parte da população, influenciando a sua saúde, bem-estar e qualidade de vida.

Assim, na Farmácia Matias Pereira estão disponíveis, escovas, pastas dentífricas, fixadores de próteses e escovilhões, principalmente das seguintes marcas, nomeadamente, Corega[®], Elygium[®], G.U.M[®], Hextril[®] e Paradontax[®].

A nível dos produtos de higiene oral observei que os fixadores de próteses e pastas dentífricas eram os produtos mais procurados e principalmente pela população idosa, dado que a geração atual de idosos não teve acesso a programas de prevenção, promoção e educação para a saúde oral, o que levou ao estabelecimento de hábitos e atitudes de saúde oral menos positivas e, conseqüentemente, à acumulação de necessidades orais más ou até não satisfeitas ao longo da vida.

9.3 Produtos dietéticos para alimentação especial

De acordo com o descrito no artigo nº2 do Decreto-Lei nº 74/2010, de 21 de Junho (38), os produtos dietéticos para alimentação especial são “produtos alimentares cuja composição ou processos de fabrico se distinguem dos géneros alimentícios de consumo habitual, sendo adequados ao objetivo nutricional pretendido. Este tipo de alimentação especial é indicado em pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo estejam perturbados, em pessoas com condições fisiológicas especiais e ainda lactentes ou crianças dos 1 aos 3 anos de idade, em bom estado de saúde” .

Na Farmácia Matias Pereira existem alguns destes produtos, tais como o Fortimel® da marca Nutricia®, utilizado com o objetivo de alcançar as necessidades proteicas e energéticas de doentes com mal-nutrição, sendo normalmente aconselhado para doentes oncológicos, geriátricos ou doentes pré e/ou pós-operatório.

9.4 Produtos dietéticos infantis

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o aleitamento materno exclusivamente e sempre que possível até aos seis meses de idade, devido ao benefício que representa no desenvolvimento saudável do lactente, além de garantir todos os nutrientes que o bebé necessita para crescer de forma saudável e ao mesmo tempo ocorrer a criação de laços importantes entre a mãe e o bebé. Posteriormente, é complementada com a introdução de alimentos sólidos, como sopas e papas, até aos dois anos de idade (39).

No entanto, podem surgir situações onde seja necessário recorrer-se a produtos dietéticos infantis, nomeadamente, impossibilidade de a mãe poder amamentar, rejeição da amamentação por parte do bebé ou o leite materno pode ser insuficiente para alimentar o bebé (40)

Assim, o farmacêutico ao aconselhar estes produtos deve transmitir a importância do leite materno, e nos casos em que o mesmo não seja possível, deve auxiliar na escolha do leite mais indicado e ainda explicar o conjunto de passos a seguir na hora de preparar o leite.

Uma das gamas de leite de fórmula disponíveis na Farmácia Matias Pereira é o Aptamil Confort®, indicado para a satisfação das necessidades nutricionais dos lactentes com pequenas complicações digestivas como substituto ou complemento do leite materno,

quando este não for possível. Também existem produtos de alimentação infantil, como as papas para preparação com leite ou com água da marca Nutribén®.

Apesar da gama destes produtos não ser muito abrangente, sempre que um utente solicita um produto mais específico, a Farmácia Matias Pereira tenta satisfazer o pedido do utente através de encomendas instantâneas realizadas aos seus fornecedores.

9.5 Produtos Fitoterapêuticos

Os produtos fitoterapêuticos conhecidos por medicamentos à base de plantas são definidos como “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” (17).

A área de estudo da utilização de plantas na prevenção e no tratamento de doença é designada por fitoterapia e durante muitos anos, as plantas medicinais foram reconhecidas pelos seus efeitos terapêuticos e pela ajuda no auxílio, prevenção e tratamentos de muitas patologias. No início do século XX, devido ao grande desenvolvimento da química ocorreu uma diminuição da procura dos produtos fitoterapêuticos, no entanto, após a ocorrência de diversos efeitos secundários por parte dos medicamentos obtidos por síntese química, a procura por produtos fitoterápicos voltou a aumentar, uma vez que existe uma preocupação por parte das pessoas na tentativa de evitarem a utilização de produtos sintéticos pra prevenir ou tratar situações clínicas esporádicas (41).

Uma vez que não é preciso uma prescrição médica, os utentes dirigem-se á farmácia para os obter, muitas vezes, com uma perspetiva errada de que os produtos naturais não apresentam efeitos adversos. Assim, os conhecimentos do farmacêutico são a chave do aconselhamento, transmitindo a informação aos utentes que por ser um produto natural este não é sinónimo de inofensivo e a ocorrência de possíveis interações medicamentosas e efeitos secundários graves são possíveis.

Normalmente, estes produtos fitoterapêuticos podem ser empregues em várias situações, nomeadamente, em problemas circulatórios, gastrointestinais, para estados de fadiga, ansiedade, insónia, para emagrecimento, entre outros.

Na Farmácia Matias Pereira podemos encontrar produtos para a ansiedade e para ajudar a dormir, como por exemplo o Valdispert®. Outro tipo de produtos encontram-se sob a forma de chá, usados para facilitar a defecação, como o Bekunis®, o Midro® e o Fitos®.

9.6 Suplementos alimentares

Segundo o artigo nº 3 do Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de Junho (42), os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico”.

Os suplementos alimentares estão divididos em 3 grupos e categorias, nomeadamente, vitaminas e minerais (ex: vitamina A, D e cálcio), plantas e extratos botânicos (ex: Aloe vera, Gingko biloba, Ginseng) e outras substâncias (ex: fibras, probióticos, ácidos gordos essenciais, aminoácidos e enzimas). Apesar de apresentarem um efeito benéfico, não são considerados medicamentos, não podendo mencionar propriedade profiláticas, de tratamento ou cura de doenças. A Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é a autoridade competente à qual deve ser enviada uma notificação antes do suplemento alimentar ser introduzido no mercado, exigindo apenas segurança alimentar e não ensaios de segurança (43).

Na Farmácia Matias Pereira podemos encontrar suplementos vitamínicos e/ou para a fadiga física e intelectual na população jovem (ex: Magnésio OK®, Centrum®, Sargenor®). De um modo geral, a Farmácia Matias Pereira aposta na gama suplementos Tecnilor®, tais como, MoviArtrose Tecnilor®, Memo Tecnilor®, Fibro Tecnilor® e Venio Tecnilor®

9.7 Medicamentos de uso veterinário

Um medicamento veterinário é “toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (44). A responsabilidade de controlar estes medicamentos fica a cargo da DGAV e devem estar devidamente identificados com a inscrição “uso veterinário”.

Durante o ato do atendimento é importante perguntar a idade e o peso do animal de forma a aconselhar o produto mais adequado para cada caso, e uma vez dispensado o produto devemos informar o utente sobre o modo de administração e sobre outros cuidados que mereçam uma chamada de atenção.

Os medicamentos mais solicitados na Farmácia Matias Pereira são os desparasitantes tópicos, nomeadamente Advantix® e Frontline®, desparasitantes gastrointestinais, como por exemplo, SP Vermes® e Tenil Vet®, bem como antibióticos, nomeadamente a Terramicina.

Durante o estágio tive oportunidade de dispensar medicamentos de uso veterinário, tendo o cuidado de questionar sobre os sintomas apresentados e o peso do animal e no momento da dispensa transmitir ao utente as informações sobre o correto uso do medicamento. Como a minha formação em medicação veterinária não era muito coesa, noto que aprendi muito nesta área da farmácia, não só através dos conhecimentos transmitidos pela equipa da Farmácia Matias Pereira, como por contacto com os utentes.

9.8 Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos são importantes equipamentos de saúde, utilizados para o diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças. Logo, distinguem-se dos medicamentos, devido ao fato dos seus mecanismos não englobarem ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas (45).

A marcação CE é um pré-requisito para a colocação dos dispositivos médicos no mercado e para a sua livre circulação no Mercado Europeu. Assim, deve-se respeitar um grafismo próprio e este ser colocado pelo fabricante de forma legível, visível e indelével (46).

Os dispositivos médicos dividem-se em diferentes classes de risco tendo em conta os potenciais perigos que decorrem do seu fabrico e à vulnerabilidade do corpo humano. Esta classificação é atribuída pelo seu fabricante, nomeadamente, dispositivos médicos de classe I – baixo risco (como por exemplo, meias de compressão, sacos para ostomia); dispositivos médicos de classe IIa – risco médio (como por exemplo, lancetas, seringas com agulha); dispositivos médicos de classe IIb – risco médio (como por exemplo, preservativos masculinos); dispositivos médicos de classe III – alto risco (como por exemplo, preservativos com espermicida, dispositivos intrauterinos) (47).

Ao longo do estágio, procedi à dispensa de dispositivos médicos com diversas finalidades, nomeadamente, mascarar cirúrgicas, seringas com agulha, material de penso, lancetas,

tiras de testes para medição da glicémica, meias de compressão, frascos de colheita de urina, sacos para ostomia, preservativos masculinos, tensiómetros e termómetros.

Dado a situação de pandemia e para efeitos de prevenção do contágio, a procura de máscaras e luvas aumentou substancialmente. Com uma afluência cada vez maior de utentes que procuravam estes equipamentos, começaram também a surgir inúmeras dúvidas. A equipa da Farmácia Matias Pereira procurou sempre informar de uma clara os seus utentes, de modo a que estes pudessem seleccionar os produtos com base no conhecimento das suas características.

10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia

Nas farmácias podem ser prestados serviços farmacêuticos, com vista à promoção da saúde e bem-estar dos seus utentes. Os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias são atualmente definidos pela Portaria nº 97/2018, de 9 de abril (48).

Na Farmácia Matias Pereira destacam-se a medição da pressão arterial, glicemia, colesterol total, triglicéridos, medição antropométrica e administração de injetáveis, com a exceção da medição antropométrica que é feita na balança que se encontra na zona de atendimento ao público, todos os restantes serviços são realizados no gabinete de atendimento personalizado.

Devido à pandemia COVID-19 as realizações destes serviços tornaram-se limitados. No entanto, ainda tive oportunidade de efetuar com frequência a medição da pressão arterial.

10.1 Pressão arterial

A hipertensão arterial (HTA) é uma das patologias mais frequentes na população portuguesa, sobretudo na população idosa. A prevalência da hipertensão em Portugal em 2013 é de 26.9%, sendo mais elevada no sexo feminino (29,5%) do que no masculino (23,9%), segundo o estudo “A Hipertensão Arterial em Portugal 2013” (49). A HTA é definida como valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) que se situam, de forma recorrente, acima dos 140 e/ou 90 mmHg, respetivamente (50).

Na Farmácia Matias Pereira, a medição da pressão arterial é realizada com recurso a um tensiómetro automático que fornece informação sobre a PAS, PAD e ainda dos batimentos cardíacos.

Antes de iniciar a medição, para assegurar que o resultado é fidedigno, é importante questionar o utente se este é hipertenso ou se tem alguma patologia associada e também relativamente a fatores que possam interferir nos valores da pressão arterial nomeadamente, se fumou ou se bebeu café nos últimos 30 minutos ou se realizou algum esforço e/ou exercício físico.

Após a certificação que o utente se encontra nas condições apropriadas, pede-se ao utente que fique em repouso durante 5 minutos. Posteriormente, dá-se as indicações ao utente para se sentar de forma confortável, com as costas apoiadas e pernas não cruzadas e que apoie o braço onde se irá realizar a medição de forma a ficar à altura do coração. O utente também é informado que durante a medição não deve mexer ou falar.

A frequência cardíaca em repouso deve variar entre os 60 e os 100 batimentos por minuto. Na tabela 9, são descritos os valores de referência de pressão arterial (PA).

Tabela 9:Valores de referência da Pressão Arterial em Adultos (50)

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal-Alta	130-139	e/ou	85-89
HTA Grau I	140-159	e/ou	90-99
HTA Grau II	160-179	e/ou	100-109
HTA Grau III	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	e	<90

Quando os valores de pressão arterial estão alterados, é importante saber se o utente toma alguma medicação e se está a cumprir o regime posológico, e ainda reforçar a adoção de medidas não farmacológicas, nomeadamente, a adoção de uma dieta saudável e variada, rica em frutas, vegetais e pobre em gordura, prática regular de exercício físico, manutenção de peso normal (IMC: 18,5-24,9), restrição do consumo excessivo de álcool, diminuição do consumo de sal e cessação tabágica (50). É importante ainda salientar que os resultados de uma única medição não são suficientes para o diagnóstico da

hipertensão arterial, logo o farmacêutico deve reforçar a importância da medição regular e encaminhar para o médico nas situações que assim o exijam.

10.2 Glicémia capilar

A Diabetes Mellitus é uma doença crónica cada vez mais frequente na população, e a sua prevalência aumenta muito com a idade, atingindo ambos os sexos e todas as idades. É classificada em quatro categorias principais: tipo 1, tipo 2, diabetes gestacional, e outros tipos específicos, sendo a do tipo 1 e tipo 2 as mais predominantes. As pessoas com Diabetes Mellitus podem vir a desenvolver uma série de complicações e para reduzi-las devem fazer um controlo rigoroso da hiperglicemia (51).

A preparação do material é o primeiro passo necessário à medição da glicemia, nomeadamente, luvas, algodão, álcool, aparelho medidor de glicémia, lancetas, capilar e tiras de teste.

Antes da medição deve-se questionar o utente se está em jejum, uma vez que para uma determinação mais fiável o utente deve estar em jejum. Posteriormente, colocar as luvas e proceder á desinfeção, com algodão embebido em álcool a 70%, da zona do dedo onde se iria efetuar a picada. Seguidamente efetuar uma perfuração cutânea e colocar uma das gotas de sangue no capilar, previamente introduzida no aparelho de determinação de glicémia. Entretanto, dar ao utente outro algodão com álcool para estancar a pequena hemorragia do dedo.

Segundos depois, o resultado é apresentado no visor do aparelho (tabela 7) e conforme o resultado obtido, o farmacêutico deve interpretar o valor relativamente ao jejum, alimentação, farmacoterapia, fazendo um aconselhamento apropriado à situação. Após a medição, a rejeição da lanceta deve ser feita para um contentor de materiais de perfusão e as luvas, o algodão e as tiras para um contentor de resíduos biológicos do grupo III.

Tabela 10:Valores de referência para medições de glicémia capilar (51).

	Valor Normal (mg/dl)	Valor Elevado (mg/dl)
Glicémia em jejum	70 a 100	≥ 126
Glicémia pós-prandial	Até 140	> 140

10.3 Colesterol total e triglicéridos

A dislipidemia é definida como uma elevação do colesterol e/ou triglicéridos no plasma, sendo um dos fatores de risco para o aumento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Os elevados níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou a diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) estão associados à formação de placas de ateroma nas paredes das artérias, podendo assim ocorrer obstrução total ou parcial do fluxo sanguíneo e assim levar ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (52).

A determinação do colesterol total e dos triglicéridos é feita de forma semelhante à determinação da glicémia descrito anteriormente, utilizando um aparelho de leitura e tiras específicas, no entanto, o tempo de espera e a quantidade de sangue necessária são maiores do que na determinação da glicémia. Considerando os valores obtidos (tabela 11), e tendo em conta a importância destes parâmetros como marcadores de risco de doença cardiovascular, o farmacêutico deve perante valores elevados, reforçar a importância de adoção de um estilo de vida saudável e, quando aplicável, a necessidade de cumprir o tratamento farmacológico prescrito ou o encaminhamento para consulta médica.

Tabela 11:Valores de referência para medições de colesterol total e triglicéridos (53)

Colesterol total (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
<190 mg/dL	<150 mg/dL

10.4 Antropometria

Dado que o excesso de peso pode estar associado a um elevado risco de doenças como diabetes e hipertensão arterial, é importante existir um controlo, de forma a evitar problemas de saúde mais graves.

A avaliação da antropometria, é feita através dos valores de peso, altura e IMC. Aqui é importante informar o utente, que depois de subir para a plataforma, deve olhar em frente, inspirar fundo e juntar os calcanhares, para minimizar os erros de medição. Através da determinação do peso e altura, o equipamento calcula automaticamente o IMC (tabela 12) e os valores são impressos num talão.

Tabela 12: Classificação do IMC (54).

IMC (Kg/m²)	Classificação
<18,5	Baixo Peso
18,5 – 24,9	Peso Normal
25 – 29,9	Pré-Obesidade
30,0 – 34,9	Obesidade grau I
35,0 – 39,9	Obesidade grau II
>40	Obesidade mórbida

10.5 Administração de medicamentos injetáveis

A administração de vacinas e medicamentos injetáveis só pode ser praticada por farmacêuticos com formação específica, reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), ou por enfermeiros especificamente e exclusivamente contratados para esse efeito (55).

O farmacêutico antes de iniciar a administração, deve questionar o utente se é a primeira vez, se é alérgico a algum medicamento ou alimento, se alguma vez teve reações à administração de injetáveis ou se tem algum problema de saúde, para que se consiga perceber como o utente vai reagir administração. Qualquer reação aguda subsequente à administração de uma vacina ou injetável deve-se realizar pedido imediato de ajuda ao serviço de emergência médica.

Na Farmácia Matias Pereiras, além da administração de medicamentos injetáveis, são também administradas vacinas não integradas no Plano Nacional de Vacinação, como a administração da vacina da gripe, que é grátis para idosos acima dos 65 anos (56), de modo a reforçar a adesão à vacinação e diminuir a afluência aos centros de saúde.

11. Preparação de medicamentos

11.1 Preparação de manipulados

De acordo com a Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho (57), um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral (medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina) ou preparado oficial (qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço) preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.

Após preparação do manipulado, é necessário preencher a ficha de preparação que contém o procedimento laboratorial, informação relativa às matérias primas (nome, lote, origem, quantidade), embalagem de acondicionamento, prazo de validade, condições de conservação e controlo das características organolépticas.

Os medicamentos manipulados devem ter um rótulo identificativo onde constem todas as instruções necessárias à correta utilização do medicamento, nomeadamente, o nome do doente (caso seja preparado magistral), fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico, número do lote atribuído ao medicamento preparado, instruções especiais (agite antes de usar, uso externo, etc.), prazo de utilização do medicamento preparado e condições de conservação do medicamento. Seguidamente, é rubricada, tanto pelo operador, como pelo supervisor e pelo diretor técnico, e arquivada (57).

Por fim, calcula-se o preço dos manipulados, no qual os PVPs dos produtos manipulados são calculados segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho (58), de acordo com a seguinte fórmula:

- $PVP = (\text{valor das matérias primas} + \text{valor dos honorários} + \text{valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3$, acrescido do valor do IVA á taxa em vigor, sendo que os valores dos honorários são atualizados anualmente.

11.2 Preparações extemporâneas

As preparações extemporâneas consistem em pós ou grânulos, que podem ser solúveis, resultando em soluções, ou podem ser insolúveis, resultando em suspensões. Este tipo de preparação não é considerado medicamento manipulado, uma vez que se trata apenas da reconstituição de um medicamento pela adição de água. As preparações extemporâneas são realizadas no ato da dispensa, devido à sua instabilidade após reconstituição. Para a sua preparação, o farmacêutico deve seguir as diretrizes do fornecedor, procedendo-se normalmente da seguinte forma: agitar muito bem o frasco para soltar o pó das paredes e do fundo do frasco, seguidamente deve ser adicionada água purificada de acordo com as indicações do fabricante, agitar vigorosamente, completar com água purificada até ao traço de referência e agitar novamente, de modo a obter uma mistura homogênea. Após a sua preparação, o farmacêutico deve informar o utente da necessidade de agitar o frasco antes de cada administração de forma a garantir uma disposição uniforme do princípio ativo, e ainda para o prazo de validade após reconstituição e para as condições de conservação, uma vez que são preparações muito instáveis físico-quimicamente (59).

Durante a realização do estágio, com a devida supervisão, preparei o antibiótico de uso pediátrico Clavamox ES®(amoxicilina+ ácido clavulâmico), indicado para o tratamento de infeções do ouvido médio ou infeções pulmonares (60). Iniciava o processo de preparação agitando muito bem o frasco para soltar o pó das paredes e do fundo, adicionava um pouco de água purificada e agitava vigorosamente. Após a agitação, verificava se o pó já se encontrava totalmente dissolvido e adicionava o restante da água até perfazer o volume da preparação, agitando sempre o frasco até obter uma suspensão uniforme. No ato da dispensa, informei o utente dos cuidados necessários aquando a administração e posterior conservação, sendo fundamental que o medicamento deve ser conservado no frio (entre 2°C e 8°C) e que este tinha um prazo de validade de 14 dias e que o utente deveria agitar o frasco antes da sua administração, não devendo existir sedimento depositado no fundo do recipiente, de modo a garantir que a dosagem seria administrada na sua totalidade.

12. Contabilidade e Faturação

12.1 Final do dia

No final de cada dia, o sistema informático calcula o valor faturado em caixa, considerando para isso o valor numerário e o valor dos terminais de multibanco. Diariamente é da responsabilidade do diretor técnico confirmar se está tudo correto e de arquivar os documentos comprovativos para efeitos de contabilidade.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de observar e realizar este procedimento juntamente com a equipa da Farmácia Matias Pereira.

12.2 Final do mês

12.2.1. Conferência do receituário e faturação

A conferência do receituário é um procedimento muito importante para a estabilidade financeira da farmácia, uma vez que permite que seja realizado o reembolso do montante correspondente à compartição dos diferentes organismos.

As receitas são conferidas por processo semelhante ao da validação das prescrições aquando o atendimento. Durante a dispensa da medicação ao utente, tem de ser feita a avaliação da receita, de forma a detetar possíveis inconformidades. Após esta primeira conferência, o processamento é diferente consoante o tipo de receita, ou seja, nas receitas manuais, é necessário verificar alguns elementos, nomeadamente, na parte da frente da receita, esta deve conter o nome e número de utente, o organismo responsável pela comparticipação, vinheta do médico, local e data de prescrição e assinatura do médico, não devendo apresentar qualquer tipo de rasura. No verso da receita é verificado se o que foi dispensado coincide com o prescrito, a aplicação do regime de comparticipação, a assinatura do utente e do farmacêutico que realizou a dispensa, carimbo da farmácia e respetiva data. Relativamente às receitas eletrónicas, estas são automaticamente conferidas no ato da dispensa.

Seguidamente, as receitas são ordenadas tendo em conta o número e o lote que lhe foi atribuído automaticamente pelo Sifarma 2000. Cada lote pode conter no máximo um total de trinta receitas.

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

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

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

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

Durante o estágio, tive oportunidade acompanhar estes procedimentos, ficando assim com um conhecimento geral do processo de verificação do receituário e da faturação realizada no fim de cada mês e também do papel importante do farmacêutico neste processo, uma vez que este deve estar atento durante a análise das receitas que lhe são cedidas de forma a evitar os motivos de devolução, tais como a falta da rubrica do médico prescriptor, informação obrigatória pouco legível e troca de organismo e prazo de validade.

13. Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias

A Farmácia Matias Pereira, através da ANF, aderiu desde Maio de 2021 ao serviço de consultoria e gestão de farmácia realizado pelo serviço de consultoria da Glint.

Este serviço tem como objetivo “melhorar os procedimentos operacionais, de produtividade e eficiência de cada farmácia, incidindo sobre quatro pilares essenciais: a Eficiência Operacional, a Gestão Económica e Financeira, a Gestão dos Recursos Humanos e a Gestão Comercial e de Marketing”. Além disso, neste processo é implementado a metodologia Kaizen, com o objetivo de alcançar a melhoria contínua a nível da produtividade e qualidade com o mínimo de custo possível, através da eliminação do desperdício dentro da organização, tornando os processos mais ágeis e económicos e tendo um aumento da preparação dos colaboradores para as suas funções (61).

Para tornar este projeto mais visível a toda a equipa da Farmácia Matias Pereira existe um quadro físico (Anexo 6) onde se registam: as tarefas a desenvolver por cada um dos colaboradores, os problemas que surgem e em que estado se encontra a sua resolução, tentativa de resolução, também existe uma área para sugestões de melhoria.

14. Sessão de Formação

O farmacêutico, como profissional de saúde deve estar sempre em atualização constante no âmbito das ciências farmacêuticas e médicas, de forma a desenvolver capacidades técnicas e científicas para melhorar a sua atividade.

Na última semana do estágio tive a oportunidade de realizar uma sessão de formação dirigida á equipa da Farmácia Matias Pereira sobre a importância do papel do farmacêutico nas intoxicações por pesticidas organofosforados, uma vez que a farmácia se situa numa zona rural, onde a população utiliza este género de produtos químicos para melhorar o rendimento agrícola e neste âmbito o farmacêutico comunitário pode ter um papel decisivo na educação para a saúde da população de modo a prevenir as intoxicações por pesticidas. No anexo 7, está representada a apresentação em power point utilizada no âmbito desta sessão de formação.

15. Conclusão

Durante o período de estágio tive a oportunidade participar em todo o circuito do medicamento numa farmácia comunitária desde a sua chegada através do distribuidor até à sua saída através da sua dispensa ao utente. Todo este processo é bastante complexo e a dispensa do medicamento da farmácia não se trata de uma simples transação comercial tendo o farmacêutico um papel de enorme importância neste processo, uma vez que o dia-a-dia numa farmácia comunitária é um desafio a cada instante, dado que em qualquer momento pode surgir uma situação nova e diferente e cada vez mais o farmacêutico é visto como um profissional de saúde de confiança, a quem muitas vezes os utentes se dirigem em primeiro plano.

Faço um balanço positivo do estágio realizado na Farmácia Matias Pereira, quer a nível profissional como a nível pessoal, considero que me completou enquanto futura farmacêutica, onde foi possível melhorar a minha capacidade de comunicação, adquirir competências ao nível do exercício das funções diárias numa farmácia, bem como a noção de gestão de uma farmácia, preparando-me assim para a realidade da farmácia comunitária. Neste momento, não tenho qualquer dúvida do papel que o farmacêutico tem na comunidade e considero uma mais-valia a oportunidade de ajudar a melhorar a saúde dos utentes diariamente.

O apoio constante da equipa da Farmácia Matias Pereira foi um fator fundamental, uma vez que não pouparam esforços para que eu adquirisse todos os conhecimentos para me tornar uma excelente profissional, foram muito prestáveis e acessíveis aos mostrarem-se sempre disponíveis para me ajudar e para esclarecer qualquer dúvida que surgisse, apresentaram-me sempre um bom ambiente de trabalho, um espírito de entreatajuda, cooperação e dinamismo, pelo qual contribuíram positivamente para a minha formação, aprendizagem e fundamentalmente para o ganho de confiança e autonomia, tornando-me assim uma melhor profissional.

16. Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária [Internet]. [citado 13 de Março de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Grupo H Saúde. Ser Farmacêutico, o que é? [Internet]. [citado 13 de Março de 2021]. Disponível em: <https://www.grupoh.pt/pt/noticias/ser-farmaceutico-o-que-e>
3. Há + Vida. Evolução Histórica da Farmácia: Os Primeiros Boticários [Internet]. [citado 15 de Março de 2021]. Disponível em: <https://hamaisvida.pt/evolucao-historica-da-farmacia-os-primeiros-boticarios/>
4. Há + Vida. Evolução Histórica da Farmácia: Do fim da farmácia galénica à implementação da farmácia química [Internet]. [citado 15 de Março de 2021]. Disponível em: <https://hamaisvida.pt/evolucao-historica-da-farmacia-do-fim-da-farmacia-galenica-a-implementacao-da-farmacia-quimica/>
5. Dias JPS. A formação da indústria farmacêutica 1890 – 1938. In: Dias JPS. A Farmácia em Portugal: Uma Introdução à sua História 1338-1938. Lisboa. Associação Nacional de Farmácias;1994. p. 103-119.
6. Holland RW, Nimmo CM. Transitions, part 1: Beyond pharmaceutical care. Am J Health Syst Pharm. 1999 Set. 1; 56(17):1758-64.
7. INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.: Apresentação [Internet]. [citado 28 de Março de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
8. Decreto Lei nº 307/2007 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº 168 [Consultado a 28 de Março de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/641148>
9. ANF. Associação Nacional de Farmácias: Conheça-nos [Internet]. [citado 28 de Março de 2021]. Disponível em: <https://www.revistasauda.pt/Conheca-nos/Pages/default.aspx>

10. Portaria nº277/2012 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº 177 [Consultado a 8 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/175991>
11. Decreto-Lei nº 53/2007 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº 48 [Consultado a 8 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/519221>.
12. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3ª edição. Conselho Nacional da Qualidade. 2009. p. 4-53.
13. Deliberação n.º 1502/2014 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série II nº 145 [Consultado a 11 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/55031018>.
14. Deliberação nº 1500/2004 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série II nº 303 [Consultado a 13 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/3185393>.
15. Ordem dos Farmacêuticos. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. 2015. p. 1-9.
16. APIFARMA. INFARMED – Protocolo – Via – Verde-Medicamento: Protocolo de Colaboração [Internet]. [citado 17 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2021/03/INFARMED-Protocolo-Via-Verde-Medicamento.pdf>
17. Decreto-Lei n.º 176/2006 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº 167 [Consultado a 18 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/540387>
18. Decreto-Lei n.º 15/93 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I-A nº 18 [Consultado a 22 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/585178>
19. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. In: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2021.

20. Despacho n.º 4742/2014 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série II n.º 65 [Consultado a 24 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/25681511>
21. Decreto-Lei n.º 128/2013 do Ministérios da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I n.º 171 [Consultado a 24 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/499269>
22. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [Citado 27 de Abril de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
23. Despacho n.º 17690/2007 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série II n.º 154 [Consultado a 28 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/3189825>.
24. VALORMED. Quem somos [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <http://valormed.pt/paginas/2/spanquemspan-somos>
25. VALORMED. Processo [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em : <http://valormed.pt/paginas/8/processo>
26. Farmácias Portuguesas. Como funciona o cartão Saúda? [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saуда>
27. Revista Saúda – Informação sobre saúde e bem estar [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: https://revistasauda.pt/Revista/Revista_Sauda
28. INFARMED. Farmacovigilância [Internet]. [citado 1 de Maio de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
29. Portaria n.º 224/2015 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I n.º 144 [Consultado a 3 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/69879391/details/maximized>

30. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Internet]. [citado 5 de Maio de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
31. Portaria nº 195-D/2015 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº 144 [Consultado a 6 de Maio de 2021]. Disponível em: https://dre.pt/home/-/dre/67644327/details/maximized?p_auth=xyvt9Atq
32. ABEM DIGNITUDE. Como funciona o Programa ABEM [Internet]. [citado 6 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://abem.dignitude.org/como-funciona/>
33. Portaria nº 35/2016 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº 42 [Consultado a 6 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/73736736>
34. INFARMED. Lista de DCI identificados pelo Infarmed como MNSRM – EF e respetivos protocolos de dispensa [Internet]. [citado 6 de Maio de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
35. Ordem dos Farmacêuticos. Saúde regula dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias [Internet]. [citado 7 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/saude-regula-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-nas-farmacias-comunitarias/>
36. Noris TL. Structure and Function of the skin. In: Lalchandani R. Porth's Pathophysiology – Concepts of altered health states. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p.1-25.
37. Decreto-Lei n.º 189/2008 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº 185 [Consultado a 9 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/452215>.

38. Decreto-Lei nº 74/2010, do Ministério da Educação e Ciência [Em linha].. Diário da República: série I nº 118 [Consultado a 10 de Maio de 2021]. <https://dre.pt/application/conteudo/335468>.
39. WHO. Infant and young child feeding [Internet]. [citado 12 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.
40. Organização Mundial de Saúde (OMS). Dez factos sobre o aleitamento materno [Internet]. [citado 12 de Maio de 2021]. Disponível em: http://www.aleitamentomaterno.pt/images/artigos/OMS_dez_factos.pdf
41. Cunha AP, Silva AD, Roque OR. Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian;2009. p.1-729.
42. Decreto-Lei nº 136/2003 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I-A nº 147 [Consultado a 15 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/693251>
43. INFARMED. Boletim de Farmacovigilância: Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas [Internet]. [citado 15 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%FF%FFncia%2C%2BVolume%2B21%2C%2Bn%FF%FF3%2C%2Bmar%FF%FFo%2Bde%2B2017/89d99edd-fb8c-4042-8a38-8d1bc5a555c7>
44. Decreto-Lei nº 148/2008 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº 145 [Consultado a 17 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/454810>.
45. Decreto-Lei nº 145/2009 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº115 [Consultado a 18 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/494558>.
46. INFARMED. Avaliação de conformidade [Internet]. [citado 18 de Maio de 2021]. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/avaliacao-da-conformidade>

47. INFARMED. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. [citado 18 de Maio de 2021]. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
48. Portaria nº97/2018 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I nº69 [Consultado a 20 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/115006162>
49. Direção Geral de Saúde (DGS). A Hipertensão Arterial em Portugal em 2013 [Internet]. [citado 22 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/a-hipertensao-arterial-em-portugal-ppsx.aspx>
50. Direção-Geral de Saúde (DGS). Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma da Direção Geral Saúde [Internet]. [citado 22 de Maio de 2021]. https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/hipertensao-arterial_definicao-e-classificacao.pdf
51. Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;002/2011:1–13.
52. Talbert R. Hyperlipidemia. In: Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M. Pharmacotherapy – A Pathophysiologic Approach. McGraw Hill;2008. p. 385 – 409.
53. Direção Geral de Saúde (DGS). Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Norma da Direção Geral da Saúde [Internet]. [citado 24 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011-png.aspx>
54. World Health Organization. Body mass index [Internet]. [citado 25 de Maio de 2021]. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
55. Ordem dos Farmacêuticos. Reconhecimento da formação de farmacêuticos: Administração de vacinas e medicamentos injetáveis em farmácia comunitária [Internet]. [citado a 26 de Maio de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/adminstracao_de_vac

inas e medicamentos injetáveis em farmácia comunitária 1320614745c59
bobf7c757.pdf

56. Direção Geral de Saúde (DGS). Norma 016/2020 - Vacinação contra a gripe: Época 2020/2021. [Internet]. [citado a 26 de Maio de 2021]. Disponível em <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0162020-de-25092020-pdf.aspx>
57. Portaria nº594/2004 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I - B nº129 [Consultado a 28 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>.
58. Portaria nº769/2004 do Ministério da Educação e Ciência [Em linha]. Diário da República: série I - B nº153 [Consultado a 28 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>.
59. Baumer DJ, Ritzalaff AF, Krug S, Zetola M, Bazzo, CG. Avaliação da Estabilidade Físico-Química e Microbiológica de Formulações Extemporâneas líquidas de Captopril para uso Pediátrico. Farmácia e Ciência;2011. p.10-22.
60. Resumo das características do medicamento (RCM). Clavamox ES 600 mg/42,9 mg/ 5 ml pó para suspensão oral [Internet]. [Citado 30 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=OLd15oGSYAXRfvGI9dd36aIoP9WbLHJ9ZYGQBVqo.fo1>
61. Glint. Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias [Internet]. [Citado 1 de Junho de 2021]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/CGF.aspx>

Anexos

ANEXO 1- Resultados relativos ao processo de otimização do solvente de extração

	DZN			CLP			PRT			CLF			QLP		
	A comp	A PI	Ar	A comp	A PI	Ar	A comp	A PI	Ar	A comp	A PI	Ar	A comp	A PI	Ar
MeOH	35013	2416562	0,01448877	17094447	2416562	7,073870648	5064117	2416562	2,09558745	16274192	2416562	6,73444008	35630069	2416562	14,744115
	30264	1892728	0,01598962	11593186	1892728	6,125119933	3234316	1892728	1,70881183	12538982	1892728	6,62481984	32414641	1892728	17,125884
	35701	2566335	0,01391128	15718053	2566335	6,124708193	3829262	2566335	1,49211307	13851619	2566335	5,39743214	30619099	2566335	11,931061
Media	33659,3333	2291875	0,01479655	14801895,33	2291875	6,441232924	4042565	2291875	1,76550412	14221598	2291875	6,25223069	32887936,3	2291875	14,600354
DP	2960,49866	353690,17	0,00107281	2862774,319	353690,166	0,547880378	933363,03	353690,166	0,30570548	1894890,9	353690,17	0,74230356	2538791,33	353690,17	2,6003939
CV	8,80%	15,43%	7,25%	19,34%	15,43%	8,51%	23,09%	15,43%	17,32%	13,32%	15,43%	11,87%	7,72%	15,43%	17,81%
ACN	18506	1545718	0,01197243	9889957	1545718	6,39829322	1921390	1545718	1,24304045	5350170	1545718	3,46128466	38257901	1545718	24,750893
	34475	1897837	0,01816542	14595754	1897837	7,69073108	3171373	1897837	1,67104604	9352903	1897837	4,92819088	38408002	1897837	20,237777
	72375	3462766	0,02090092	18280706	3462766	5,279220715	4389350	3462766	1,26758493	14516082	3462766	4,19204821	39046927	3462766	11,276225
Media	41785,3333	2302107	0,01701292	14255472,33	2302107	6,456081672	3160704,3	2302107	1,39389047	9739718,3	2302107	4,19384125	38570943,3	2302107	18,754965
DP	27668,5385	1020462,6	0,00457446	4205711,7	1020462,61	1,206793349	1234014,6	1020462,61	0,24033729	4595182,8	1020462,6	0,73345476	418990,353	1020462,6	6,8586239
CV	66,22%	44,33%	26,89%	29,50%	44,33%	18,69%	39,04%	44,33%	17,24%	47,18%	44,33%	17,49%	1,09%	44,33%	36,57%
MeOH:ACN	43332	4321396	0,01002732	18699794	4321396	4,327257673	6378348	4321396	1,47599248	20737951	4321396	4,79890086	32900802	4321396	
	37792	2523622	0,0149753	12359714	2523622	4,897609071	3428922	2523622	1,35873043	14267289	2523622	5,65349684	30166249	2523622	11,953553
	17970	1562885	0,01149797	5968583	1562885	3,81895213	1503739	1562885	0,96215588	7771667	1562885	4,97264162	28735560	1562885	18,386228
Media	33031,3333	2802634,3	0,01216686	12342697	2802634,33	4,347939625	3770336,3	2802634,33	1,26562626	14258969	2802634,3	5,14167977	30600807,3	2802634,3	15,16989
DP	13334,3812	1400261,3	0,00254091	6365622,559	1400261,28	0,539625802	2455173,3	1400261,28	0,26927365	6483146	1400261,3	0,45167908	2116360,56	1400261,3	4,5485882
CV	40,37%	49,96%	20,88%	51,57%	49,96%	12,41%	65,12%	49,96%	21,28%	45,47%	49,96%	8,78%	6,92%	49,96%	29,98%
Diclorometano	20543	659127	0,03116698	6094365	659127	9,246116454	1185262	659127	1,79823008	3193445	659127	4,84496159	23638545	659127	35,863415
	51720	1658731	0,03118046	15128468	1658731	9,120507183	3102439	1658731	1,87036897	7948482	1658731	4,79190538	35621450	1658731	21,475122
	48026	1004908	0,04779144	12124629	1004908	12,06541196	2414196	1004908	2,402405	6110733	1004908	6,080888	32039203	1004908	31,882723
Media	40096,3333	1107588,7	0,03671296	11115820,67	1107588,67	10,14401187	2233965,7	1107588,67	2,02366802	5750886,7	1107588,7	5,23925166	30433066	1107588,7	29,74042
DP	17034,1141	507650,99	0,00959425	4600763,517	507650,991	1,665166106	971212,72	507650,991	0,32997315	2397855,6	507650,99	0,72936105	6150793,45	507650,99	7,429525
CV	42,48%	45,83%	26,13%	41,39%	45,83%	16,42%	43,47%	45,83%	16,31%	41,70%	45,83%	13,92%	20,21%	45,83%	24,58%
Hexano	81702	2459334	0,03322119	22274987	2459334	9,057324869	6798434	2459334	2,76433945	13218929	2459334	5,37500356	41120807	2459334	16,720302
	52761	2624931	0,02009996	19604561	2624931	7,468600508	5708776	2624931	2,17482898	12100164	2624931	4,60970746	39412873	2624931	15,014822
	43805	2391808	0,0183146	16580292	2391808	6,932116625	4269971	2391808	1,78524823	9966795	2391808	4,1670548	38491119	2391808	16,092897
Media	59422,6667	2492024,3	0,02387858	19486613,33	2492024,33	7,819347334	5592393,7	2492024,33	2,24147222	11761963	2492024,3	4,71725527	39674933	2492024,3	15,942674
DP	19807,2967	119950,31	0,00814003	2849179,097	119950,309	1,105167418	1268242,8	119950,309	0,492936	1652234,5	119950,31	0,6111137	1334286,82	119950,31	0,8626067
CV	33,33%	4,81%	34,09%	14,62%	4,81%	14,13%	22,68%	4,81%	21,99%	14,05%	4,81%	12,95%	3,36%	4,81%	5,41%
Acetato de etilo	45935	1893049	0,02426509	13216733	1893049	6,981717325	2395424	1893049	1,26537876	8430606	1893049	4,45345366	36449841	1893049	19,254568
	45259	1613607	0,02804834	9512783	1613607	5,895353082	1516347	1613607	0,9397251	5088808	1613607	3,15368488	30160075	1613607	18,691091
	42967	1229525	0,03494602	10205913	1229525	8,300695797	1634579	1229525	1,32943942	5616821	1229525	4,56828531	32654818	1229525	26,558889
Media	44720,3333	1578727	0,02908648	10978476,33	1578727	7,059255401	1848783,3	1578727	1,17818109	6378745	1578727	4,05847462	33088244,7	1578727	21,501516
DP	1555,59549	333134,34	0,00541561	1969124,673	333134,335	1,204544524	477081,46	333134,335	0,2089782	1796468,6	333134,34	0,78567164	3167204,3	333134,34	4,3888658
CV	3,48%	21,10%	18,62%	17,94%	21,10%	17,06%	25,81%	21,10%	17,74%	28,16%	21,10%	19,36%	9,57%	21,10%	20,41%
Isopropanol	47670	3930019	0,01212971	20205555	3930019	5,141337739	6252901	3930019	1,59106126	20593591	3930019	5,24007416	39754891	3930019	10,115699
	62125	4264400	0,01456829	20920887	4264400	4,905939171	6461986	4264400	1,51533299	18642282	4264400	4,37160726	40254417	4264400	9,4396438
	49544	3320780	0,01491939	21659483	3320780	6,52240829	6764737	3320780	2,03709279	18197512	3320780	5,47989087	39729457	3320780	11,963893
Media	53113	3838399,7	0,01387246	20928641,67	3838399,67	5,5232284	6493208	3838399,67	1,71449568	19144462	3838399,7	5,0305241	39912921,7	3838399,7	10,506412
DP	7860,66645	478435,21	0,00151944	726995,0195	478435,213	0,87328315	257342,44	478435,213	0,28193149	1274534	478435,21	0,58310082	296016,924	478435,21	1,3066947
CV	14,80%	12,46%	10,95%	3,47%	12,46%	15,81%	3,96%	12,46%	16,44%	6,66%	12,46%	11,59%	0,74%	12,46%	12,44%
Hexano:Acetato de etilo	47221	2881934		16959624	2881934	5,884806522	4839618	2881934	1,67929522	11256044	2881934	3,90572581	38971639	2881934	13,522738
	15568	1785832	0,00871751	9704818	1785832	5,434339848	2476799	1785832	1,38691601	6801917	1785832	3,80882244	34990818	1785832	19,593566
	11381	2149364	0,00529505	11696200	2149364	5,441702755	3298435	2149364	1,53460977	10161503	2149364	4,72767898	36968069	2149364	17,199539
Media	24723,3333	2272376,7	0,00700628	12786880,67	2272376,67	5,586949708	3538284	2272376,67	1,533607	9406488	2272376,7	4,14740908	36976842	2272376,7	16,771948
DP	19595,701	558309,04	0,00242004	3748365,079	558309,041	0,257977837	1199530,8	558309,041	0,14619218	2321066	558309,04	0,50485883	1990425	558309,04	3,0579183
CV	79,26%	24,57%	34,54%	29,31%	24,57%	4,62%	33,90%	24,57%	9,53%	24,68%	24,57%	12,17%	5,38%	24,57%	18,23%

Coefficientes de variação (CV) inferiores ou iguais a 20% forma considerados como aceitáveis

Anexo 2: Casos práticos

Caso prático 1:

Um utente do sexo masculino idoso, por volta dos 70 anos, dirige-se à farmácia, referindo que tem muita tosse e dores de garganta. Começou-se por questionar há quanto tempo sentia esses sintomas, se tinha febre, se tomava algum tipo de medicação e que tipo de tosse apresenta.

O utente referiu que tinha tosse á dois dias, não tinha febre e tinha tosse com expetoração. Logo, após avaliar a situação, foi aconselhado um mucolítico, como a acetilcisteína (Fluimucil®), referindo que ajuda na expulsão das secreções.

Em relação à dor de garganta, foi questionado se o utente era diabético, pelo que a resposta foi negativa. Assim, aconselhou-se pastilhas com efeito analgésico e anti-inflamatório local, nomeadamente flurbiprofeno (Strepfen®), indicando a toma a cada 3-6 horas, sem exceder as 5 pastilhas por dia.

Para além das medidas farmacológicas, reforçou-se a importância das medidas não farmacológicas, tais como, a ingestão de líquidos de forma a fluidificar as secreções.

Caso prático 2:

Um utente de meia idade do sexo masculino dirige-se á farmácia, com olhos visivelmente vermelhos, referindo queixas nos olhos e que sentia um certo desconforto. Começou-se por questionar se sentia prurido, se tinha estado em contato com pólen ou poeiras, se sentia algo no olho e uma vez que estávamos no início da primavera, também lhe foi perguntado se sofria de alergias, ao que respondeu que não, mas devido ao seu trabalho tinha estado em contato com poeiras e pólen, no entanto que não sentia algo estranho dentro do olho, simplesmente um desconforto. Aconselhou-se o uso de Isomar Ochi, contém hipromelose (lubrificante) e ácido hialurónico (hidratante), ajudando a aliviar sintomas de irritação e vermelhão dos olhos, indicando aplicar 1-2 gotas por dia até ser necessário.

Caso prático 3:

Uma utente do sexo feminino com idade por volta dos 40 anos, dirige-se à farmácia dizendo que tinha dormido muito mal nas últimas noites e que queria um calmante natural, uma vez que não queria ficar dependente de comprimidos para dormir. Dado que os medicamentos mais utilizados para o tratamento da ansiedade e dificuldade em dormir são as benzodiazepinas, que, para além de serem MSRM, ainda têm o efeito adverso de causar dependência e uma vez que a senhora pediu especificamente um produto natural, sugeriu-se o Valdispert Noite® e foi-lhe explicado a respetiva posologia de 1 comprimido antes de dormir.

Caso prático 4:

Uma utente do sexo feminino dirigiu-se á farmácia para medir a pressão arterial, uma vez que se sentiu mal e tonta. Antes de se proceder á respetiva medição, pediu-se á utente que se sentasse, uma vez que se sentiu tonta, e questionou-se se ela tinha comido algo nas últimas horas, se tinha feito algum esforço ou se sentiu alguma emoção forte e se tomava alguma medicação. A utente respondeu que tinha comido, mas que ao fim de almoçar, foi para o terreno perto de casa dela e que tinha feito esforço e tinha andado muito tempo ao sol e que se sentiu a desfalecer. Procedeu-se á medição e os valores apresentados foram 12,2mm Hg e 7,9mm Hg.

Recomendou-se então que a utente fosse para casa e repousasse e ingerisse líquidos, porque provavelmente seria apenas uma quebra de tensão momentânea, devido ao esforço e devido ao calor de ter estado muito tempo exposta ao sol.

Caso prático 5:

Uma utente do sexo feminino dirigiu-se á farmácia com sintomas de ardor ao urinar. Perante este caso, questionou-se quando começaram os sintomas, se era frequente a vontade de se dirigir à casa de banho e se além do ardor ao urinar, se tinha sangue na urina. A utente respondeu que ao urinar não tinha sangue na urina e que nos últimos dias a frequência que ia á casa de banho tinha aumentado. Perante a resposta da utente, suspeitou-se que fosse uma infeção urinária e explicou-se ao utente que poderia necessitar de antibióticos e estes são restritos e apenas podem ser cedidos mediante a presença de uma prescrição médica, que deveria dirigir-se a um médico para poder fazer análises e saber assim exatamente qual o tratamento a fazer. De qualquer modo, se não pudesse dirigir-se imediatamente a um médico, poderia tomar um suplemento o Cistisil, tratam-se de cápsulas que têm na sua composição Uva-ursina e Extrato de Arando Vermelho, sendo que a combinação destas duas substâncias iria produzir um alívio dos sintomas associados à infeção urinária através do impedimento da adesão das bactérias, nomeadamente da *Escherichia coli*, ao trato urinário. E ainda foi aconselhado medidas não farmacológicas para evitar futuras infeções, tais como, uso de uma solução de lavagem íntima e a ingestão de líquidos.

Caso prático 6:

Uma utente veio à farmácia com uma criança de 12 anos que estava com uma infestação de piolhos no cabelo (*Pediculus humanus capitis*). Foi-se sugerido o Stop-Piolhos® loção, uma loção fácil de usar, composta por dimeticone, um polímero, não permitindo que os piolhos desenvolvam resistência e atua por um mecanismo físico, formando uma película que envolve o piolho e provoca a sua morte através da asfixia. Por fim, procedeu-se á explicação do seu modo de utilização, onde aplica-se a loção sobre o cabelo seco de forma uniforme, seguida de

massagem do couro cabeludo até sua impregnação, deixando a loção atuar no mínimo 15 minutos salientou-se a importância da remoção dos piolhos mortos e lêndeas com o pente metálico e lava-se o cabelo com champô, após a lavagem deve passar novamente no cabelo o pente metálico.

Anexo 3: Exemplo de Receita Médica Manual

Receita Médica Nº [redacted]

Utilizador: [redacted]

Nº de Unidade: [redacted] Telefone: [redacted]

Entidade Responsável: [redacted]

Nº de Bateria: [redacted]

M28841
 Dr. Luísa Almeida
 Telefone: 232420400

Nº de Prescrição: [redacted]

1) *Amoxicilina 20mg*

2) *Bot + probi lactos r mg*

Posologia: 8

Posologia: 8

Validade: 30 dias

Data: 21-05-2023

FARMACIA MEDIC PEREIRA - MRL
 Rua 1, R. C. 51574542
 Nº de Entidade: 51574543
 Nº de Licença: 51574544
 Nº de Registo: 51574545
 Nº de Identificação: 51574546

[redacted]

Prod	Por	Por	Qt	Comp	Unidade	Por	Incentivo
1)	*505940*	-	Amoxicilina Farmoz 80, 20 mg x 20 c				
				5,95	3,80	1	1,44 4,51 4,20 0,00
2)	*675676*	-	Concor, 5 mg x 20 comp rev				
				4,82	1,74	1	1,29 3,47 3,90 0,00
T:	44,77	-	2	2,84	8,13	0	

Declaramos: As farmácias dispostas em 2 estabelecimentos de atendimento constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de Recusa:
 1,2 - Exercer o direito de recusa para medicamentos com prazo superior aos 5, 5 anos baseio.

Ass. do Utilizador: [redacted]

Anexo 4: Exemplo de Receita Médica Eletrónica Materializada

REPUBLICA PORTUGUESA 40 SNS

Receta Médica Nº [REDACTED]

Utente [REDACTED] N.º [REDACTED]

Telefone [REDACTED] R.C. [REDACTED]

Entidade Responsável SNS [REDACTED]

N.º de Beneficiário [REDACTED]

Medicamento [REDACTED] CLIENTE DO LADARIO

Especialidade: Medicina Geral e Interna

Telefone [REDACTED]

DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia

1	Ibuprofeno, 600 mg, Comprimido revestido por película, Blistre - 20 unidade(s)	1	Uma
Posologia: 1 comp. 12/12h			
2	Óxido de zinco, 150 mg/g, Pomada, Blistre - 1 unidade(s) - 50 g	1	Uma
Posologia:			

Validade: 30 dias

Data: 2020-08-14

Assinatura do Médico prescritor [REDACTED]

Guia de Tratamento para o Utente

Receta Médica Nº [REDACTED]

Local de Prescrição [REDACTED] Telefone [REDACTED]

Médico prescritor [REDACTED]

Utente [REDACTED]

Código Acesso [REDACTED] Código Direito opção [REDACTED]

DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia

1	Ibuprofeno, 600 mg, Comprimido revestido por película, Blistre - 20 unidade(s)	1
Posologia: 1 comp. 12/12h		
2	Óxido de zinco, 150 mg/g, Pomada, Blistre - 1 unidade(s) - 50 g	1
Posologia:		

Envio para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica.

1	Esta prescrição confere, no máximo, € 1,61, a não ser que opte por um medicamento mais caro.
2	
3	
4	

Para obter mais informações sobre a preço dos medicamentos:
 Consulte a Pesquisa Medicamentosa no site do INFARMED (www.infarmed.pt)
 Contacte a Linha de Medicamento 800 222 444 (24h/24h) ou 99 000 11 00 e 14 00-17 00
 Faça o seu pedido ao farmacêutico

Data: 2020-08-14

Processado por computador - Receta Médica Eletrónica, versão 2.0 - Sistema de Informação para o SNS, Lda

Anexo 5: Exemplo do Guia de Tratamento associado à Receita Eletrónica Desmaterializada

FARMÁCIA MATIAS PEREIRA | SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

Guia de tratamento da prescrição [Redacted]

Data: 2021-01-11

Guia de Tratamento para o Utente
Não deixe este documento na Farmácia

Utente: [Redacted]

Código de Acesso e Dispensa: [Redacted] Código de Opção: [Redacted] Local de Prescrição: [Redacted]
Prescritor: [Redacted]
Telefone: [Redacted]

DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargo*
1 Dapagliflozina, [Foniga], 10 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 28 unidade(s) <i>Duração Prolongada, 1 cp ao almoço</i>	6	2021-07-11	Este medicamento custa-lhe, no máximo, € 4,28
2 Sitagliptina, [Januvia], 100 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 28 unidade(s) <i>Duração Prolongada, 1 manhã</i>	6	2021-07-11	Este medicamento custa-lhe, no máximo, € 4,35
3 Atorvastatina, 40 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 28 unidade(s) <i>Duração Prolongada, 1 a noite</i>	6	2021-07-11	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 3,04, a não ser que opte por um medicamento mais caro

Anexo 6: Quadro Kaizen da Farmácia Matias Pereira



Anexo 7: Apresentação power point utilizada na Sessão de Formação



Papel do farmacêutico nas intoxicações por pesticidas organofosforados

Isa Pinto

Formação no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas 2020/2021



Como começou o uso de Pesticidas?

- ❖ *Uso de enxofre e arsénio nos campos agrícolas para controlar pragas de insetos (Escrituras gregas e romanas)*
- ❖ *Chineses utilizaram compostos de mercúrio e arsénico para eliminar insetos em jardins.*
- ❖ **Primeiro uso intencional de pesticidas:** Sumerianos (2500 a.C) usaram o cheiro desagradável dos compostos de enxofre para repelirem ácaros e insetos



Arsênico



Enxofre

Afinal o que são pesticidas?

Família de compostos químicos amplamente usados a nível mundial, com a finalidade controlar e proteger as culturas agrícolas contra insetos, fungos, ervas daninhas, entre outras pragas, consideradas indesejáveis e nocivas tanto para os seres humanos como para o meio ambiente

Classificados de acordo:

- *Estrutura química*
- *Organismo-alvo*
- *Modo de ação*
- *Toxicidade*



Porquê Pesticidas Organofosforados?

Durante a Segunda Guerra Mundial ocorreram surtos de tifo e de malária combatidos com **Diclorodifeniltricloroetano (DDT)**

Usado pelos soldados e civis na luta contra os vetores destas doenças (piolhos e mosquitos, respetivamente)

Proibido devido aos efeitos negativos sobre o meio ambiente.



PESTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Primeiro compostos a ser comercializado: **Tetraetil-pirofosfato**

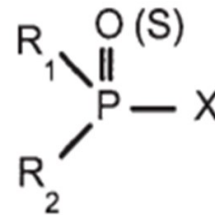
Composto mais reconhecido mundialmente: **Paratião**

Porquê Pesticidas Organofosforados?

Classificação de acordo com o organismo-alvo: Inseticida

Compostos por :

- átomo central de fósforo pentavalente
- três ligações covalentes simples com três grupos substituintes diferentes (R_1 , R_2 e X)
- ligação dupla com um átomo de oxigénio (O) ou enxofre (S), **importante para a determinação da toxicidade humana decorrente da exposição a estes compostos**



Quais os benefícios dos pesticidas organofosforados?

Aumento da produção agrícola

Mais utilizados devido sua atividade de largo espectro, estabilidade química, alta eficiência e baixo custo

Representam cerca de 38% do total de pesticidas usados em todo o mundo.

Controlo das pragas e doenças infecciosas

Ex: programa de erradicação da malária

Efeitos tóxicos dos pesticidas organofosforados

Acumulação dos seus resíduos em culturas agrícolas, nos solos e na água natural, como água de superfície, baías, água subterrânea e água potável,



Séria ameaça para os ecossistemas e para a saúde humana



Falta de seletividade



Insetos (Pragas)



Ser Humano



Efeitos tóxicos dos pesticidas organofosforados

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a cada ano ocorrem **3 000 000 casos de intoxicação aguda por pesticidas**, com **220 000 mortes atribuídas a cada ano à intoxicação por inseticidas** e **mais de 250 000 por intoxicação por suicídio**

Maioria destas intoxicações ocorre em regiões rurais de países em desenvolvimento (África do Sul, Ásia, América Central e América do Sul)

Diversos os fatores que contribuem para isso:

- Fácil acesso
- Exposição excessiva
- Uso inadequado
- Incumprimento da legislação



Casos de intoxicações

Case Reports > Intern Med. 2017;56(14):1903-1905. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7921. Epub 2017 Jul 15.

Delayed Polyneuropathy Induced by Organophosphate Poisoning

Shunsuke Kobayashi¹, Reiko Okubo², Yoshikazu Ugawa³

Affiliations + expand
PMID: 28717090 PMID: PMC5548687 DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7921
Free PMC article

Abstract

An 89-year-old man attempted suicide by ingesting a pesticide (trichlorfon). After surviving the initial critical period in the intensive care unit, he developed rapidly progressive distal weakness and sensory disturbance. Electrophysiological examinations revealed sensory motor axonal polyneuropathy. Delayed polyneuropathy is a rare manifestation of organophosphate poisoning. Nerve conduction studies play an important role in the diagnosis of this rare clinical condition.

Case Reports > Toxicol Rep. 2019 Jun 15;6:550-555. doi: 10.1016/j.toxrep.2019.06.002. eCollection 2019.

Pulmonary thrombosis in acute organophosphate poisoning—Case report and literature overview of prothrombotic preconditioning in organophosphate toxicity

Zanina Pereska¹, Daniela Chaparowska², Niko Bekarovski³, Irena Jurukov⁴, Natasha Simonovska⁵, Aleksandra Babulovska⁶

Affiliations + expand
PMID: 31285996 PMID: PMC6587046 DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.06.002
Free PMC article

Abstract

Objective: Acute organophosphate (OP) poisonings are presented with acetylcholine-receptor overstimulation. There have been a few case reports of thrombotic complications in acute OP poisonings, as well as prolonged thrombosis preconditions in patients who survived this type of intoxications. The paper presents a case with pulmonary thrombosis (PT) that develops in the subacute phase of intentional acute OP poisoning, treated only with atropine, as well as a literature overview of OP-induced prothrombotic toxicity.

Case report: A middle aged woman was brought to the hospital after ingestion of unknown insecticide with suicidal intentions. She had a history of HTA (arterial hypertension), hyperlipidemia and untreated depression. The clinical features of poisoning were miosis, vomiting, dizziness, abdominal cramps and diarrhea. Soon after admission, she developed difficulties in breathing with decrease of serum pseudocholinesterase (2590–1769–1644–500 U/L), bibasal pulmonary crackles, drop of SpO₂ to 84%. Antidote treatment included carboc medicinalis, atropine, and diazepam, without use of oximes. The seventh day pseudocholinesterase, the levels started to rise but the patient's hypoxaturation (SpO₂ 96–98%) persisted. Chest ultrasound detected hypoechoic subpleural lesion to the right. Haemostatic tests showed increased D-Dimer (2312 ng/ml) with hypercoagulability. The CT pulmonary angiography confirmed PT and after the administration of low molecular heparin, her clinical condition improved.

Casos de intoxicações

Case Report | Front Cardiovasc Med. 2021 Apr 30;6(23):708. doi: 10.3389/fcvm.2021.623708. eCollection 2021.

Case Report: Effective Treatment for Acute Chlorpyrifos Poisoning Complicated by a Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Changqing Ye¹, Qiang Zhang¹, Yongsheng Chao², Chun Yin^{1, 2}

Affiliations + expand
PMID: 33966934 PMCID: PMC8119778 DOI: 10.3389/fcvm.2021.623708
Free PMC article

Abstract

Background: Acute myocardial infarction (AMI) is a rare complication of acute organophosphorus pesticide poisoning. Although chlorpyrifos has been widely used as an organophosphate insecticide, a few cases of AMI complicated by chlorpyrifos poisoning have been reported thus far. Hence, a suitable treatment strategy remains to be explored. **Case Presentation:** Based on the clinical manifestations, medical history, results of an auxiliary examination, and serum biomarkers, a 65-year-old male farmer with complaints of nausea, vomiting, chest tightness, and pain was clearly diagnosed as having a severe chlorpyrifos self-poisoning with acute non-ST-segment elevation MI. Because the patient and his family confirmedly refused a coronary intervention, conservative treatment was used instead. It should be noted that there were some conflicts of the management for chlorpyrifos poisoning and AMI. Although rapid atropinization would contribute to the relief of muscarinic symptoms, it would also lead to an increased heart rate and myocardial oxygen consumption in AMI. Furthermore, the reduction of platelet aggregation, which is necessary for coronary recanalization of an AMI patient, is known to aggravate the gastrointestinal injury caused by poisoning. In this case, these conflicts were properly addressed, which led to an excellent effect and prognosis of the patient.

Case Reports | S Afr Med J. 2018 May 25;108(6):468-470. doi: 10.7196/SAMJ.2018.v108i6.12994.

Prolonged paralysis in a child with organophosphate pesticide poisoning

K Balme¹, M McCulloch, C Stephen

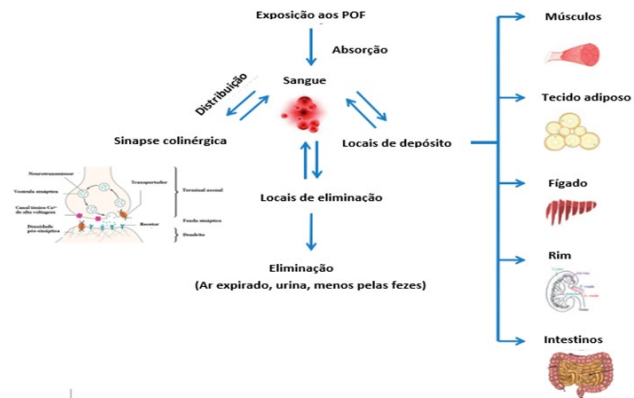
Affiliations + expand
PMID: 30004324 DOI: 10.7196/SAMJ.2018.v108i6.12994
Free article

Abstract

A 17-month-old boy presented to a local community health centre in Cape Town, South Africa, with severe organophosphate pesticide poisoning (OPP), necessitating the use of intravenous atropine to control cholinergic symptoms, as well as emergency intubation for ongoing respiratory distress. He required prolonged ventilatory support in the intensive care unit at his referral hospital and had subsequent delayed neurological recovery, spending 8 days in hospital. We present this case to emphasise the importance of adequate atropinisation in the management of severe OPP and to highlight the dangers of inappropriate use of suxamethonium for intubation in patients with OPP.

Toxicocinética dos pesticidas organofosforados

Quando uma pessoa inala, ou ingere ou absorve através da pele



Mecanismo de ação

Inibição da acetilcolinesterase (AChE)

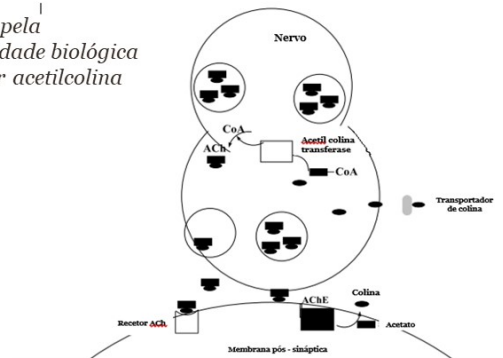


Acumulação de acetilcolina na fenda sináptica



Hiperestimulação dos receptores nicotínicos e muscarínicos, perturbando a neurotransmissão

enzima responsável pela interrupção da atividade biológica do neurotransmissor acetilcolina



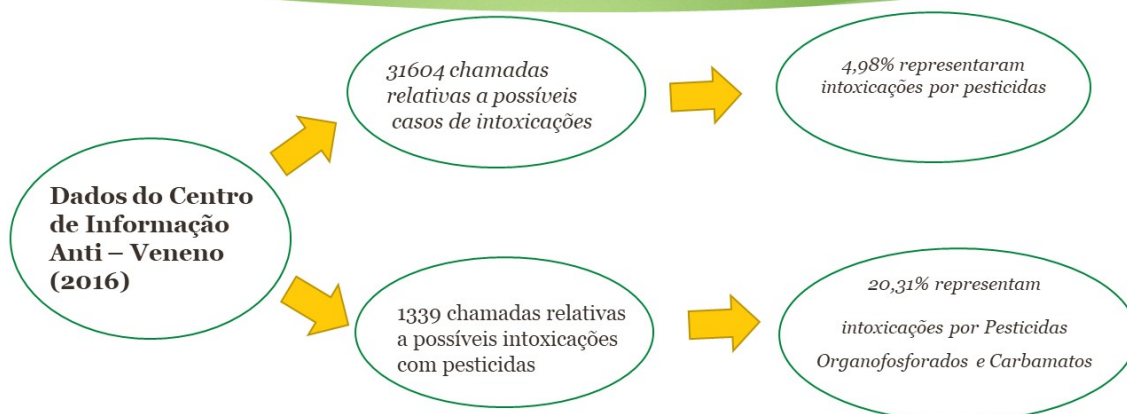
Situação em Portugal

Legislação:

- *Direção-Geral de Alimentação e Veterinária: autoridade competente e responsável pela colocação no mercado de produtos fitofarmacêuticos, particularmente dos pesticidas, bem como pela alteração, renovação ou retirada destes*
- *Decreto-Lei n.º 145/2015, de 31 de julho assegura a execução e cumprimento, a nível nacional das obrigações respeitante à colocação de produtos fitofarmacêuticos no mercado*



Situação em Portugal



Contributo do farmacêutico

Proximidade á população



Promoção da literacia para a saúde de modo a prevenir as intoxicações por pesticidas organofosforados.

Promoção de ações de divulgação (panfletos informativos, semanas temáticas, divulgação de conteúdos em redes sociais, diálogo com o utente).

Contributo do farmacêutico

Prevenção:

- Utilização correta do equipamento de proteção
- **Em caso de contato com a pele:** retirar a roupa contaminada e lavar abundantemente com água
- **Em caso de contato com os olhos:** lavar abundantemente com água e não aplicar qualquer produto
- Promoção de uma agricultura biológica, sempre que possível.



Contributo do farmacêutico

Deteção precoce



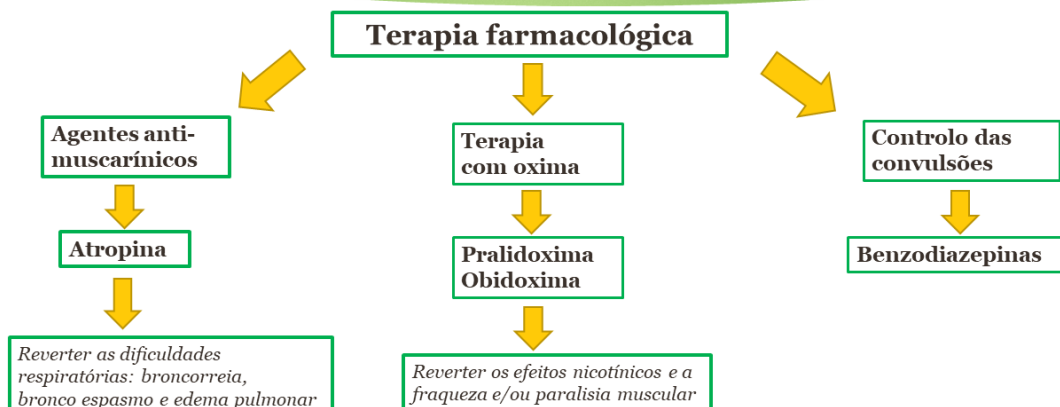
Informar e reconhecer os sinais



Encaminhar para o médico

Efeitos Muscarínicos	Efeitos Nicotínicos	Efeitos SNC
Aumento da secreção brônquica, broncoconstrição, cianose, edema pulmonar	Fasciculação muscular, incluindo músculos diafragmáticos e respiratórios	Confusão, dor de cabeça, inquietação, ansiedade, diminuição da concentração, tremor, ataxia, disartria
Sudorese excessiva, salivação e lacrimação	Fraqueza generalizada	Hipotensão
Náusea, vômito, diarreia, câimbra; dor abdominal, incontinência urinária e fecal	Taquicardia, hipertensão	Insuficiência respiratória
Bradycardia, hipotensão, bloqueio cardíaco	Hiperglicemia	Convulsões e coma
Miose, visão turva	Palidez	
	Midríase (raramente)	

Tratamento



Conclusão

- *Os pesticidas são utilizados na agricultura para o controlo de pragas e conseqüente para o aumento de produtividade, com o objetivo de satisfazer as necessidades alimentares ao nível mundial*
- *O fácil acesso, elevada disponibilidade e exposição aos pesticidas, especialmente aos pesticidas organofosforados, tem sido responsável por um elevado número de intoxicações por estes tóxicos*
- *O farmacêutico encontra-se numa posição ideal para exercer um impacto positivo na prevenção das intoxicações por pesticidas*

Conclusão

**Obrigado
pela vossa
atenção!**

Isa Pinto

Formação no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas 2020/2021



Referências bibliográficas

- [1] Damalas, C. "Understanding Benefits and Risks of Pesticide Use". *Scientific Research and Essay*. 2009;4 (10): 945-949.
- [2] National Research Council. "The Future Role of Pesticides in US Agriculture". Washington, DC: The National Academies Press. 2000.
- [3] Mostafalou S, Abdollahi M. "Pesticides: An Update of Human Exposure and Toxicity." *Archives of Toxicology*. 2017; 91(2):549-99
- [4] Dos Santos, Pina S. A Química dos Inseticidas (parte I). *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*. 2002;2(85):43-7.
- [5] Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L. "Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, persistence, and risks". *Environ Health Perspect*. 2002;110(2):125-8.
- [6] Vilanova E, Sogorb MA. "The Role of Phosphotriesterases in the Detoxication of Organophosphorus Compounds." *Critical Reviews in Toxicology*. 1999; 29(1):21-57..
- [7] Liu T, Xu S, Lu S, Qin P, Bi B, Ding H, Liu Y, Guo X, Liu X. "A Review on Removal of Organophosphorus Pesticides in Constructed Wetland: Performance, Mechanism and Influencing Factors." *Science of the Total Environment*. 2019; 651:2247-68.
- [8] Narahashi T, Zhao X, Ikeda T, Nagata K, Yeh JZ. 2007. "Differential Actions of Insecticides on Target Sites: Basis for Selective Toxicity." *Human and Experimental Toxicology*. 2007. 26(4):361-66
- [9] World Health Organization (WHO). Acute Pesticide Poisoning: A Proposed Classification Tool [Internet]. (citado em 5 de Maio de 2020). Disponível em: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041814/en/>

Referências bibliográficas

- [10] Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, Phillips MR, Gunnell D. "The Global Burden of Fatal Self-Poisoning with Pesticides 2006-15: Systematic Review." *Journal of Affective Disorders*. 2017; 219:93-104.
- [11] Jain M, Yadav P, Joshi A, Kodgire P. 2019. "Advances in Detection of Hazardous Organophosphorus Compounds Using Organophosphorus Hydrolase Based Biosensors." *Critical Reviews in Toxicology* 49(5):387-410.
- [12] Colovic MB, Krstic DZ, Lazarevic-Pastir TD, Bondzic AM, Vasic VM. "Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology". *Current Neuropharmacology*. 2013;11(3):315-35.
- [13] Decreto-Lei nº 145/2015 do Ministério da Educação e Ciência . *Diário da República*: I série, nº148.
- [14] Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Medicamentos, Produtos Veterinários e Fitofarmacêuticos [Internet]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/produtos-fitofarmacuticos/> (acedido a 23/03/2021)
- [15] Minton NA, Murray V. "A Review of Organophosphate Poisoning." *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*. 1998; 3(5):350-75.
- [16] King AM, Aaron CK. "Organophosphate and carbamate poisoning". *Emerg Med Clin North Am*. 2015; 33(1):133-51.
- [17] Konickx LA, Bingham K, Eddleston M. Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning? - A cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52(5):531-7.

