



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**A funcionalização dos anéis B e D de esteróides da
série pregnano na preparação de potenciais
fármacos quimioterápicos**
**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Mafalda Cristina Valentim Maricoto Silva

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

Orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre
Co-orientador: Prof. Doutora Luiza Granadeiro

Covilhã, Junho de 2012

*"Pelo sonho é que vamos,
comovidos e mudos.*

Chegamos? Não chegamos?

*Haja ou não haja frutos,
pelo sonho é que vamos.
Basta a fé no que temos,
basta a esperança naquilo
que talvez não teremos.
Basta que a alma demos,
com a mesma alegria
ao que desconhecemos
e ao que é do dia-a-dia.*

Chegamos? Não chegamos?

— Partimos. Vamos. Somos."

Sebastião da Gama

Agradecimentos

O período de estágio que realizei foi uma oportunidade única e extremamente enriquecedora, quer a nível pessoal, quer a nível académico. Desta forma, sinto a necessidade de agradecer à Universidade da Beira Interior por me ter proporcionado as condições necessárias ao desenvolvimento do Projeto de Investigação, bem como à realização dos Estágios Curriculares.

Ao meu orientador, Professor Doutor Samuel Silvestre, por todo o apoio e ensinamento que proporcionou, pois sempre tentou compreender as minhas dúvidas e metodologias de trabalho, mostrando sempre disponibilidade e dedicação.

À Dra. Olímpia e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira pela amabilidade com que me receberam, transmitindo-me de forma descontraída e profissional todo o seu conhecimento.

Da mesma forma agradeço também ao meu Orientador, Dr. David Pinto Bárbara, e a toda a equipa da Farmácia Modelar, que me receberam com amizade e dedicação, transmitindo-me diariamente todo o seu conhecimento.

Não posso deixar de agradecer aos meus colegas de curso, com quem passei grandes e inesquecíveis momentos, e que sem dúvida tornaram possível a realização deste curso, devido à amizade mostrada, ao apoio incondicional nos momentos menos bons e carinho demonstrado ao longo dos últimos cinco anos.

Aos meus colegas de laboratório, que foram sempre uma fonte fundamental de apoio e conhecimento, pela partilha de todas as dúvidas e frustrações, pela capacidade de ouvir, pela incansável ajuda e acima de tudo pelo grande companheirismo que se desenvolveu.

Aos meus amigos por todo o apoio e amizade.

E por último, mas não menos importante, à minha família, nomeadamente aos meus pais e irmão, que tornaram possível a realização deste objetivo e sempre me apoiaram de forma incondicional, principalmente nos meus momentos menos bons.

Resumo

O meu estágio curricular de final de curso, e conseqüentemente a organização deste relatório, foi realizado em três vertentes, nomeadamente Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária e Investigação.

O estágio em Farmácia Hospitalar, realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, nos meses de Março e Abril, encontra-se redigido no primeiro capítulo e descreve as atividades que acompanhei tendo por base as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar e a legislação atualmente em vigor. No segundo capítulo encontra-se descrito o estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Modelar, no Teixoso, entre Abril e Junho, que segue, igualmente, toda a legislação vigente e as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária.

O terceiro capítulo aborda o trabalho de investigação desenvolvido ao longo do último ano letivo, intitulado “A funcionalização dos anéis B e D de esteroides da série pregnano na preparação de potenciais fármacos quimioterápicos.”. Os esteroides compreendem um vasto grupo de compostos largamente distribuídos na natureza, desempenhando funções vitais na fisiologia humana. Conhecendo algumas características biológicas de 7-oxo e 7,15-dioxoesteroides, o objetivo deste trabalho foi sintetizar um derivado 7,15-dioxoesteróide a partir do acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA), explorando a reatividade deste composto quando sujeito a diferentes condições descritas para efetuar oxidações alílicas. Os resultados obtidos evidenciaram que este substrato reage na maioria das condições oxidativas estudadas, mas com baixa seletividade. Apenas na reação com $\text{BiCl}_3/\text{TBHP}$ foi possível isolar um produto com qualidade e em quantidade suficientes para efetuar a caracterização estrutural, através de métodos espectroscópicos.

O composto foi analisado através de espectros de infravermelhos (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) unidimensional, ^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT e, ainda, RMN bidimensional, HSQC, HMBC e NOESY. Foi ainda efetuado um espectro de massa para confirmação do peso molecular do produto.

Da análise estrutural do referido composto concluiu-se que a oxidação alílica ocorreu apenas na posição 7, formando-se a enona correspondente, enquanto no anel D da molécula deverá ter ocorrido epoxidação, formando-se um 16,17-epóxido. Desta forma, sintetizou-se e caracterizou-se um presumível novo composto, o acetato de $16\alpha,17\alpha$ -epoxi-7,20-dioxopregnen-5-en-3 β -ilo.

Palavras-chave

Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária; Acetato de 16-desidropregnenolona; 7-oxoesteróides; 7,15-dioxoesteróides; Oxidação alílica; Caracterização estrutural.

Abstract

My professional traineeship, and consequently the organization of this report, was divided into three parts, namely hospital pharmacy, community pharmacy and research.

The traineeship in hospital pharmacy, performed at pharmaceutical services at Cova da Beira's Hospital, during March and April, is written in the first chapter and describes the activities followed, based on the Good Practices of hospital pharmacy and legislation current in use. Second chapter describes the traineeship in community pharmacy, accomplished at Modelar Pharmacy, in Teixoso, between April and June, and follows, just as the former, all applicable laws and Pharmaceutical Good Practices for Community Pharmacy.

The third chapter discusses the research work conducted during the last school year, entitled -"The B- and D-ring functionalization of pregnane steroids in the preparation of potential chemotherapeutic drugs". Steroids comprise a large group of compounds widely distributed in nature, performing vital function in human physiology.

Knowing some biological characteristics of 7-keto and 7,15-diketosteroids derived from 16-dehydropregnenolone acetate (16-DPA), the objective of this work was to synthesize a 7,15-diketosteroid from 16-dehydropregnenolone acetate (16-DPA), exploring the reactivity of this compound when subjected to different conditions described as to perform allylic oxidations. The results showed that this substrate reacts in most oxidative conditions studied, but with low selectivity. Achievement and isolation of a product with enough quality and quantity to accomplish the structural characterization by spectroscopic methods was only possible with the reaction performed with $\text{BiCl}_3/\text{TBHP}$.

The compound was analyzed by infrared spectra (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) one-dimensional, ^1H , ^{13}C and ^{13}C -DEPT, and also two-dimensional NMR, HSQC, HMBC and NOESY. It was also performed a mass spectrum to confirm the molecular weight of the product.

From the structural analysis of the referred compound we concluded that the allylic oxidation only occurred in the position 7, forming the corresponding enone, while in D-ring an epoxidation may have occurred, forming a 16-17-epoxide. Therefore, was synthesized and characterized a probable new compound, $16\alpha,17\alpha$ -epoxi-7,20-diketopregn-5-en-3 β -il acetate.

Keywords

Hospital pharmacy; Community pharmacy; 16-dehydropregnenolone acetate; 7-ketosteroids; 7,15-diketosteroids; Allylic oxidation; Structural characterization.

Índice

Capítulo 1 - Farmácia Hospitalar	1
1.1. Introdução	1
1.2. Logística	1
1.2.1. Seleção de Medicamentos	1
1.2.2. Aquisição de Medicamentos	2
1.2.3. Receção de Encomendas	2
1.2.4. Armazenamento	3
1.3. Distribuição	4
1.3.1. Dose Unitária	4
1.3.2. Tradicional	8
1.3.3. <i>Stocks</i> nivelados	8
1.3.4. Ambulatório	9
1.3.5. Medicamentos sujeitos a controlo especial	13
1.4. Farmacotecnia	16
1.4.1. Preparação de NP e outras preparações estéreis	16
1.4.2. Preparação de citotóxicos e biológicos	19
1.4.3. Purificação de águas	21
1.4.4. Preparação de fórmulas magistrais não estéreis	21
1.4.5. Reembalagem	23
1.5. Ensaio clínicos	24
1.6. Informação e Intervenção Farmacêutica	25
1.7. Farmacovigilância	26
1.8. Comissões técnicas	26
1.9. Acreditação e qualidade	26
1.10. Conclusão	27
1.11. Bibliografia	27
Capítulo 2 - Farmácia Comunitária	29
2.1. Introdução	29
2.2. Organização da Farmácia	29
2.2.1. Instalações	29
2.2.2. Recursos Humanos	30
2.2.3. Aplicação Informática	31
2.3. Informação e Documentação Científica	32
2.4. Medicamentos e outros produtos de Saúde	32
2.4.1. Definição de conceitos	32
2.4.2. Medicamentos e Produtos de Saúde disponíveis na FM	33
2.5. Aprovisionamento e Armazenamento	33

2.5.1. Aquisição	33
2.5.2. Receção de Encomendas	34
2.5.3. Armazenamento	35
2.5.4. Controlo dos prazos de validade	36
2.6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	36
2.6.1. Princípios éticos	36
2.6.2. Comunicação com o doente	37
2.6.3. Farmacovigilância	37
2.6.4. VALORMED	37
2.7. Dispensa de Medicamentos	38
2.7.1. Dispensa de MSRM mediante prescrição médica	38
2.7.2. Dispensa de MNSRM em automedicação	40
2.8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	41
2.8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	41
2.8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	42
2.8.3. Produtos dietéticos infantis	42
2.8.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	42
2.8.5. Medicamentos de uso veterinário	42
2.8.6. Dispositivos médicos	42
2.9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	43
2.9.1. Determinação de parâmetros antropométricos	43
2.9.2. Medição da pressão arterial	43
2.9.3. Medição da glicémia capilar	44
2.9.4. Medição do colesterol total e triglicéridos	44
2.9.5. Determinação dos valores de ácido úrico	45
2.9.6. Programa de substituição com metadona	45
2.10. Preparação de Medicamentos	46
2.11. Contabilidade e Gestão	47
2.12. Conclusão	49
2.13. Bibliografia	49
Capítulo 3 - Investigação: “A funcionalização dos anéis B e D de esteroides da série pregnano na preparação de potenciais fármacos quimioterápicos	53
3.1. Introdução	53
3.1.1. Generalidades sobre esteroides	53
3.1.2. Compostos esteroides oxidados	55
3.2. Objetivo do estudo	58
3.3. Parte experimental	59
3.3.1. Observações gerais	59
3.3.2. Oxidação alílica do 16-DPA com NaClO ₂ , catalisada por NHPI	59

3.3.3. Oxidação alílica do 16-DPA com SeO ₂ /TBHP	60
3.3.4. Oxidação alílica do 16-DPA com TBHP/BiCl ₃	60
3.3.5. Oxidação alílica do 16-DPA com NaClO ₂ /TBHP	61
3.3.6. Oxidação alílica do 16-DPA com Pd(OH) ₂ -C/TBHP	62
3.4. Resultados e Discussão	63
3.4.1. Estratégia de síntese	63
3.4.2. Elucidação estrutural	65
3.4.3. Proposta mecanística	76
3.5. Conclusão	76
3.6. Bibliografia	77
Anexos	81
Anexo 1 - Formulário de justificação Clínica de AUE	81
Anexo 2- Requerimento ao INFARMED para introdução de AUE	82
Anexo 3 - Legislação contemplada para a distribuição a doentes em ambulatório, mediante patologia específica	83
Anexo 4 - Requisição diferenciada de hemoderivados (via farmácia e via serviço)	85
Anexo 5 - Requisição de MEP	87
Anexo 6 - Ficha de notificação de RAM	88
Anexo 7 - Constituição e Competências da CFT	90
Anexo 8 - Constituição e Competências da CES	91
Anexo 9 - Constituição e Competências da CCI	92

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura base de esteroides.

Figura 2 – Estrutura do 16-DPA.

Figura 3 – Estrutura da Solasodina (2) e do seu análogo oxigenado Diosgenina (3).

Figura 4 – Esquema simplificado para a síntese do 16-DPA.

Figura 5 – Exemplos de 7,15-dioxoesteroides.

Figura 6 – Exemplos de esteroides que mostraram atividade na inibição da síntese de esteroides.

Figura 7 – Estruturas esteroides isoladas do fungo *Gymnascella dankaliensis*.

Figura 8 – Exemplos de estruturas esteroides isoladas do fungo *Thizopus* sp.

Figura 9 – Espectro IV do composto isolado.

Figura 10 – Espectro IV do 16-DPA.

Figura 11 – Espectro RMN de protão do composto isolado.

Figura 12 – Espectro RMN ^{13}C do composto isolado.

Figura 13 – Espectro RMN ^{13}C -DEPT do composto isolado.

Figura 14 – Espectro RMN HSQC ^{13}C , ^1H do composto isolado.

Figura 15 – Espectro HMBC ^1H , ^{13}C para o composto isolado.

Figura 16 – Espectro NOESY para o composto isolado.

Figura 17 – Estrutura proposta para o composto isolado.

Figura 18 – Formulário de justificação clínica de AUE.

Figura 19 – Requerimento ao INFARMED para introdução de medicamentos AUE.

Figura 20 – Requisição diferenciada de hemoderivados (via farmácia).

Figura 21 – Requisição diferenciada de hemoderivados (via serviço).

Figura 22 – Requisição de MEP.

Figura 23 – Ficha de notificação de RAM (frente).

Figura 24 – Ficha de notificação de RAM (verso).

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Valores de referência para IMC.

Tabela 2 – Valores de referência de pressão arterial.

Tabela 3 – Valores de referência de glicémia.

Tabela 4 – Valores de referência para colesterol total e triglicéridos.

Tabela 5 – Valores de referência para níveis de ácido úrico.

Tabela 6 – Ensaio não destrutivo a efetuar na preparação de manipulados.

Tabela 7 – Principais Correlações retiradas do espectro HSQC ^{13}C , ^1H do composto isolado.

Tabela 8 - Principais Correlações retiradas do espectro HMBC ^1H , ^{13}C para o composto isolado.

Tabela 9 - Desvios químicos propostos para os sinais de ^{13}C - e ^1H -RMN do composto isolado.

Tabela 10 - Legislação contemplada a doentes em ambulatório, mediante patologia específica

Lista de Acrónimos

16-DPA	Acetato de 16-desidropregnenolona
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ADSE	Direção Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração regional de Saúde
AUE	Autorização de Utilização Especial
CA	Conselho de Administração
CCF	Cromatografia em Camada Fina
CCI	Comissão de Controlo de Infecção
CDI	Centros de Documentação e Informação
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DCI	Designação Comum Internacional
DEPT	Do Inglês “ <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> ”
DL	Decreto-Lei
DR	Decreto Regulamentar
DT	Diretor Técnico
FDS	Aparelho de Reembalagem (Do inglês “ <i>Fast dispensing system</i> ”)
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FM	Farmácia Modelar
HEPA	Do inglês “ <i>High-Efficiency Particulate Air</i> ”
HMBC	Do inglês “ <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> ”
HSQC	Do inglês “ <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> ”
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
ISO	Organização Internacional para Padronização
IV	Infravermelhos
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
JCI	Do inglês “ <i>Joint Commission International</i> ”
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MP	Matérias-primas
MS	Do inglês “ <i>Mass Spectroscopy</i> ”

MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUP	Medicamentos de Uso Veterinário
NHPI	N-hidroxiftalamida
NOESY	Do inglês “ <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> ”
NP	Nutrição Parentérica
Pd(OH) ₂ -C	Dióxido de Paládio em Carbono
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
PUV	Produtos de Uso Veterinário
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
Rf	Factor de Retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SA	Serviço de Aprovisionamento
SAMS	Serviços de Assistência Médico-Social
SF	Serviços Farmacêuticos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SO	Serviço de Observação
TBHP	<i>Terc</i> -butil-hidroperóxido
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica - Ramo Farmácia
UAVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UE	União Europeia
UV	Ultravioleta

Capítulo 1 - Farmácia Hospitalar

1.1. Introdução

O meu estágio em Farmácia Hospital foi realizado nos SF do Hospital Pêro da Covilhã do CHCB entre os dias 5 de Março e 24 de Abril de 2012. Os SF estão localizados no piso 0 do Hospital, num local com fácil acesso quer interno quer externo e toda a sua organização estrutural é descrita ao longo deste documento. Pertencem aos quadros técnicos do mesmo dez farmacêuticos, seis TDT, seis AO e um assistente técnico. São funções dos farmacêuticos a seleção, aquisição, manipulação e distribuição dos medicamentos bem como a participação em Comissões Técnicas, Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância, Ensaios Clínicos e Informação [1]. Em todas estas funções estive como parte integrante de uma equipa e são essas as atividades que descrevo ao longo deste relatório.

Toda a organização dos SF e respetivo funcionamento respeitam as Boas Práticas, seguindo o Regulamento da Farmácia Hospitalar (DL n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962) [2], o “Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospital” da Ordem dos Farmacêuticos [3], e o “Manual da Farmácia Hospitalar” do INFARMED [1], que segui, juntamente com toda a legislação vigente, para a realização deste relatório.

1.2. Logística

1.2.1. Seleção de Medicamentos

Uma seleção adequada e racional de medicamentos é imprescindível para o bom funcionamento de um hospital, devido essencialmente à grande oferta do mercado farmacêutico. Esta seleção é feita pela CFT, com base no FHNM e no guia terapêutico do CHCB, e tem como critérios as necessidades terapêuticas dos doentes, a sua melhoria da qualidade de vida e critérios fármaco-económicos. O Guia Terapêutico consiste na lista de fármacos ou outros produtos farmacêuticos que se encontram prontamente disponíveis para prescrição e uso no CHCB. É atualizado permanentemente na intranet do CHCB e divulgado sob formato de manual de bolso anualmente. Sempre que um médico sinta necessidade de introduzir um novo fármaco no guia terapêutico deve preencher um impresso interno, enviado à CFT, indicando as características do medicamento, custo e previsão de consumo, bem como a justificação para a sua introdução referindo o benefício terapêutico relativamente aos fármacos já existentes, nomeadamente em termos de eficácia, segurança e aspetos económicos. Esta introdução de um novo medicamento no formulário é avaliada pela CFT que emite um parecer sobre a aprovação ou não do fármaco solicitado.

Neste sector tive oportunidade de contactar com o Guia Terapêutico, o FHNM e com os impressos associados à introdução de novos fármacos.

1.2.2. Aquisição de Medicamentos

A aquisição só pode ser feita para medicamentos incluídos no guia terapêutico do CHCB e inicia-se com o estudo da quantidade de medicamentos a adquirir, que depende da classificação do artigo, em A, B ou C, da regularidade do consumo, condicionantes de alguns fornecedores, nomeadamente no respeitante a portes de envio ou tipos de embalagem, instruções do CA e SA e do tipo de aquisição. Este tipo de aquisição pode ser por concurso público centralizado, com base no catálogo temático da ACSS, concurso público limitado, negociação direta com laboratórios, empréstimo de outros hospitais, consultas diretas ou compras urgentes a fornecedores locais, como as farmácias. Deve ser definido um ponto de encomenda para cada produto farmacêutico, mediante os consumos anteriores, que devem ser analisados frequentemente por forma a evitar ruturas de *stock* ou desperdícios. Durante o estágio tive oportunidade de assistir a estudos de consumos para redefinir pontos de encomenda, quando necessário.

A aquisição inicia-se com o pedido de compra, via informática, por parte do farmacêutico afeto ao sector de logística dos SF que é, posteriormente, recebido pelo SA que emite a respetiva nota de encomenda. Esta nota de encomenda é enviada para o CA, para ser assinado e, seguidamente, para os fornecedores por fax. No caso de medicamentos urgentes estas notas de encomenda podem ser enviadas apenas com a assinatura da diretora do SA.

Excecionalmente podem ser feitas aquisições de medicamentos AUE, isto é, medicamentos com benefício clínico bem reconhecido, que não pertençam ao FHNM mas possuam AIM num país da UE; ou medicamentos com provas preliminares de benefício clínico ainda que sem AIM em qualquer país. Para isso, o médico deve solicitar a aquisição do medicamento, após aprovação do diretor de serviço e aprovação da CFT. O diretor do serviço requisitante deve preencher o formulário de justificação clínica assinalando a indicação terapêutica pretendida, estratégia terapêutica, listagem de terapêuticas alternativas no mercado e motivos da sua inadequação, bem como fundamentação científica da utilização do medicamento (Anexo 1), a enviar à CFT. Posteriormente é enviado um requerimento ao INFARMED a solicitar aprovação para a aquisição (Anexo 2). As AUE são regulamentadas pela Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março [4] e, estes medicamentos, segundo o DL n.º176/2006, de 30 de Agosto [5], devem ser imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias quando não tenham equivalentes em Portugal e não apresentem alternativa terapêutica.

1.2.3. Receção de Encomendas

A receção de encomendas é feita numa área específica para tal, junto ao exterior da farmácia, sendo sempre feita em conjunto por um TDT e um representante do SA. Por parte dos SF é sempre feita uma conferência quantitativa e qualitativa, à qual assisti, validando e assinando a guia de remessa emitida pelos Serviços Administrativos [1]. Após a verificação das conformidades, a medicação é encaminhada por um auxiliar para o armazém central, onde é

armazenada. O registo de entrada dos produtos é feito pelo SA, que os introduz no programa informático, passando a figurar no *stock* da farmácia.

1.2.4. Armazenamento

Os produtos farmacêuticos no CHCB estão divididos por vários armazéns, nomeadamente o armazém central (10), que é o centro da distribuição pelos restantes armazéns, farmácia satélite do Hospital do Fundão (11), armazém da dose unitária (12) equipada com Boxes, Kardex e FDS, o armazém da farmacotecnia (13), que serve de auxílio à preparação de citotóxicos e nutrição parentérica, Pyxis do bloco operatório (14), Pyxis da urgência pediátrica (15), Pyxis da urgência SO (16), Pyxis da urgência geral (17), armazém quarentena (18) e, finalmente, o armazém do ambulatório (20). Os Pyxis são dispositivos semiautomáticos de dispensa de medicamentos que permitem reduzir o tempo para administração da primeira dose, fornecendo um acesso fácil e rápido aos medicamentos, minimizando o erro.

Cada armazém está dividido em várias áreas para facilitar o acesso aos medicamentos e promover as condições de armazenamento ideais (luz, temperatura, humidade e segurança). O armazém central está dividido em estantes deslizantes, subdivididas por áreas: geral, leites, contraceptivos, hemoderivados, medicamentos com saída em ambulatório, estomatologia, antibióticos, tuberculoestáticos, material de penso, colírios e anestésicos. Tem armários para citotóxicos, nutrição entérica e parentérica, cofre para estupefacientes e estantes de reserva, para guardar os medicamentos quando nem todo o *stock* cabe na estante que lhe está reservada. Além destes, o armazém central conta ainda com extensões para injetáveis de grande volume, inflamáveis, desinfetantes, MP e termolábeis (armazenados em frigorífico). Dentro de cada área os medicamentos estão arrumados por ordem alfabética de princípio ativo, sendo dispostos em local próprio identificado com etiquetas com código de barras e dispostos com a regra “Primeiro a expirar, primeiro a sair”. Todos os armazéns têm registos de temperatura e humidade que permitem monitorizar continuamente estes parâmetros. Depois de armazenados no armazém 10, os medicamentos são distribuídos pelos restantes armazéns, após um pedido de reposição de *stock* ou por transferência direta.

Por questões de segurança alguns armazenamentos têm determinadas particularidades. As prateleiras contendo citotóxicos, tanto no armazém central como no armazém da farmacotecnia, têm uma barreira, permitindo que exista um bloqueio à queda acidental destes fármacos, minimizando o perigo de um derrame deste tipo de medicação. Além desta proteção, existe nestes armazéns e na área de receção de encomendas um estojo de emergência a ser utilizado em casos de acidente, como derrames. Os inflamáveis encontram-se num local individualizado, com sinalética apropriada, apresentando uma porta que apenas abre para fora, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo e chão impermeável e rebaixado, para impedir derrames. Apresenta um sistema de ventilação e deteção de fumos, extintor e instalação elétrica antideflagrante, isto é, impede que haja um foco de incêndio. Os MEP encontram-se apenas no armazém geral e no sector do ambulatório, em cofres de

duas fechaduras, para maximizar a segurança. Os medicamentos que necessitam refrigeração encontram-se em câmara frigoríficas ou frigoríficos que têm um controlo e registo de temperatura permanente e sistema de alarme automático que é acionado quando as temperaturas ultrapassam os 8°C [1].

Afeto aos SF encontra-se também a gestão dos gases medicinais, embora estes se encontrem armazenados fora dos SF por questões de espaço e segurança. Os gases medicinais devem ser sempre acompanhados da cópia do certificado de análise do gás, corretamente identificados no caso de cilindros e, tanto o cilindro como a válvula devem estar limpos. O farmacêutico valida a prescrição dos gases medicinais, controla periodicamente a qualidade do gás distribuído e imputa consumos aos serviços, desencadeando um pedido de compra.

Mensalmente verifica-se a existência de artigos cuja validade termine dentro de 4 meses (auditoria qualitativa) em todos os armazéns. É emitida uma lista onde constam todos os medicamentos que entraram nos serviços farmacêuticos cujo lote expire 4 meses após a data vigente e averigua-se a sua presença. Caso ainda estejam presentes medicamentos desse lote, um TDT responsável pelo armazém elabora uma lista e envia ao farmacêutico responsável pelo sector, que avalia os consumos, para indagar a possibilidade de esse lote ser consumido. Caso não seja, o farmacêutico entra em contato com os fornecedores para inquirir a possibilidade de troca de stocks ou outros Hospitais para a colocação dos artigos de grupo A não aceites. O farmacêutico envia ao SA os produtos aceites, juntamente com um ofício solicitando a retirada do *stock* da aplicação informática. As quantidades não devolvidas por estarem, por exemplo, reembaladas ou abertas, são abatidas mensalmente entre o farmacêutico responsável pela logística e um administrativo do SA. É, de seguida, enviado um relatório de abate ao CA.

Além das auditorias qualitativas mensais, são também feitas, diariamente, auditorias quantitativas (inventário permanente). São feitas, nos vários armazéns, contagens dos artigos, com maior frequência para os grupos A e B, e compara-se o resultado com o *stock* da aplicação informática. Estas auditorias permitem um maior despiste de erros com a sua respetiva correção. No armazém geral tive oportunidade de participar quer nas auditorias mensais quer nas diárias.

1.3. Distribuição

1.3.1. Dose Unitária

A distribuição de medicamentos no internamento é feita, maioritariamente, por dose unitária, isto é, a cada doente/cama corresponde apenas a sua medicação sendo cedida numa gaveta individualizada para um período de 24 horas. Tal como referido no Manual da Farmácia

hospitalar, “a distribuição de medicamentos em sistema de dose unitária surge como medida para:

- Aumentar a segurança do circuito de medicamentos;
- Conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes;
- Diminuir os riscos de interações;
- Racionalizar a terapêutica;
- Permitir que os enfermeiros dediquem mais tempo aos cuidados dos doentes e menos aos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos;
- Atribuir mais corretamente os custos;
- Reduzir os desperdícios.” [1].

Para a preparação das gavetas, os serviços farmacêuticos dispõem de uma sala específica para o efeito, a sala da unidose, com um pequeno armazém, o armazém 12, equipado com o sistema semiautomático KARDEX e *stock* de apoio em gavetas e *boxes*, estantes e frigorífico. O KARDEX faz a dispensa dos medicamentos por princípio ativo, indicando o tabuleiro onde o técnico deve ir buscar os medicamentos, a quantidade e a gaveta onde os deve inserir. Afeto ao *stock* do armazém 12 está também o sistema semiautomático FDS que permite a reembalagem de formas orais sólidas. Estes sistemas semiautomatizados permitem diminuir a ocorrência de erros, o tempo de preparação da medicação e racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição, melhorando assim a qualidade global do trabalho executado [1].

A distribuição em dose unitária inicia-se na sala de validação, onde os farmacêuticos validam a prescrição médica que deve ser, preferencialmente, *online*. A prescrição deve estar datada, identificar o doente e o médico, e os medicamentos devem ser designados por DCI com a respetiva dose, forma farmacêutica e via de administração. Deve ainda mencionar outras informações úteis, como o diagnóstico, alergias, calendarização da dispensa ou justificação da prescrição de antibióticos com justificação obrigatória, quando aplicável.

A exceção a este procedimento são a UCI e a UAVC que, como estão equipadas com um programa informático incompatível com os programas dos serviços farmacêuticos, apesar de as prescrições serem feitas *online*, existe a necessidade de um passo adicional, a transcrição da prescrição, antes da validação. Este passo adicional também é necessário efetuar em prescrições manuscritas, após receção do duplicado da receita na farmácia.

No caso de haver medicamentos que o doente traga do domicílio, por exemplo em casos onde o medicamento não exista no guia farmacoterapêutico do CHCB e o médico prefira não trocar por outro similar, este mantém-se presente na prescrição, não sendo, contudo, dispensado pelos serviços farmacêuticos.

Durante a validação, o farmacêutico deve ser capaz de identificar e resolver problemas que possam estar afetos à prescrição médica, como interações, duplicação de terapêuticas, posologias inadequadas, alergias ou medicamentos não presentes no guia farmacoterapêutico

do CHCB, devendo contactar o médico para esclarecimento. Além disto, pode também ser necessário contactar o médico quando existe dubiedade na transcrição, no caso de prescrições manuscritas.

Nas perfusões é necessário, por análise da velocidade de perfusão e da dose, calcular quantas ampolas são necessárias enviar para diluir no soro. Além do cálculo, é importante que se avalie a estabilidade no fluido em que são diluídas durante as 24 horas de perfusão para as quais são cedidas. Para esta avaliação, o farmacêutico pode e deve consultar bibliografia adequada e atualizada. O farmacêutico deve ainda decidir sobre os medicamentos que vão sair por dose unitária, nomeadamente em medicamentos com apresentação multidoses e calendarizados ou medicamentos que saem em distribuição tradicional, como os soros.

Após validação das prescrições são gerados os mapas de distribuição (perfil farmacoterapêutico), que consistem nas listas de medicamentos a sair por doente e, a partir destes mapas, é feita a preparação das gavetas, à responsabilidade dos TDT e auxiliados por AO, na sala da unidade. Os mapas de distribuição são enviados para a impressora, para serem consultados pelos técnicos e para os sistemas semiautomatizados KARDEX e FDS para que possam iniciar o processo de distribuição.

Os medicamentos são arrumados em gavetas bem identificadas com nome, processo e data de nascimento do doente, bem como da cama e serviço onde se encontra hospitalizado. É muito importante que a identificação seja feita com pelo menos dois critérios, e a cama não deve ser um deles, para impedir troca de doentes e consequentemente erros na administração [6]. Caso os medicamentos tenham dimensões mais elevadas e não possam ser dispostos em gavetas, são guardados em contentores/caixas próprias. Neste caso, todos os medicamentos devem ir identificados com etiquetas com os dados do doente, como a identificação das gavetas.

Quando estão prontas para seguir para o internamento, todas as gavetas e caixas são conferidas, individualmente, para garantir que não há erro, tanto qualitativamente (isto é, garantir que seguem os medicamentos corretos na dose e forma farmacêutica correta), como quantitativamente (ou seja, avaliar se não há erros nas quantidades, quer por excesso quer por defeito). Este é um trabalho desempenhado pelos farmacêuticos que registam as conformidades e não conformidades (número de erros encontrados) para controlo de qualidade.

Cada serviço de enfermaria tem uma hora estipulada para a saída dos medicamentos. Até essa hora são constantemente verificadas as alterações da prescrição, altas ou mudanças de cama e, caso seja necessário proceder a correções, estas são efetuadas por farmacêuticos. À hora de saída dos medicamentos, levados para as enfermarias por um AO, imputa-se a saída dos medicamentos do armazém 12 no computador. A partir dessa hora, apenas saem da farmácia os medicamentos de carácter urgente, que não tenham *stock* fixo nas enfermarias,

sob pedido de um enfermeiro, e em quantidades suficientes até à saída da próxima cassette (distribuição tradicional). Os medicamentos não administrados que ficam nas gavetas são contabilizados e revertidos ao *stock* no dia seguinte, quando regressam à farmácia, à responsabilidade de um TDT. Esta revertência pode ser por doente ou por serviço se o doente não está identificado.

No caso dos fins de semana ou feriados, devido à diminuição dos recursos humanos afetos aos serviços farmacêuticos do CHCB, a dose unitária deve ser preparada em duplicado ou triplicado (mediante a necessidade e o serviço) no dia útil anterior, usando para isso cassetes e caixas diferenciadas e todas identificadas com o dia que devem seguir para o internamento.

No sector da dose unitária tive oportunidade de assistir e participar em todas as atividades diárias, nomeadamente validação de prescrições, verificação das cassetes e realização das alterações de prescrição.

A par da distribuição de medicamentos, este sector afeto aos SF do CHCB também desempenha outras atividades de importância clínica fundamental, nomeadamente a farmácia clínica e farmacocinética.

1.3.1.1. Farmácia Clínica

A farmácia clínica é um conceito que permite que a farmácia hospitalar não seja apenas um centro de dispensa de medicamentos, mas sim um centro de intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos, maximizando os benefícios e minimizando os riscos. Para isso, o farmacêutico hospitalar deve integrar a equipa clínica diretamente na enfermaria, prestando apoio continuo a médicos e enfermeiros do serviço [1].

No CHCB são feitas, periodicamente, visitas e reuniões de equipas multidisciplinares nas enfermarias, onde se integra, também, o farmacêutico e às quais tive oportunidade de assistir. Nestas visitas podem, ainda, estar presentes, além de médicos e farmacêuticos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos ou terapeutas. Ao farmacêutico cabe assegurar, mediante o perfil clínico do doente, que a medicação dispensada é a mais adequada possível, bem como responder a dúvidas que lhe possam ser colocadas.

Além das reuniões multidisciplinares, o farmacêutico também está presente nas enfermarias para prestar apoio aos enfermeiros, nomeadamente na conferência dos registos de enfermagem, principalmente nas enfermarias onde estes ainda ocorram de forma manual, no Cardex, pois está sujeito a um maior número de erros. O farmacêutico e o enfermeiro, mediante a prescrição médica e as folhas de enfermagem, conferem e confrontam os dados.

No estágio assisti a uma visita para apoio a enfermeiros onde verifiquei a real importância destas para minimizar o erro durante a administração ao doente. Assisti também a várias

visitas e reuniões multidisciplinares onde observei a troca de conhecimentos e informação entre os vários profissionais de saúde, maximizando a qualidade dos cuidados fornecidos ao doente.

1.3.1.2. Farmacocinética Clínica

Existem alguns fármacos que, devido à estreita janela terapêutica e aos efeitos adversos potencialmente graves, como os aminoglicosídeos e a vancomicina, necessitam de monitorização dos níveis séricos para avaliação individual da posologia. Assim, após solicitação do médico, o farmacêutico avalia quando devem ser colhidas as amostras de sangue que são enviadas ao laboratório de patologia clínica para análise. Posteriormente, o farmacêutico consulta os resultados e, mediante os valores séricos de fármaco, creatinina e ureia e, com ajuda de um programa informático específico, faz o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos individuais do doente e avalia a necessidade ou não de alteração da dose inicial.

Todos os dados do doente e da monitorização devem ser registados em impresso próprio que é depois enviado ao médico, ficando uma cópia arquivada nos SF. Este processo de farmacocinética permite individualizar e otimizar a terapêutica do doente, maximizando a eficácia do fármaco minimizando os seus efeitos adversos. Durante o estágio tive, também, oportunidade de acompanhar estudos farmacocinéticos com implicações na alteração da posologia individual.

1.3.2. Tradicional

Tal como referido anteriormente, a distribuição tradicional refere-se aos medicamentos que saem para os SF após a saída das cassetes cuja enfermaria não tenha em *stock*. Esta distribuição pode ser por serviço ou por doente (distribuição personalizada). Todos os restantes medicamentos são consumidos do *stock* fixo da enfermaria, que é, posteriormente, repostos num outro circuito de distribuição (distribuição por *stocks* nivelados).

1.3.3. Stocks nivelados

À responsabilidade do sector do armazém encontra-se a distribuição por *stocks* nivelados, isto é, a reposição de *stocks* de enfermarias, urgências, bloco operatório, consulta externa, hospital de dia e outros serviços de apoio. Nem sempre é viável a distribuição de medicamentos em dose unitária pelo que a distribuição tradicional pode ser uma alternativa para alguns produtos farmacêuticos específicos. Por forma a complementar a distribuição por dose unitária são fornecidos, aos serviços clínicos, injetáveis de grande volume, desinfetantes, pomadas e cremes de uso geral, xaropes, entre outros.

Em cada enfermaria existe um *stock* pré-definido de alguns medicamentos que é usado quando estes não seguirem em dose unitária (ou por alteração da prescrição efetuada ou internamento depois da saída das cassetes). A reposição destes *stocks* é denominada

reposição de stocks por níveis e está à responsabilidade do TDT afeto à logística. Os pedidos são feitos, informaticamente, nas enfermarias, pelo enfermeiro chefe ou um substituto legal, para a reposição dos medicamentos que estão em falta, sendo que a reposição só ocorre no próprio dia quando a requisição é feita até às 14 horas. Após conferência dos pedidos, faz-se a saída informática dos artigos e um AO entrega-os no serviço em questão. Trimestralmente, os SF realizam auditorias aos serviços, para contar os *stocks* realmente existentes e aferir as condições de armazenamento dos medicamentos.

A reposição de *stocks* por níveis também pode ser feita com troca de carros que, tal como as anteriores, tem um *stock* quantitativo e qualitativo pré-nivelado entre farmacêutico, diretor clínico e enfermeiro chefe. A diferença reside no facto de este *stock* estar fixo num carro, que segue para reposição, com periodicidade também definida, para os SF. Esta reposição até ao *stock* máximo definido (indicado no carro) é feita com o auxílio de um leitor ótico automático que dá, automaticamente, saída dos medicamentos do *stock* do armazém. Alguns serviços possuem dois carros, sendo que um deles se encontra na enfermaria enquanto o outro está nos SF, e são trocados com periodicidade definida. As validades dos medicamentos presentes no carro são verificadas mensalmente. Este sistema está em vigor para a unidade de cirurgia ambulatória, a urgência obstétrica, UCI, UAVC e viatura médica de emergência.

Para a reposição de *stocks*, o TDT afeto à logística faz também a reposição dos Pyxis, exceto para os MEP. Por forma a evitar ruturas, faz diariamente reposição dos medicamentos que já atingiram o *stock* mínimo e, com periodicidade definida consoante o serviço, faz a reposição de todos os medicamentos até ao *stock* máximo.

Neste sector de distribuição, tive oportunidade de participar na reposição de *stocks* nivelados com e sem carro, bem como participar na reposição dos diversos Pyxis nas várias enfermarias.

1.3.4. Ambulatório

O sector do ambulatório do Hospital Pêro da Covilhã do CHCB está responsável por duas repartições de distribuição de medicamentos: distribuição a doentes em ambulatório e distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial. A responsabilidade deste sector está atribuída a farmacêuticos, responsáveis pela cedência da medicação com informação e aconselhamento personalizados.

Está munido de um sistema informático que permite a receção de prescrições *online*, quando assim efetuadas pelo médico, com a possibilidade de obter informação atualizada sobre o doente e respetivas patologias, consultas prévias e médicos envolvidos, bem como todo o registo de dispensas efetuadas e previstas. Além do apoio na prescrição, o sistema informático permite, também, imputação de todos os consumos efetuados e ligação a toda a logística dos SF, permitindo saber, por exemplo, todos os *stocks* presentes nos diversos armazéns, chegadas previstas de encomendas ou custos associados a cada medicamento.

A dispensa de medicamentos é feita numa zona específica para o efeito, separada da restante área dos SF, permitindo todas as condições de confidencialidade ao doente. Dispõe também de uma zona de espera e está equipado com um pequeno armazém, o armazém 20, estando apetrechado com armários à temperatura ambiente e a frio e o dispensador automático *Consis*. A sala está bem iluminada e tem controlos de temperatura e humidade, proporcionando, simultaneamente, a conservação dos medicamentos e o bem-estar dos doentes e farmacêutico [1].

Semanalmente são contados todos os *stocks* do ambulatório, confrontados sempre com o *stock* indicado pelo programa informático, permitindo uma minimização de erros e discrepâncias entre valores esperados e valores reais. Após a contagem, um farmacêutico faz o balanço das faltas e envia uma nota de encomenda ao armazém central, permitindo a posterior reposição das mesmas. É necessário que avalie as dispensas previstas para que assegure a dispensa, em tempo oportuno, dos medicamentos necessários para o tratamento dos doentes. Caso não exista em *stock* do armazém central o número de medicamentos solicitados, ou, quando seja imprescindível a sua presença noutros armazéns, é fundamental confirmar se a quantidade de medicamentos existente é suficiente para as dispensas previstas ou se existe alguma encomenda pendente do mesmo, caso contrário, é necessário comunicar ao farmacêutico responsável pela logística para que se proceda à respetiva nota de encomenda.

A distribuição a doentes em ambulatório consiste na cedência, gratuita, de determinados medicamentos legislados [7], anexo 3, aos serviços de consulta externa. Além dos medicamentos legislados, também podem ser fornecidos gratuitamente, desde que aprovados pelo CA, medicamentos destinados a doentes com patologias crónicas, pertencentes a grupos participáveis a 100%, desde que prescritos na consulta externa do CHCB, nomeadamente foro oncológico, hemofilia, planeamento familiar, hipertensão pulmonar, hepatite B e medicamentos manipulados. De referir que, devido às consultas de especialidade específicas, nem todos os medicamentos legislados são atualmente cedidos em ambulatório no CHCB.

Esta dispensa em ambulatório surge da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas devido às características da própria patologia, à potencial carga tóxica dos fármacos, à necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica, ou também, pelo elevado valor económico muitas vezes associado, pois a participação de certos medicamentos só é de 100% quando dispensados pelos SF hospitalares [1,2]. Em situações excecionais pode, também, haver dispensa a doentes aquando da alta, para continuação de tratamentos em ambulatório em casos onde os medicamentos sejam de uso exclusivo hospitalar (como alguns antibióticos, por exemplo).

Em casos extraordinários pode ser feita a cedência gratuita de medicamentos para dar continuidade a tratamentos em situações de emergência onde se comprove que o medicamento não existe no mercado local por um carimbo de três farmácias locais.

A prescrição médica deve ser informatizada, idealmente *online*, embora ainda se registem algumas prescrições manuscritas. As prescrições manuscritas implicam interpretação farmacêutica, podendo ocorrer erros de transcrição quer do fármaco quer da dose ou via de administração, devendo, por isso, ser claramente evitadas. A prescrição deve ter identificação do doente e do médico, indicação do local de prescrição (CHCB), data de emissão, dose, posologia e forma farmacêutica do medicamento prescrito por DCI. A receita pode ter indicação da duração do tratamento ou a data da próxima consulta, por forma a se fornecer o número correto e preciso de unidades de medicamentos até à consulta seguinte. É validada pelo farmacêutico, sendo que, no caso de alguma dúvida ou não conformidade, se contacta o médico para esclarecimento.

No ato da dispensa é importante conferir, sempre, os dados do doente (nome, data de nascimento, número de processo) e nome do médico prescritor, fármaco (por DCI), forma farmacêutica, dose e número de unidades dispensadas. Deve garantir-se que os medicamentos estão corretamente embalados e identificados, anotando o lote e validade do medicamento, bem como quem o recebeu, seja o próprio, um familiar ou um conhecido. As receitas devem sempre, juntamente com a data da dispensa, ser assinadas por quem levantou a medicação ou anotado nas observações da prescrição caso esta seja *online*.

Na dispensa em ambulatório pelo CHCB, os medicamentos apenas são dispensados por um mês (excetuando algumas contraceções hormonais, que são dispensadas por três meses) para assegurar *stocks* a nível de armazém e minimizar o impacto económico, mesmo quando as prescrições são para períodos de tempo superiores. A única exceção é a dispensa de medicamentos por correio, que é feita por 2 meses, quando o doente comprove que tem residência a mais de 25km do hospital e impossibilidade de se deslocar para receber a medicação. Nestes casos, apenas os medicamentos com baixo valor económico e que não necessitem de cuidados especiais de armazenamento (como o frio) podem ser dispensados.

É importante, após a cedência, imputar sempre, informaticamente, a saída do medicamento, para que seja eliminado do *stock*. Neste processo é necessário identificar o episódio de consulta para o qual o medicamento foi prescrito, bem como o médico que o fez e, também, introduzir todas as informações da medicação: nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica e o número de unidades dispensadas com o respetivo lote. Mesmo no caso de caixas inteiras, deve dar-se saída por unidade de medicamento. Se a receita for em papel, estes dados devem estar escritos também na receita. Após a imputação, o sistema informático gera um número de prescrição, que deve ser anotado na receita correspondente (para receitas em papel).

Para um melhor controlo e organização da dispensa de medicamentos em determinadas patologias, como a esclerose múltipla e hepatites, devido às próprias características da patologia ou pelo próprio valor económico do fármaco, como os biológicos, foram criados documentos em *excel* que permitem um maior rigor no controlo do seguimento farmacoterapêutico de doentes. Estes documentos estão agrupados por patologia e, dentro destes, por fármaco. Assim, registam-se os nomes dos doentes, por medicamento, data da cedência do mesmo e data prevista para a seguinte sendo, neste sistema, muito mais fácil e rápido detetar doentes que deixaram de levantar a medicação.

No dia seguinte à dispensa, são impressas as listas das imputações efetuadas no dia anterior e conferidas pelo farmacêutico, no que respeita ao medicamento e respetiva quantidade fornecida, lote e número da prescrição. Além disso confirma-se sempre se foi anotado quem levantou a prescrição e se foi apontado o seguimento farmacoterapêutico nos ficheiros específicos para os fármacos em causa. No final, contam-se e anota-se, discriminadamente, o número de todas as prescrições recebidas.

Depois de conferidas as cedências, arquivam-se as prescrições em papel em *dossiers* correspondentes à especialidade em causa, com exceção de alguns medicamentos específicos, em que o arquivo é feito por medicamento (como é caso dos biológicos). Estes *dossiers* estão divididos em “receitas parcialmente fornecidas” e “receitas totalmente fornecidas”, sendo que na primeira categoria se arquivam as receitas cuja medicação apenas foi parcialmente fornecida, e ainda vão ser posteriormente dispensados os restantes medicamentos. Nesta categoria podem ainda figurar as 2ª e 3ª vias das receitas, quando aplicável, se o doente concordar em deixa-las arquivadas nos serviços farmacêuticos. Nas “receitas totalmente fornecidas” guardam-se as receitas que já foram fornecidas na totalidade para posterior arquivo.

O farmacêutico tem, neste sector, um papel fundamental no aconselhamento ao doente promovendo a correta utilização dos medicamentos. A informação deve ser comunicada oralmente e reforçada com informação escrita, como folhetos informativos e pictogramas.

Os folhetos informativos consistem em informação simples e concisa, descritos em linguagem acessível indicando nome do medicamento, via de administração, indicações e ações esperadas, forma farmacêutica, dose, posologia, duração do tratamento, os principais cuidados a ter na administração e armazenamento, bem como os efeitos secundários que possam surgir. Deve ainda alertar para os cuidados a ter no caso do esquecimento de uma toma ou qualquer outra informação que possa ser importante para o doente. Os pictogramas consistem em imagens simbólicas simples, colados com papel autocolante em algumas embalagens de medicamentos, por forma a transmitir rapidamente uma informação importante, como “guardar no frigorífico”, “tomar antes das refeições”, entre outros. Estes auxiliares do aconselhamento foram elaborados pelos farmacêuticos do CHCB.

É também importante que o farmacêutico interrogue sempre o doente sobre a sua adaptação ao tratamento, questionando efetividade sentida e possíveis efeitos adversos, bem como assegurar a sua *compliance*. Nesta situação, o sistema informático pode ser uma preciosa ajuda, pois tem todos os registos de saída de medicamentos, com respetivas datas e quantidades, podendo-se facilmente, por análise da posologia, presumir a data em que deverá ser feita nova dispensa. Além disto, o farmacêutico pode e deve usar as folhas de seguimento farmacoterapêutico para uma melhor monitorização. Para terapêuticas com custo muito elevado, imprime-se um documento que indica o custo da medicação levantada, por forma a tentar promover a maior adesão do doente à terapêutica.

Alguns medicamentos, de determinadas patologias, são enviados para faturação à ACSS ou ARS, nomeadamente o riluzol e os medicamentos da hepatite C e esclerose múltipla. Além destes, também se faturam os fármacos biológicos que são prescritos noutra hospital, mas que, por facilidade aos doentes, são cedidos nos SF do CHCB. Esta faturação é feita à entidade responsável pelos encargos financeiros da medicação em questão. Todos os dias é feita a faturação informaticamente e, quinzenalmente são enviadas as prescrições em papel, quando completas.

Com o intuito de combater o desperdício e controlar os resíduos da medicação distribuída, os SF do CBCH solicitam aos doentes a devolução da medicação não utilizada, quer por intolerância aos medicamentos, descontinuação da terapêutica ou validade expirada (como é o caso dos manipulados).

Neste sector tive oportunidade de assistir e participar em todas as atividades diárias, nomeadamente contagem e reposição de *stocks* e dispensa de medicamentos aos doentes em ambulatório.

1.3.5. Medicamentos sujeitos a controlo especial

A distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial engloba os circuitos de hemoderivados e MEP.

1.3.5.1. Hemoderivados

Medicamentos hemoderivados consistem nos produtos que derivam do sangue ou plasma humanos, apresentando, por isso, elevado risco de contaminação e consequente transmissão de doenças infecciosas, razão que justifica o elevado controlo na sua distribuição.

O circuito de hemoderivados encontra-se regulamentado pelo Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro [8]. Inicia-se com uma requisição diferenciada (modelo nº1804 da INCM, anexo do Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro [8]), em anexo 4, que deve ser preenchida pelo médico e entregue na farmácia. Nesta requisição deve estar sempre bem identificado o doente (com nome, nº de processo, idade), o médico e o serviço requerente, o hemoderivado requerido e respetiva dose, frequência e duração do tratamento

bem como justificação clínica (quadros A e B). Caso haja algum problema relacionado com a prescrição deve ser sempre contactado o médico prescriptor antes da validação.

Durante a validação, o farmacêutico pode necessitar de calcular a quantidade dispensada, mediante o peso corporal do doente. Após validação, o farmacêutico preenche, nesse impresso, uma secção que lhe é destinada (quadro C), anotando o medicamento e quantidades dispensadas, bem como o laboratório fornecedor, o lote e respetiva certificação pelo INFARMED (a cada lote corresponde um número de certificação diferenciado). Após a cedência, o original é guardado na farmácia (via farmácia) enquanto o duplicado (via serviço) segue para o serviço requerente onde serão, posteriormente, anotadas as administrações. No caso de cedências de hemoderivados em ambulatório, tanto a via farmácia como a via serviço ficam arquivadas nos SF. É essencial que quem recebe o medicamento assine a prescrição, seja o doente em ambulatório ou um funcionário do hospital no internamento.

Após o tratamento, a via serviço é arquivada no processo do doente e, posteriormente, um dos farmacêuticos responsáveis por esta distribuição dirige-se ao serviço onde houve a administração do fármaco para avaliar a conformidade da administração, permitindo garantir que o fármaco foi, efetivamente, administrado ao doente em questão, ou corretamente devolvido, encerrando o circuito de hemoderivados. O registo de conformidades e não conformidades da administração de hemoderivados é um dos indicadores de qualidade praticados nos serviços farmacêuticos do CHCB.

É importante referir que cada embalagem pertence apenas ao doente para o qual se requereu o medicamento, pelo que é imperativo que todas as embalagens que saem dos serviços farmacêuticos sejam etiquetadas com os dados do doente para o qual foram prescritas. Isto permite que caso haja um problema futuro com um dos lotes, como uma doença infecciosa do dador desconhecida à data da administração, sejam facilmente identificados todos os doentes que receberam tratamento farmacológico com o lote em questão.

Após a cedência, o farmacêutico deve imputar, no sistema informático, a saída do medicamento, gerando um número de consumo que é anotado na “via farmácia”.

Caso surja algum problema, como o falecimento de um doente, que impeça a pessoa de terminar o tratamento, deve devolver-se o medicamento aos SF, permitindo que este possa ser utilizado por outro doente, se estiver nas condições de conservação corretas.

A única exceção a este circuito é o plasma humano, que é administrado na unidade de imunohemoterapia.

1.3.5.2. MEP

Consideram-se MEP, todos aqueles presentes nas tabelas em anexo ao DL n.º 15/93 de 22 de Janeiro [9]. Estes medicamentos estão sujeitos a um circuito especial devido ao rigoroso controlo previsto por lei. Todos os movimentos efetuados nos serviços clínicos são efetuados

num livro de requisições, correspondente ao anexo X da Portaria 981-98, de 8 de Junho [10] (modelo nº 1509 da INCM), em anexo 5.

Nos SF, os MEP estão armazenados num cofre metálico de duas fechaduras no armazém geral e noutro cofre semelhante no armazém do ambulatório, pois é nesta zona que é feita a distribuição destes medicamentos. A contagem de MEP é feita semanalmente nos dois armazéns com presença de um farmacêutico e assistente técnico.

Em cada enfermaria existe também um cofre de dupla fechadura que corresponde a um pequeno armazém, cujo *stock* é previamente definido entre SF e enfermagem. Sempre que se consome um MEP, mediante prescrição médica, é preenchida a requisição por princípio ativo, sendo necessário indicar, também, a forma farmacêutica e dose bem como, em cada administração, nome e processo do doente, quantidade administrada, data e autor da mesma.

Após um determinado consumo, mediante o *stock* específico de cada enfermaria, um enfermeiro ou auxiliar dirige-se à farmácia com a requisição, corretamente preenchida e assinada pelo diretor do serviço ou por um substituto legal e são-lhe entregues os MEP consumidos, por forma a perfazer o *stock* inicial. Caso haja alguma irregularidade, o farmacêutico contacta o enfermeiro chefe para avaliarem a situação e corrigirem o erro.

Após validação, o farmacêutico preenche, na requisição, a quantidade que forneceu, os lotes e a data em que o fez, guardando o original na farmácia e seguindo o duplicado, juntamente com os MEP para o serviço requerente. No original o farmacêutico regista, posteriormente, o número de saída gerado pelo computador após imputação dos medicamentos.

Mensalmente, os farmacêuticos responsáveis por este circuito dirigem-se às enfermarias onde são contados todos os *stocks* presentes com verificação das respetivas validades. Caso haja medicamentos com validade curta, devem trocar-se por outros com validade superior e os primeiros devem ser encaminhados para serviços onde sejam consumidos com maior regularidade, evitando o desperdício.

A exceção a este procedimento é o bloco operatório, cujo *stock* fixo de medicamentos se encontra armazenado num Pyxis, considerado um armazém dos serviços farmacêuticos. A reposição de *stock* de MEP é sempre feita por um farmacêutico, após preenchimento da requisição e respetiva conferência das saídas de estupefacientes no programa informático que regista todas as saídas dos armazéns. Na reposição de *stock*, o farmacêutico faz também um inventário de todo o *stock* remanescente, confirmando se o número corresponde ao previsto, confirmando sempre as validades do produto.

No dia seguinte à cedência, as requisições são todas conferidas por um farmacêutico, sendo entregues à secretária dos serviços farmacêuticos que tratará de as enviar ao INFARMED, com a informação indicada doente a doente.

Na distribuição de MEP e hemoderivados tive oportunidade de participar na dispensa de medicamentos com preenchimento dos impressos respetivos. Estive, também, na reposição de MEP no Pyxis do Bloco operatório e assisti às auditorias mensais aos serviços para contagem e confirmação das validades do *stock* de MEP. Estive igualmente nos serviços clínicos para confirmar a administração de hemoderivados e encerramento do circuito de hemoderivados.

1.4. Farmacotecnia

O sector de farmacotecnia está responsável por cinco áreas, nomeadamente:

1. Preparações de NP e outras preparações estéreis.
2. Preparação de citotóxicos e biológicos
3. Purificação de águas
4. Preparação de fórmulas magistrais
5. Reembalagem de medicamentos

Estão responsáveis por este sector dois farmacêuticos auxiliados por um TDT. A preparação de citotóxicos e NP é preferencialmente feita por farmacêuticos enquanto a purificação de águas, preparação de manipulados e reembalagem são maioritariamente feitas por TDT, sempre com supervisão de um farmacêutico.

A auxiliar a preparação de manipulados está o armazém de MP enquanto a preparação de citotóxicos e NP é feita mediante o *stock* de apoio do armazém 13, provido de soros (cloreto de sódio 0,9% e glucose 5%) para a preparação de perfusões, citotóxicos necessários para a manipulação das preparações injetáveis e fármacos que façam parte da pré-medicação de esquemas de quimioterapia. É de salientar que as MP devem ser sempre acompanhadas, aquando da receção, do boletim de análise, que é posteriormente arquivado. No caso de estas serem multidosas deve sempre ter-se indicação da estabilidade após abertura, que deve ser indicada em etiqueta própria. A contagem de *stocks* é feita semanalmente no armazém 13 e mensalmente no armazém de MP e as discrepâncias encontradas entre o valor real em *stock* e o previsto pelo programa informático são corrigidas e anotadas para controlo de qualidade.

Cada uma das áreas dispõe de estruturas físicas e técnicas distintas para maximizar a segurança do produto e do operador.

1.4.1. Preparações de NP e outras preparações estéreis

A produção de preparações estéreis é feita numa câmara específica para o efeito que consiste numa área limpa com superfícies lisas, impermeáveis e sem juntas, minimizando a libertação e acumulação de partículas ou microrganismos. Por forma a minimizar a entropia dentro da área limpa, existe apenas uma câmara de fluxo laminar horizontal, uma cadeira e os contentores de lixo (comum e material cortante). A entrada e saída de material é feita por

um *transfer*, isto é, uma janela de dupla porta e portas de duplo encravamento e, tudo o que entra do exterior para o *transfer* é previamente borrifado com álcool 70%.

A entrada dos operadores e AO para limpeza é feita por uma antecâmara usada para higienização que está equipada com um lavatório com comando de pés, para lavar e desinfetar as mãos e um secador automático para a secagem das mesmas. A meio da antecâmara está uma banquetta que separa a área considerada suja da área considerada limpa. O operador entra na antecâmara sem qualquer adereço, apenas com a farda limpa destinada à manipulação e, começa por colocar a touca e a máscara, seguindo-se a lavagem e secagem das mãos e colocação de uma bata esterilizada. Após se equipar, o operador passa para a área limpa, com um pé de cada vez e colocando proteções para os sapatos, onde passa álcool pelas mãos e coloca luvas esterilizadas, de forma a taparem os punhos da bata. Após este passo, o operador pode então entrar na sala de preparação para a manipulação das produções estéreis. Durante a preparação é expressamente proibida a entrada de terceiros, sendo a comunicação necessária efetuada por uma área destinada a esse efeito.

Por forma a manter o ar dentro das câmaras com um nível de pureza adequado, todo o ar que entra é filtrado por um filtro HEPA, sendo essencial que exista sempre pressão positiva dentro destas duas câmaras, estando superior na área de preparação (cerca de 3-4mm H₂O) em relação à antecâmara (cerca de 1-2mm H₂O), permitindo que o ar exterior contaminado não entre nas zonas limpas. Diariamente é feito o registo destas pressões e da temperatura, que deverá estar a cerca de 21°C ± 2,5°C, por um farmacêutico, para controlo de qualidade. A temperatura é importante devido à necessidade de garantir a estabilidade química e microbiológica dos fármacos, principalmente as bolsas de NP que são extremamente ricas nutricionalmente.

A aditivação de bolsas de NP, pré-preparadas industrialmente, é prática comum no CHCB. Estas bolsas consistem em três compartimentos selados (soluções de glucose, lípicos e aminoácidos) que são rompidos aquando da aditivação, quando necessário, ou para administração direta. A preparação de NP começa com a validação da prescrição médica, por um farmacêutico, que confirma sempre a posologia, volume prescrito e as características do doente. O farmacêutico responsável pela aditivação das bolsas recebe informação da prescrição e é muito importante que avalie a estabilidade e compatibilidade dos aditivos, nomeadamente em relação aos níveis máximos de eletrólitos permitidos, para que não haja precipitação de iões, com especial atenção para os iões comuns. Nesta prática o farmacêutico auxilia-se das informações fornecidas pelo laboratório que produz as bolsas.

Antes da aditivação das bolsas, o farmacêutico contacta um enfermeiro para saber informações sobre a via de administração e velocidade de perfusão, confirmando se efetivamente a bolsa prescrita está correta para as características de administração do doente. No caso de não ser a primeira vez que o doente faz a bolsa parentérica, o

farmacêutico também confirma se ainda existe alguma bolsa preparada no frigorífico da enfermaria, avaliando a necessidade ou não de preparação nesse dia. As bolsas são normalmente preparadas para um período de 24 horas, saindo em dose unitária, sendo preparadas a duplicar ou triplicar sempre que necessário, como nos feriados ou fins de semana. É sempre importante verificar a data de preparação da bolsa, cuja validade após manipulação é de seis dias no frigorífico mais as 24 horas de perfusão à temperatura ambiente. Apesar da estabilidade química ser assegurada por um período superior, a estabilidade microbiológica não o é, sendo por isso aconselhável descartar qualquer bolsa cuja perfusão à temperatura ambiente já atingiu as 24 horas e/ou a bolsa já esteve mais de 6 dias a 2-8°C. Em caso de dúvidas na prescrição, o farmacêutico pode também contactar o médico para esclarecimento.

Depois de confirmados todos os dados introduzem-se as prescrições no programa informático com informações de lote e validade da bolsa pré-preparada e dos aditivos numa ficha individual para o doente com data especificada. É importante indicar, também, a velocidade de perfusão e via de administração (central ou periférica). Após introduzidas estas informações, o sistema informático gera um rótulo com toda a informação necessária para a correta identificação do doente, da preparação, via de administração, condições de conservação e data de validade. Além do rótulo gera também uma folha de trabalho normalizada com todas as informações da bolsa onde serão posteriormente indicadas as conformidades ou não conformidades da preparação, tempo de preparação e assinatura do operador responsável. Após a aditivação da bolsa, esta folha é arquivada com um nº de registo sequencial. A embalagem e rotulagem do produto final permitem uma correta identificação do produto (nome e composição com respetivas quantidades), número de lote (a cada produto é atribuído um lote), prazo de validade, condições de armazenamento e via de administração, que deve estar sublinhada a cor, para minimizar erros na enfermaria.

A aditivação das bolsas de NP ou outras preparações estéreis é feita, com técnica asséptica, numa camara de fluxo laminar horizontal que é sempre ligada pelo menos 30 minutos antes de se iniciar a manipulação, o que permite manter a esterilidade da preparação. Antes da preparação confirma-se que está presente todo o material necessário e em condições estéreis e desinfeta-se com álcool a 70% tanto as embalagens como a área de preparação.

Em preparações injetáveis é de fulcral importância que a solução não contenha qualquer espécie de precipitado e torna-se fundamental verificar a mistura depois da manipulação para observar cor e limpidez, validando a preparação. Para minimizar a formação de precipitados, a aditivação da bolsa segue sempre uma ordem definida dos diversos componentes da mistura.

Por forma a garantir a inocuidade das preparações são feitos semanalmente controlos microbiológicos, preparando uma bolsa, que fica de quarentena até ser recebido o resultado,

com uma amostra a ser enviada para o laboratório onde é avaliado o crescimento microbiológico. Trimestralmente faz-se a avaliação do ar da câmara com meios de cultura abertos estéreis abertos durante a manipulação.

1.4.2. Preparação de citotóxicos e biológicos

Tal como na preparação de manipulados estéreis, a produção de produtos citotóxicos e/ou biológicos é feita numa área limpa com entrada do farmacêutico por uma antecâmara. As diferenças que ocorrem devem-se à necessidade de proteger o operador e o exterior de contaminação por citotóxicos, pelo que a câmara de fluxo laminar é vertical de classe 2B com filtros HEPA, e a pressão deve ser negativa na sala e positiva na antecâmara ($> 1 \text{ mm H}_2\text{O}$), minimizando também assim a contaminação da sala limpa pelo ar do exterior, como indicado nas boas práticas da farmácia hospitalar. Pelo mesmo motivo evita-se, sempre que possível, a utilização de agulhas na preparação destes medicamentos, substituindo-as por *spikes*.

A preparação do operador na antecâmara segue a mesma ordem que a preparação de estéreis, diferindo no material usado, bastante mais impermeável e resistente.

A preparação de citotóxicos é sempre precedida de prescrição médica com base nos protocolos previamente inseridos na aplicação informática e validada pelo farmacêutico, após comunicação de um enfermeiro que informa quando o doente está preparado para efetuar tratamento. É fundamental que o farmacêutico se certifique que os cálculos estão corretos mediante a superfície corporal do doente e o protocolo específico para cada fármaco, bem como do dia e do ciclo correspondente. Após a validação imprime-se o rótulo, sublinhando sempre, a cor, a palavra “citotóxico”, quando aplicável. Após a preparação, é colocado sempre o rótulo com indicações do fármaco, dose, nome e processo do doente. É essencial a confirmação, por parte do farmacêutico, da indicação contida nos rótulos. Os citotóxicos diluídos em soros para perfusão são sempre devidamente rotulados e embalados em papel de alumínio, mesmo que não necessitem proteção da luz, para minimizar erros e permitir uma rápida identificação de produto citotóxico na enfermaria.

Os SF do CHCB elaboram em suporte de papel o perfil farmacoterapêutico de cada doente, onde registam os dados do doente, nomeadamente idade, peso, superfície corporal, patologia e protocolo prescrito. Neste perfil é registado, a cada dia do ciclo, toda a terapêutica instituída. Aquando da preparação é emitido um mapa, em duplicado, onde consta a identificação do serviço, do doente, com os respetivos dados (idade, peso, altura, superfície corporal, creatinina), patologia, protocolo prescrito com respetiva indicação dos dias do ciclo e medicação prescrita com respetivas vias de administração, tempo, ordem e solvente. Um dos mapas segue com a medicação para o Hospital de dia enquanto o outro fica arquivado junto ao perfil farmacoterapêutico do doente.

Tal como na preparação de manipulados estéreis, a manipulação é feita de forma assética, com a superfície da câmara sempre desinfetada com álcool 70% antes e depois de cada preparação e a câmara deve ser sempre ligada pelo menos 30 minutos antes da preparação e, ficar ligada pelo menos 20 minutos após a conclusão das preparações. A entrada e saída de material é feita de forma análoga à preparação de NP, através de um *transfer* com vaporização prévia com álcool etílico 70% antes de qualquer entrada. Todo o material em contacto com produto citotóxico, e o produto citotóxico remanescente que não possa ser reutilizado, é colocado numa *biobox* existente na câmara que quando cheia vai a incinerar. Caso o produto citotóxico remanescente possa ser utilizado, deve ficar guardado no *transfer*, dentro de uma caixa devidamente identificada e corretamente rotulado com data de abertura e de validade após abertura, indicada no folheto do produto. Todos os fármacos remanescentes são registados num ficheiro, com data e operador, bem como a data de validade, registando-se, também, quando estes são rejeitados.

Após a preparação dos produtos citotóxicos, estes são transportados para a enfermaria onde vai ocorrer a administração, normalmente no Hospital de dia, em arcas próprias e devidamente identificadas com a sinalética de “material citotóxico”, seguindo a pré-medicação associada à prescrição juntamente com as preparações. Um dos objetivos de qualidade praticados pelos SF é que o tempo desde a indicação da prescrição até à entrega dos produtos na enfermaria seja inferior a 2 horas.

Diariamente é emitido um registo, assinado pelo operador, de todas as preparações efetuadas com as quantidades de solvente e fármaco e respetivos lotes e tempo de laboração.

Tal como para a preparação de NP e outras formulações estéreis, o ar da câmara para preparação de citotóxicos também é controlada microbiologicamente através da colocação de placas de cultura abertas na câmara. Como estas câmaras são menos passíveis de ser contaminadas, dadas as características dos fármacos manipulados, este controlo apenas é feito trimestralmente.

Dados os elevados riscos associados à manipulação de material citotóxico, existem condições de segurança que devem ser estritamente cumpridas, nomeadamente a presença de um “*kit*” de SOS para usar em caso de derrame de citotóxicos. Durante o estágio tive oportunidade de assistir a uma formação intitulada “Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos” proferida a 13 de Março de 2012 pelo Professor Doutor Manuel Morgado, farmacêutico dos SF do CHCB. Esta formação esteve inserida no plano de formações efetuado pelos serviços farmacêuticos do CHCB, permitindo a atualização do conhecimento e a transmissão do mesmo entre diferentes profissionais de saúde, nomeadamente farmacêuticos, TDT e AO.

Na formação foi dado a conhecer que na farmácia existem três *kits* de SOS em caso de derrame de citotóxicos distribuídos pelas áreas críticas onde se encontram os mesmos: na área receção, no armazém geral e na sala de preparação. Estes *kits* são constituídos por:

- Vestuário descartável: máscara de proteção respiratória (P3), luvas apropriadas para o manuseamento de citotóxicos, óculos de segurança, touca, protetores de sapatos, bata impermeável com frente fechada e mangas compridas e punhos de elástico, por forma a ficarem justos.
- Utensílios: contentor rígido estanque para cortantes, compressas absorventes, resguardos absorventes descartáveis, material de demarcação (fita adesiva grossa e marca de perigo na zona com proibição de passagem) e saco de lixo de plástico espesso de cor vermelha.

O primeiro passo a tomar após um acidente envolvendo estes medicamentos é isolar a área seguindo-se a preparação dos operadores com o material de vestuário descartável, preferencialmente dois operadores. Quando os operadores já estão protegidos, limpam a área com compressas ou resguardos (dependente do tamanho afetado), sempre da periferia para o centro e, no caso de ser pó, devem humedecer-se as compressas ou resguardo por forma a “agarrar” melhor o pó. Após retirar todos os resíduos de citotóxico, lava-se a área afetada com água, depois com detergente e novamente com água. O lixo deve ser todo colocado no saco vermelho presente no *kit*, com o material cortante dentro do contentor. É importante fechar e identificar corretamente o saco.

Em caso de acidente com o operador é essencial lavar sempre a área afetada e é fundamental consultar o folheto informativo do fármaco em questão e consultar um médico especialista em medicina do trabalho para examinação. Em caso de acidente nos olhos é ainda importante consultar um oftalmologista.

Independentemente da ocorrência de acidente, os farmacêuticos responsáveis pela manipulação de citotóxicos devem ir com maior regularidade (duas vezes por ano) à medicina do trabalho para despiste de patologias associadas a estes fármacos.

1.4.3. Purificação de água

Os SF possuem dois aparelhos para a preparação de água purificada, que pode ser necessária para utilização em alguns serviços clínicos ou para a preparação de alguns manipulados, nomeadamente soluções externas, nos SF.

No aparelho preferencialmente utilizado, é necessário verificar sempre a bateria e a qualidade da água, indicados no aparelho, contribuindo estes valores para controlo de qualidade. Caso estes valores não estejam nos níveis aconselhados, a água não pode ser preparada, utilizando-se o aparelho alternativo.

Devido ao baixo volume de preparações internas preparadas, os SF do CHCB optam por utilizar, nestes casos, água destilada preparada industrialmente.

1.4.4. Preparação de fórmulas magistrais não estéreis

Por forma a personalizar a terapêutica para alguns doentes muito específicos, como os doentes pediátricos, ou para suprimir algumas falhas a nível industrial, como algumas formulações ou soluções, os SF necessitam de preparar algumas formas farmacêuticas não estéreis. Esta preparação é feita num laboratório afastado das zonas mais movimentadas da farmácia por forma a evitar a contaminação dos produtos e, sempre que alguém se encontra a manipular, é colocado um aviso no exterior da porta. A preparação de manipulados deve seguir sempre as boas práticas com base na Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho [11].

Toda a manipulação e lavagem de material são divididas entre uso interno e externo, com material distinto, e com os produtos de uso interno preparados e lavados sempre em primeiro lugar. Este cuidado permite minimizar a contaminação de preparações para uso interno, como um xarope pediátrico, com resíduos de solventes utilizados em preparações de uso externo, como o formol.

A preparação de manipulados inicia-se após a prescrição médica, no internamento ou ambulatório, ou com um pedido de um enfermeiro para repor *stocks* de algumas soluções no internamento. Após validação, por um farmacêutico, inicia-se a preparação, que pode ser feita por um farmacêutico ou um TDT com a sua supervisão. Apesar de o programa informático ter todos os procedimentos com respetivos cálculos introduzidos, são sempre confirmadas as quantidades necessárias de todas as MP ou soluções previamente preparadas.

Antes de cada preparação deve verificar-se se se encontram reunidas todas as condições para a manipulação e, imprimem-se as fichas de manipulados, que consistem em fichas normalizadas com indicações relativamente a todas as MP necessárias, procedimento a realizar e características que o produto final deve apresentar (ensaios de verificação) com respetiva validade. As fichas de manipulados servem como guia de toda a manipulação, sendo assinadas por quem prepara e por quem valida e posteriormente arquivadas no laboratório. Além destas fichas imprime-se, também, o rótulo do produto com informações relativamente à instituição e respetivo DT, composição por DCI, forma farmacêutica, dosagem, quantidade dispensada, validade, nome do doente quando aplicável e outras observações pertinentes, como as condições de conservação, via de administração e posologia. No caso de ser uma preparação de uso externo deve colar-se uma etiqueta com fundo vermelho com essa indicação. É fundamental ter atenção à validade do manipulado final, pois, apesar de teoricamente a estabilidade determinar uma validade, a mesma pode diminuir caso qualquer um dos seus componentes tenha validade inferior. Caso o rótulo gerado informaticamente tenha a validade errada, é essencial proceder à sua correção.

Após a preparação é necessário que o farmacêutico valide o manipulado, procedendo aos ensaios de verificação recomendados e passíveis de realização, nomeadamente características organolépticas, pH, entre outros. Com base nestes resultados é que se aprova ou rejeita o

manipulado. O manipulado deve ser reembalado segundo as especificações e coloca-se, então, o rótulo.

Alguns dos manipulados preparados não se destinam à dispensa para fora dos SF mas sim à sua utilização em outros manipulados, como é exemplo o xarope simples. Nestes casos, e devido à elevada semelhança entre os rótulos, os manipulados são devidamente identificados com pictogramas que esclarecem com cor e letras sobre a toxicidade.

Os SF devem sempre garantir a máxima qualidade de todos os seus produtos, pelo que não só se deve avaliar a qualidade das matérias-primas utilizadas, através do boletim analítico, como de todos os métodos aplicados. Um desses métodos é a pesagem, que é crucial na exatidão da massa de MP medida, pelo que se deve aferir a sua calibração mensalmente, com massas padrão. Após avaliação do estado das balanças determina-se as massas que podem medir com garantia de exatidão, descartando as massas cujos valores se situaram fora do intervalo de confiança. Anualmente as balanças são calibradas por entidades externas.

1.4.5. Reembalagem

Por forma a simplificar a preparação da dose unitária em medicamentos com maior saída, ou para rotular mais corretamente medicamentos que não venham identificados unitariamente, os SF dispõem de um aparelho automático de reembalagem, a FDS, localizada numa sala própria. Este aparelho está equipado com várias cassetes, calibradas previamente mediante o medicamento específico que vão receber (forma e peso) onde são colocados os comprimidos ou capsulas depois de desblistados. A reembalagem assegura proteção, preservando a integridade e atividade farmacológica dos medicamentos. Sempre que se recarrega a FDS, anota-se, além do medicamento em questão, os lotes, validades e número de unidades carregadas. O medicamento reembalado deve ter indicação de substância ativa, dose, lote e prazo de validade.

O ato de desblistar os medicamentos viola a embalagem original e altera as suas condições de conservação, pelo que, após esta data, os medicamentos apenas podem ser consumidos por mais 6 meses, caso a sua validade seja superior a esta. Quando é necessário voltar a encher a cassete, é fundamental que só se realize após a saída de todos os medicamentos, para garantir que não há mistura de validades e impedir que siga um medicamento com validade expirada para a enfermaria. É ainda de salientar, que além destes inconvenientes, a reembalagem não pode ser aplicada a fármacos termolábeis ou fotossensíveis, pois poderia comprometer a conservação do medicamento.

A reembalagem pode ser afeta à dose unitária, saindo a manga por serviço e dentro deste por doente, permitindo maior rapidez e menor erro na distribuição pelas cassetes; ou feita reunindo o mesmo medicamento numa só manga, como medicamentos a sair em ambulatório ou a reembalagem de metades, terços ou quartos. No caso de comprimidos fracionados, os SF

colocam na manga um autocolante colorido diferenciado que permite uma rápida distinção entre frações e comprimido inteiro.

Quando se recolhe a manga e necessário verificar todos os sacos para assegurar que não há nenhum erro na reembalagem e anota-se o número e tipo de erros para controlo de qualidade. Diariamente é feita a validação, por um farmacêutico, de todos os medicamentos que entraram na FDS, através da verificação do relatório diário emitido pelo aparelho e anexando informação da cartonagem utilizada.

No sector da farmacotecnia tive oportunidade de preparar bolsas de NP, auxiliar na preparação de citotóxicos e respetiva pré-medicação, e assistir à produção de manipulados e purificação de água com as respetivas validações. Assisti, também, ao processo de reembalagem e à validação das mangas da FDS e do relatório de carregamento. Tive ainda oportunidade de participar e contactar com toda a logística deste sector, com contagem dos *stocks* dos armazéns, indicadores de qualidade, fichas de segurança e registos.

1.5. Ensaio Clínicos

O farmacêutico colabora também, em tempo parcial, na realização de ensaios clínicos, estando responsável pela receção, armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais. Para isso o sector encontra-se suportado por uma sala apropriada, onde se faz a dispensa, equipada com armários para arquivo de registo e de medicamentos a ser recolhidos. O armazenamento dos medicamentos experimentais a serem dispensados é feito num armário distinto e trancado, no armazém geral e, em caso de serem medicamentos de frio, ficam numa área reservada a ensaios clínicos no frigorífico do armazém. Para otimização de todo o processo, apenas dois farmacêuticos estão responsáveis por esta área.

Após reunião inicial com o promotor, onde é fornecida e analisada toda a documentação, dá-se início ao ensaio clínico no CHCB. O farmacêutico é responsável por receber e armazenar os medicamentos recebidos, de acordo com as condições de conservação recomendadas, informando sempre o promotor quando da receção. O armazenamento é dividido por ensaio, com informação do nome do promotor, investigador principal, medicamento em estudo e comparador e está controlada por registos de temperatura que são, periodicamente, enviados ao centro do estudo. Após validação da prescrição, o farmacêutico dispensa os medicamentos ao doente fornecendo sempre informação sobre a posologia e alertando-o para devolução dos medicamentos não utilizados.

Para uma melhor gestão dos ensaios clínicos em curso foram criados documentos que permitem uma melhor articulação entre o trabalho feito pelos farmacêuticos afetos ao sector. Estes documentos compreendem um resumo esquematizado, com todas as

informações relativas ao ensaio em curso, um diário, onde são registadas todas as ocorrências, como a receção ou dispensa de medicamentos, e um registo de *stocks*, que fornece informação sobre a localização de todos os lotes recebidos, isto é, se ainda não foram fornecidos, o doente a quem foram alocados ou se já foram devolvidos.

1.6. Informação e Intervenção Farmacêutica

Os farmacêuticos, como especialistas do medicamento, são frequentemente solicitados para esclarecimento de dúvidas e devem estar cientificamente preparados para responder às questões, bem como devidamente suportados com bibliografia adequada. A informação pode ser solicitada pelos doentes, no ambulatório, ou pelos demais profissionais de saúde associados ao CHCB. Sempre que é colocada, a um farmacêutico, uma dúvida específica, este deve assegurar-se que o objetivo da questão é claro e que tem em sua posse todos os dados necessários para a resposta ser dada de forma clara e adequada à situação. Para fornecer informação, o farmacêutico baseia-se sempre em bibliografia adequada, podendo responder à questão de forma oral ou escrita.

Os SF têm um ficheiro informático que permite registar cada informação que é dada, devendo para isso ser inserida a data, identificação de quem consulta, a questão colocada, resposta e farmacêuticos intervenientes. Neste registo deve sempre figurar a bibliografia consultada, que podem ser livros, internet ou RCM do medicamento. O registo informático permite não só aferir o número de intervenções feitas, bem como permitir a posterior consulta para situações semelhantes, diminuindo o tempo da intervenção. O número de registos e o tempo de resposta, que deve ser inferior a 30 minutos, são contabilizados para controlo de qualidade.

Além da cedência de informação, o farmacêutico tem, também, um papel muito ativo na farmacoterapia imposta ao doente, identificando e resolvendo situações onde a terapêutica imposta pode ser maximizada, minimizando efeitos adversos e/ou os custos associados. Todas as intervenções, devem ser registadas anotando qual o farmacêutico que o fez, quem contactou, qual o problema identificado, o impacto económico, quando aplicável, e bibliografia consultada.

Durante o estágio tive oportunidade de assistir à prestação de informação clínica solicitada quer por médicos como por enfermeiros e doentes e a intervenções junto de demais profissionais de saúde por forma a reduzir custos e melhorar terapêuticas com os respetivos registos informáticos. Participei ainda na realização e revisão de folhetos informativos e na compilação de informação para estar facilmente acessível a todos os profissionais de saúde sobre insulinas existentes no CHCB e fármacos de pediatria.

Para que o conhecimento dos farmacêuticos esteja continuamente a ser atualizado, os farmacêuticos do CHCB estão também envolvidos em formação. Além da formação referida

anteriormente sobre as normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos, estive ainda presentes em três sessões clínicas subordinadas ao tema de cessação tabágica, exames em cardiologia e cartão de medicação.

1.7. Farmacovigilância

Os farmacêuticos, como profissionais de saúde, devem participar ativamente na notificação de suspeitas de RAM, em qualquer um dos sectores afetos aos SF. Para a notificação o farmacêutico preenche o impresso próprio, anexo 6, e pode ser contactado posteriormente caso seja necessário informações adicionais. Após preenchimento do impresso é tirada uma fotocópia que é enviada para a CFT, enquanto o original é enviado ao INFARMED.

1.8. Comissões Técnicas

O farmacêutico, além de toda a atividade diária dos SF, participa ainda em três comissões hospitalares, nomeadamente CFT, CES e CCI. A constituição e funções da CFT estão regulamentadas na secção IV do DR n.º3.88 [12] enquanto a CES é regulamentada pelo DL n.º 97/95, de 10 de Maio [13] e a CCI pela Circular Normativa n.º 18/DSQC/DSC de Outubro de 2007 [14]. A constituição e competências das comissões técnicas encontram-se descritas nos anexos 7, 8 e 9.

1.9. Acreditação e Qualidade

A qualidade é um conceito que implica procedimentos corretos na gestão dos recursos e execução do produto permitindo satisfação e confiança por parte do utilizador que, neste caso, é o sistema de saúde e os seus utentes. Para maximizar a qualidade dos SF foram adotadas estratégias de gestão de qualidade através da tomada de atitudes para gestão do risco, estabelecimento de indicadores e objetivos de qualidade nos diversos sectores e a realização periódica de auditorias internas aos serviços onde há presença de medicação.

Além dos indicadores de qualidade, os SF também apostam na Gestão do Risco, tomando atitudes, tanto nos SF como nas enfermarias, que permitem antecipar o erro, prevenindo-o. Um dos procedimentos consiste em minimizar a troca de medicamentos quer por diminuição das instruções verbais, quer pelo aperfeiçoamento na identificação de medicamentos no armazenamento, nomeadamente destacando em maiúsculas as letras dos nomes que são distintas em medicamentos com nomes muito parecidos, como a DOBUTamina e a DOPamina. Nos locais de armazenamento de medicamentos são também colocadas etiquetas com notas de alerta, principalmente no que refere à diferente dose e à semelhança entre embalagens,

para que chame a atenção de qualquer profissional que utilize os medicamentos. A prescrição informatizada e a utilização de pictogramas também permitem minimizar o erro, quer na prescrição quer na administração.

Todas as ações desenvolvidas permitem que os SF do CHCB estejam certificados pela ISO 9001/2008 [15] e JCI [6].

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a uma auditoria no Hospital do Fundão, onde foram conferidas todas as condições de segurança e armazenamento de medicamentos.

1.10. Conclusão

Depois de cinco anos de ensino académico tive oportunidade de colocar em prática todos os conceitos teóricos que me foram instruídos, adquirindo novas competências técnicas e científicas. Nesta experiência, extraordinariamente enriquecedora, e no seio de uma equipa extremamente competente e dinâmica, tomei conhecimento com o vasto mundo farmacêutico e toda a sua atividade no mundo hospitalar. De facto, embora não visível, o trabalho de um farmacêutico toma proporções extremamente importantes na imposição da terapêutica ao doente, garantindo sempre a correta prescrição e cedência de medicamentos.

Cerca de sete semanas depois posso concluir que tomei a escolha mais correta quando optei por conhecer mais de perto esta atividade, pois todo o conhecimento e experiência que adquiri ultrapassaram largamente a expectativa e permitem-me entrar no mundo do trabalho com novas competências que espero poder continuar a adquirir.

1.11. Bibliografia

1. *Manual da Farmácia Hospitalar*, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde, Março 2005.
2. Decreto-Lei n.º 44 204 de 22 de Fevereiro de 1962. Regulamento da Farmácia Hospitalar.
3. *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
4. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março. Regulamento sobre Autorizações de Utilização Especial e Excepcional de Medicamentos.
5. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento.

6. *Padrões de Acreditação da Joint Commission International para Hospitais*. 4ª edição. Janeiro 2011
7.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar
[\[Consultado a 20 de Abril de 2012\]](#)
8. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Registo de medicamentos derivados de plasma.
9. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
10. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.
11. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
12. Decreto Regulamentar n.º 3/88.
13. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio. Regulamenta as comissões de ética para a saúde.
14. Circular Normativa n.º 18/DSQC/DSC de Outubro de 2007. Comissões de Controlo de Infecção.
15. ISO 9001:2008 - Norma Portuguesa, Sistemas de gestão da qualidade. Novembro 2008.

Capítulo 2 - Farmácia Comunitária

2.1. Introdução

A farmácia comunitária, como o próprio nome indica, é um local de Saúde de apoio e serviço à comunidade, pelo que requer um envolvimento do farmacêutico na prestação de cuidados de saúde aos seus utentes, nomeadamente na dispensa, aconselhamento, educação para a saúde e farmacovigilância, permitindo desta forma o uso racional do medicamento [1].

O meu estágio em Farmácia Comunitária foi realizado entre os dias 26 de Abril e 15 de Junho de 2012 na FM, uma farmácia em regime de disponibilidade situada na freguesia de Teixoso, concelho da Covilhã. Este relatório foi escrito com o intuito de descrever toda a organização e atividades diárias que acompanhei, caracterizando a importância da farmácia comunitária e do farmacêutico, tendo por base as Boas Práticas de Farmácia Comunitária [1] e toda a legislação atualmente em vigor.

2.2. Organização da Farmácia

2.2.1. Instalações

Para que os farmacêuticos e demais funcionários da farmácia possam realizar as suas funções da forma mais adequada, é necessário que a farmácia possua instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas. Estes recursos permitem que sejam prestados cuidados de saúde com elevada diferenciação científica, proporcionando uma elevada qualidade no serviço à comunidade [1].

A farmácia tem garantida a acessibilidade de todos os potenciais utentes, sejam eles crianças, idosos ou cidadãos portadores de deficiência [1]. Exteriormente, a farmácia encontra-se visível e identificada com o símbolo da cruz verde colocado de forma visível e uma placa com identificação do nome da farmácia e do diretor técnico, tal como regulamentado no DL n.º307/2007, de 31 de Agosto [2]. Por ser uma farmácia em regime de disponibilidade, existe ainda informação sobre o horário de funcionamento da farmácia e o contacto telefónico a utilizar, caso seja necessário a cedência de medicamentos em urgência, fora deste horário.

As áreas funcionais das farmácias comunitárias estão regulamentadas pelo anexo I da Deliberação n.º2473/2007, de 28 de Novembro [3] sendo que, de forma resumida, a FM dispõe das seguintes divisões:

Área de atendimento ao público - Apresenta um espaço amplo onde é prestado o atendimento individual, com uma zona de espera com cadeiras disponibilizadas para os utentes e/ou acompanhantes. Nesta zona encontra-se, também, uma placa com identificação

do nome da farmácia e do diretor técnico, com o respetivo alvará, bem como a informação de existência de livro de reclamações [1]. Alguns produtos de dermocosmética encontram-se acessíveis ao público, permitindo uma maior visibilidade ao utente, enquanto todos os outros, nomeadamente MSRM apenas se encontram visíveis a trabalhadores da farmácia.

Área de receção de encomendas - Esta área encontra-se equipada com um computador, ligado a um leitor ótico, onde são conferidas as faturas com os respetivos produtos farmacêuticos. É também o local onde se realiza o contacto com armazenistas.

Área de armazenamento - Constituída por prateleiras onde são dispostos os medicamentos e produtos farmacêuticos.

Laboratório - Local onde ocorre a preparação de manipulados. Está equipado com todo o material, equipamento e MP necessários à preparação dos mesmos.

Escritório - Local privilegiado para o trabalho administrativo, tratando toda a burocracia necessária ao bom funcionamento da FM. Este local serve também de arquivo e biblioteca.

Gabinete de atendimento personalizado ao doente - Destinado à determinação de parâmetros bioquímicos, realização do Programa de Substituição com Metadona ou para utilização em qualquer situação que requeira atendimento ou prestação de cuidados de saúde individualizados.

Instalações Sanitárias

Todas as áreas estão adequadamente iluminadas e ventiladas, especialmente as áreas onde se encontram armazenados os medicamentos.

2.2.2. Recursos Humanos

O quadro técnico da farmácia é composto por três farmacêuticos, um deles DT e outro farmacêutico adjunto, dois TDT, um contabilista e uma auxiliar de limpeza.

É principal responsabilidade dos farmacêuticos a promoção de um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, promovendo um aconselhamento racional e monitorização dos doentes, respeitando sempre os princípios do código deontológico [1]. São então funções dos farmacêuticos o atendimento e esclarecimento aos utentes, a preparação e validação de produtos manipulados, contacto com outros profissionais de saúde e CDIs, controlo de MEP organização e verificação do receituário e a gestão de produtos farmacêuticos. Para que a prestação de cuidados de saúde seja o mais correta possível, o farmacêutico deve sempre manter-se informado, participando por isso em formação continua [1].

São responsabilidades do DT planear, dirigir e coordenar a execução de todas as tarefas inerentes ao desenvolvimento da atividade farmacêutica, bem como assumir a

responsabilidade pela execução de todos os atos farmacêuticos garantindo, desta forma, a prestação de atendimento e esclarecimento aos utentes promovendo o uso racional do medicamento. Deve também assegurar que a dispensa de MSRM apenas é feita em casos de força maior, devidamente justificados. O DT tem de certificar-se que a farmácia se encontra em condições adequadas de higiene e segurança, com manutenção dos respetivos medicamentos em bom estado de conservação. Deve, ainda, confirmar que a farmácia dispõe de aprovisionamento suficiente de medicamentos e verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento do “Regime jurídico das farmácias de oficina” [1,2].

Ao farmacêutico adjunto acresce às suas funções de farmacêutico, a responsabilidade de coadjuvar o DT nas suas tarefas, bem como de o substituir nas suas ausências [1,2].

Aos TDT cabe a execução de todas as atividades inerentes à farmácia, sob supervisão farmacêutica. É também a sua função enviar e receber encomendas aos fornecedores, controlar prazos de validade e arrumar medicamentos [1].

Ao contabilista cabe a responsabilidade por toda a contabilidade da FM.

A auxiliar de limpeza executa a limpeza das instalações e equipamentos de acordo com as instruções dadas por um farmacêutico ou TDT.

Na FM, os farmacêuticos estão responsáveis pelo atendimento e medição de parâmetros bioquímicos estando, no entanto, preparados a realizar qualquer outra tarefa.

2.2.3. Aplicação Informática

Os recursos informáticos são uma ajuda fundamental nas atividades diárias de uma FC, permitindo a gestão de todos os dados da farmácia, com economia de tempo e diminuição de erros. O *software* utilizado é o SIFARMA Clássico, da ANF, aguardando-se para breve a implementação do SIFARMA 2000. Na zona de armazenamento encontra-se o servidor, ao qual estão ligados quatro terminais existentes na zona de atendimento, estando todos eles ligados a um leitor ótico e impressora fiscal.

O programa permite a gestão de todos os produtos e *stocks*, realização de vendas, registo de utentes, faturação e processamento de receituário, permitindo uma maior rapidez na atualização de *stocks*, preços e prazos de validade aquando da entrada de um produto na receção de encomendas ou saída na venda. O acesso à informação presente no SIFARMA, está apenas disponível para funcionários e colaboradores da FM, assegurando confidencialidade dos dados e segurança da informação.

O *software* é periodicamente atualizado, sendo esta atualização de extrema importância devido à introdução de novas informações, permitindo maior utilidade.

Além do programa informático SIFARMA clássico os computadores possuem ainda ligação à internet, facilitando a pesquisa e consulta rápida de assuntos relacionados com a prática farmacêutica, como a consulta de circulares do INFARMED, ou relacionados com o aconselhamento farmacêutico, como a consulta de RCM.

2.3. Informação e Documentação Científica

Devido à crescente introdução de medicamentos no mercado, bem como a constante atualização do conhecimento científico, a profissão farmacêutica exige uma contínua aquisição de conhecimentos. Por este motivo, a FM conta, além do acesso à internet, com uma biblioteca, continuamente atualizada, onde constam as publicações obrigatórias “Prontuário Terapêutico”, “Formulário Galénico Português” e “Farmacopeia Portuguesa VIII”. Além destas, conta ainda com o “Índice Nacional Terapêutico” e circulares informativas periódicas. Esta bibliografia permite, além da obtenção de conhecimento sobre medicamentos fitoterapêuticos, MP e produção de manipulados, obtenção de informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologias e precauções com os medicamentos em geral [1].

Por forma a proporcionar aos farmacêuticos informação sobre medicamentos e a sua utilização, de forma rápida e objetiva, foram criados centros de documentação e informação, ajudando na tomada de decisões. Ao dispor dos farmacêuticos encontram-se então os seguintes centros de informação e documentação:

- Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR);
- Centro de Estudos do Medicamento (CETMED);
- Centro de Divulgação do Medicamento (CEDIME);
- Centro de Informação de Medicamentos (CIM);
- Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF).

2.4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde

2.4.1. Definição de conceitos

Segundo o estatuto do medicamento [4], 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”;

Medicamento genérico como “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”;

Preparado oficial como “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” e;

Fórmula magistral como “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”.

MEP são aqueles que atuam a nível nervoso, interferindo com algumas funções fisiológicas, nomeadamente comportamentos psíquicos. Consideram-se MEP as substâncias presentes nas tabelas em anexo ao DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro [5].

Além destes conceitos é importante distinguir Medicamento de Produto de saúde. Os Produtos de Saúde, apesar de existirem à venda numa farmácia, são aqueles que, auxiliando na terapêutica, não apresentam na sua constituição substâncias com propriedades curativas ou preventivas.

2.4.2. Medicamentos e Produtos de Saúde disponíveis na FM

Além dos medicamentos éticos, a farmácia dispõe ainda dos medicamentos genéricos correspondentes; MEP dispostos em armário próprio, separado dos restantes produtos; MP e respetivas preparações oficinais e magistrais enquanto aguardam a venda; produtos fitoterapêuticos, nomeadamente chás medicinais; produtos para alimentação especial e dietéticos, onde se incluem papas e leites para alimentação ou fim terapêutico específico, bem como os suplementos alimentares; produtos cosméticos e dermofarmacêuticos; dispositivos médicos, desinfetantes e MUV.

2.5. Aprovisionamento e armazenamento

2.5.1. Aquisição

Mediante o consumo diário ou sazonal, cada medicamento ou produto farmacêutico tem, na ficha informática do produto, estabelecido um nível mínimo e um nível máximo de *stock* existente a nível da farmácia. Estes níveis permitem evitar ruturas de *stock* assegurando simultaneamente que não haja desperdício de medicamentos não vendidos.

Sempre que é atingido o nível mínimo o programa faz uma proposta de encomenda que é analisada para posterior envio aos fornecedores. A encomenda deve ser feita na quantidade necessária para atingir o *stock* máximo pré-definido. Devido às limitações físicas, económicas e para uma correta gestão dos prazos de validade, a maioria dos produtos é encomendado mediante as necessidades diárias.

A gestão de *stocks* não é uma atividade estática, pelo que quem avalia a encomenda deve ter capacidade de estudar e adaptar as necessidades dos produtos aos consumos verificados. Caso a encomenda seja benéfica, e com gestão adequada das saídas previstas, o número de unidades adquiridas pode ser superior ao *stock* máximo pré-definido, como por exemplo para produtos sazonais. Por outro lado, para produtos que começam a cair em desuso, pode retirar-se o produto da encomenda apesar da proposta pelo programa informático.

Devido à capacidade de adquirir medicamentos a preços mais competitivos, a aquisição destes é feita preferencialmente a armazenistas. A FM lida preferencialmente com dois fornecedores, a Plural e a OCP, com a *Alliance Healthcare* em terceiro plano para produtos não disponíveis nos dois primeiros. O critério de prioridade de escolha prende-se com a proximidade física à farmácia, condições de entrega, preços praticados com respetivas condições comerciais e bonificações e serviços disponibilizados.

No caso de medicamentos esgotados a nível de fornecedores ou em situações onde a compra possa ser benéfica, como a aquisição de grandes quantidades, as compras podem também ser feitas diretamente ao laboratório.

Após conferência da encomenda, esta é transmitida, por via informática, diretamente ao fornecedor podendo ser feitas por telefone, em casos excecionais.

2.5.2. Receção de encomendas

Duas vezes por dia são recebidas encomendas dos fornecedores, de manhã e de tarde, procedimento que teve oportunidade de realizar várias vezes durante o estágio. Inicialmente deve conferir-se não só as quantidades rececionadas como a integridade da embalagem, prazos de validade e PVP impresso na cartonagem. Os PVPs dos MSRM são definidos oficialmente com margem de lucro fixa para qualquer farmácia, pelo que o preço da cartonagem deve coincidir com o preço estipulado [4]. Devido às grandes movimentações no preço dos medicamentos, estes têm sofrido frequentes oscilações, pelo que é fundamental confirmar que o PVP impresso na cartonagem não é inferior ao preço cobrado ao utente. Devido a estas grandes alterações, estes preços devem ser confrontados com os valores incluídos na fatura, para deteção de erros de faturação, tornando-se um passo fundamental em qualquer receção de encomendas. Se, durante a conferência das encomendas, surgirem problemas, devem ser feitas reclamações aos fornecedores. As reclamações são feitas a partir de uma nota de devolução caso tenham sido recebidos medicamentos não pedidos, com

validades demasiado curtas ou cuja embalagem não se encontra em perfeitas condições para ser cedida. Em casos de medicamentos retirados do mercado pelo INFARMED são também devolvidas as embalagens solicitadas. No caso de PVP mal marcado deve solicitar-se devolução da diferença de dinheiro através de uma nota de crédito.

Após a conferência, segue-se a entrada dos produtos na aplicação informática, para figurarem em *stock*, através de um leitor ótico de códigos de barras. Nesta fase é importante introduzir a data de validade no programa, quando aplicável, permitindo um maior controlo sobre as validades de todos os produtos armazenados na FM. Nos medicamentos de venda livre, como não estão marcados com PVP, é necessário que haja marcação manual dos preços de venda, aplicando-se para isso diferentes margens, consoante o IVA do produto em questão e/ou bónus que possam ter existido aquando da aquisição. Caso os produtos pedidos na encomenda se encontrem esgotados, automaticamente são transferidos para a nota de encomenda de outro fornecedor.

De salientar que as benzodiazepinas e os MEP recebidos devem sempre vir acompanhados de um Documento de Requisição em duplicado e assinados pelo responsável pelo envio. Uma via deve ser assinada e carimbada pelo DT enquanto a outra fica arquivada na farmácia. As MP devem vir acompanhadas do seu respetivo boletim de análise, para garantir que cumpre as exigências da respetiva monografia assegurando a segurança da MP [6].

Após a receção de encomenda guarda-se o original da fatura em pasta própria.

2.5.3. Armazenamento

O armazenamento de medicamentos e produtos farmacêuticos deve satisfazer critérios para permitir uma ótima conservação dos mesmos. Na FM existem diversos locais de armazenamento, mediante a forma farmacêutica, características do medicamento ou condições especiais de conservação.

De uma forma geral, os medicamentos e produtos farmacêuticos estão arrumados por forma farmacêutica, designadamente comprimidos e cápsulas orais, cremes e pomadas, injetáveis, supositórios, gotas oculares, gotas nasais e auriculares, gotas orais e xaropes. Existem ainda espaços distintos para produtos do protocolo da diabetes, produtos vaginais, frigorífico para produtos de conservação abaixo de 8°C, produtos de dermocosmética, leites e papas, fitoterapia, MEP, PUV e MUV, higiene bucal, desinfetantes, MP e outros artigos, como sejam pensos ou dispositivos ortopédicos. Os comprimidos e capsulas orais encontram-se em espaços diferenciados consoante sejam de venda livre, MSRM éticos e MSRM genéricos. Em todos os casos os medicamentos encontram-se armazenados por ordem alfabética de nome comercial ou DCI, em caso de genéricos, e depois por laboratório, quando aplicável, dosagem e finalmente quantidade de número de unidades da embalagem.

Apenas os medicamentos de venda livre podem estar ao alcance do público, nomeadamente produtos farmacêuticos. Os MEP, devido ao controlo rigoroso a que estão sujeitos, são armazenados numa área separada do restante armazenamento, fora do alcance e da vista dos utentes.

Com exceção dos medicamentos de frio, os medicamentos em geral devem ser conservados abaixo de 25% e a humidade não deve ultrapassar os 60%. Como tal, a FM dispõe de termómetros e higrómetros para fazer a medição destes valores e aparelhos de ar condicionado para amenizar a temperatura.

Aquando do armazenamento dos produtos recebidos segue-se, por norma, a regra do “Primeiro a entrar, primeiro a sair”. Contudo, nem todos os medicamentos adquiridos têm validade superior aos medicamentos já existentes, pelo que se deve sempre confirmar as validades. Devido à grande oscilação no preço dos medicamentos, caso a validade do novo medicamento seja inferior, deve confirmar-se, antes do armazenamento, se o preço é idêntico, caso contrário cede-se primeiro aquele cujo preço é anterior.

2.5.4. Controlo de prazos de validade

O controlo de prazos de validade é fundamental para evitar a cedência de medicamentos cuja validade está expirada, não oferecendo condições de qualidade e segurança. Tal como referido anteriormente, o prazo de validade dos produtos na FM é atualizado aquando da receção de encomendas. Por forma a evitar que haja produtos fora de validade é, mensalmente, emitida uma lista com todos os produtos a expirar três meses depois da data. O DT tem a responsabilidade de verificar se esses produtos ainda figuram na farmácia e retirá-los; caso contrário, é necessário corrigir a validade na ficha do produto, mediante a data mais curta em *stock*. Os medicamentos ou produtos são, posteriormente, enviados ao fornecedor com a respetiva nota de devolução.

2.6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

2.6.1. Princípios Éticos

Segundo o artigo 1º do Código Deontológico da OF [7] *“O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa doente.”*

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, deve, em todas as suas responsabilidades profissionais, estar focado na pessoa do doente, e não nos interesses comerciais que lhe possam advir. Desta forma, o farmacêutico presta um serviço com a competência e credibilidade que lhe compete, promovendo o uso racional do medicamento. No seguimento dos princípios éticos que o farmacêutico deve apresentar, este deve cumprir as normas do seu código deontológico.

2.6.2. Comunicação com o Utente

Durante o meu estágio pude constatar que a comunicação é um conceito essencial em farmácia comunitária. Uma grande parte da população que recorre à FM é população idosa, polimedicada, muitas vezes sem companhia no dia-a-dia, pelo que o farmacêutico não só se torna no profissional de saúde em quem confiar como muitas vezes o único capaz de os ouvir. Assim, reveste-se de extrema importância a capacidade de comunicar, de forma explícita e confiante, todos os aspetos fundamentais sobre a toma dos medicamentos. A linguagem escolhida não é padronizada, devendo ser escolhida mediante o utente em causa, o seu nível socioeconómico ou idade, abdicando muitas vezes de linguagem demasiado técnica para usar linguagem mais comum.

É fundamental que o utente saia da farmácia com todas as informações necessárias para que o seu tratamento decorra da forma mais correta possível. O farmacêutico deve assegurar-se que o utente sabe como proceder, utilizando para isso linguagem oral mas reforçando sempre com informação escrita por exemplo, nas caixas. Todos estes procedimentos visam maximizar o uso racional de medicamentos, fomentando a adesão à terapêutica e consequentemente o sucesso terapêutico. É importante ainda que sejam sempre comunicadas as condições de conservação dos medicamentos bem como alertar para a redução das validades após abertura de determinados medicamentos específicos.

Alternativamente às informações prestadas sobre os medicamentos, o farmacêutico deve ainda alertar os utentes para medidas não farmacológicas a adotar em determinadas patologias, que possam, de forma complementar, ajudar ao sucesso terapêutico.

2.6.3. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é um processo transversal a qualquer área farmacêutica onde haja cedência de medicamentos pelo que, tal como referido no capítulo 1.7 do presente relatório, os farmacêuticos devem participar ativamente na notificação de suspeita de RAM. Durante o estágio em farmácia comunitária não tive oportunidade de assistir a nenhuma notificação embora me tenham sido informado dos procedimentos a realizar. Tal como sucede nos SF do Hospital, é preenchido a ficha de notificação de RAM, anexo 6, que é posteriormente enviada ao INFARMED.

2.6.4. VALORMED

Por forma a minimizar o impacto ambiental e de saúde pública, é necessário que os medicamentos fora de uso sejam descartados de forma correta. Para isso, foi fundada uma sociedade de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso - a VALORMED - que recolhe os resíduos nas farmácias e processa a sua correta forma de destruição.

Ao farmacêutico cabe informar os utentes sobre este programa, bem como recolher as embalagens e medicamentos fora de uso procedendo ao seu correto encaminhamento.

2.7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é o ato que consiste na cedência de medicamentos ou outros produtos de saúde, mediante prescrição médica ou em regime de automedicação com indicação farmacêutica [1]. Aquando da cedência, cabe ao farmacêutico avaliar a medicação dispensada, com intuito de identificar e resolver PRM, validando as prescrições e prestando todas as informações necessárias ao doente.

Quanto à sua forma de cedência os medicamentos são classificados em MSRM e MNRSM [4] e as indicações na dispensa devem ser distintas.

2.7.1. Dispensa de MSRM mediante prescrição médica

Os MSRM são medicamentos que, mediante a sua composição por princípio ativo ou dosagem, possam constituir um risco para a saúde quando utilizados sem vigilância médica ou para fins diferentes daqueles a que se destinam [4]. Como tal, existe um controlo mais apertado destes medicamentos, pelo que a sua cedência apenas pode ser feita mediante prescrição médica. A receita médica deve ser informatizada e excecionalmente, com a justificação respetiva [8], pode ser manuscrita.

Aquando da dispensa da medicação por prescrição médica, é necessário identificar o doente, o médico, local de prescrição e a entidade responsável pela comparticipação. É indispensável verificar a autenticidade, com assinatura pelo médico, e a data da validade, com especial atenção para validades de trinta dias (receita única) ou seis meses (receita médica renovável) [8].

De seguida, o farmacêutico deve olhar para o corpo da receita onde, no máximo, podem estar prescritas quatro embalagens por receita e no máximo duas do mesmo medicamento, exceto para medicamentos de embalagem unitária [8]. O farmacêutico deve ter um espírito crítico face à receita médica interpretando a prescrição, com base nas necessidades no doente, suas patologias, terapêuticas e condição económica. Caso a prescrição não especifique o tamanho da embalagem e/ou a dosagem, devem ser sempre cedidas as embalagens mais pequenas e/ou nas dosagens mais baixas. Aquando da cedência deve ser fornecida informação ao doente, que deve ser feita de forma oral e reforçada de forma escrita e, em caso de dúvida, devem ser consultadas fontes de informação adequadas e atualizadas. O farmacêutico deve assegurar-se que o utente não tem dúvidas sobre todas as precauções a ter com o medicamento, nomeadamente armazenamento, posologia, duração do tratamento e forma de administração. Para determinados utentes habituais na FM, estão criados registos individuais, onde se podem registar as saídas de medicamentos para posterior consulta.

Durante o meu estágio tive contacto com a transição entre o regime anterior de prescrição, por medicamento, para a prescrição por DCI, que entrou em vigor a 1 de Junho de 2012 [8].

Antes de Junho, para casos onde a receita não se encontrava trancada, o farmacêutico possuía competências para selecionar medicamentos similares aos prescritos, nomeadamente quando o medicamento prescrito se encontrasse esgotado ou retirado do mercado. Nestes casos excecionais, o farmacêutico informava sempre o doente das alterações efetuadas.

A partir de Junho, e lei atualmente em vigor, o farmacêutico deve ceder o medicamento mais barato exceto em casos onde o utente exerça o seu direito de opção, podendo substituí-lo por um medicamento que contenha o mesmo princípio ativo, dosagem e tamanho da embalagem, sendo, conseqüentemente, pertencente ao mesmo grupo homogéneo. Em situações excecionais previstas na lei, o médico deve justificar a prescrição de um medicamento ético, nomeadamente *“Prescrição de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED”*, *“Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial”* e *“Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias”* [8].

No momento da cedência, o farmacêutico deve assegurar-se da validade do medicamento, do estado da embalagem e das condições de estabilidade, garantindo a qualidade dos medicamentos cedidos.

Informativamente são imputados os consumos ao organismo e regime de comparticipação correspondente e imprimem-se, no verso da receita, os códigos de barras correspondentes aos medicamentos cedidos. O verso é datado e assinado pelo utente e pelo farmacêutico, após confirmação da dispensa e justificação das alterações que tenham existido, quando aplicável. Após 1 de Junho os utentes também assinalam o seu direito de opção na troca de medicamentos, quando aplicável, no verso da receita [8].

2.7.1.1. Dispensa de MEP

Devido ao rigoroso controlo a que estes medicamentos estão sujeitos, e por forma a combater o tráfico de drogas, a dispensa de MEP tem especificações que não se verificam para as restantes. O regime de MEP está descrito no DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro [5] e é regulamentado pelo DR n.º 61/94, de 12 de Outubro [9].

Anteriormente, as prescrições de MEP eram feitas em impressos próprios, de cor amarela e autocopiativos [5]. Com a introdução das prescrições informatizadas, estas cedências passaram a ser feitas mediante prescrições idênticas às restantes, embora em receitas distintas dos restantes medicamentos [5,8]. Devido ao elevado controlo, é obrigatório, aquando da cedência, reconhecer quem recebe os medicamentos, identificado por nome, número de identificação com respetiva data de emissão e idade. O sistema informático pede ainda para completar os dados do doente e do médico. Estas prescrições são fotocopiadas guardando-se o original para envio ao Centro de Conferencia de Fatura do respetivo sistema

de comparticipação e ficando a fotocópia, anexada ao documento de psicotrópicos impresso na venda, arquivados na FM durante 3 anos e enviados ao INFARMED mensalmente.

Todas as entradas e saídas de MEP são registados informaticamente e este registo é, depois de assinado pelo DT, enviado trimestralmente ao infarmed. É também feito um balanço anual.

2.7.1.2. Dispensa de produtos seguindo um protocolo

Devido à elevada prevalência de diabetes *mellitus*, existem protocolos que estabelecem uma comparticipação fixa às tiras e lancetas utilizadas pelos doentes para medição de glicémia. A principal diferença em relação às restantes receitas é que estas são submetidas a um regime de comparticipação específico, mediante o sistema de comparticipação, e não podem conter na mesma receita outros produtos ou medicamentos que não os abrangidos pelo protocolo.

2.7.1.3. Comparticipações

A comparticipação de MSRM é um processo que permite que parte ou a totalidade do custo dos medicamentos seja suportada por uma entidade específica, ficando ao encargo do utente a diferença entre o valor de PVP total e a comparticipação cedida. Posteriormente, a farmácia é ressarcida pelo valor correspondente à comparticipação. Na FM a maioria dos medicamentos são comparticipados pelo SNS, nomeadamente em regime geral, regime especial ou ainda outras entidades específicas como os lanifícios, um organismo muito comum na zona da cova da Beira. Em menor escala apresentam-se também outros organismos como ADSE, SAMS, entre outros. Para determinadas patologias crónicas foram estabelecidas portarias e diplomas que modificam o regime de comparticipação dos medicamentos, submetendo os custos a entidades próprias.

Existem ainda sistemas de complementaridade na comparticipação, isto é, casos onde o utente beneficia de uma comparticipação de duas entidades, sendo as prescrições submetidas a dois organismos que comportam parte dos custos cada uma. Neste caso, é necessário tirar cópia da receita por forma a ser enviado um duplicado ao segundo organismo de comparticipação.

A organização e conferência de receituário estão discriminadas no capítulo 2.11 do presente relatório.

2.7.2. Dispensa de MNSRM em automedicação

Consideram-se MNSRM todos aqueles que não preenchem as condições dos MSRM [4] e encontram-se definidos no sítio do INFARMED em local em constante atualização [10].

A automedicação define-se como a instauração de um tratamento por iniciativa própria do doente [1]. A farmácia comunitária é a unidade de saúde mais próxima do utente, pelo que muitas vezes estas são procuradas para aconselhamento de patologias ligeiras, evitando a

procura de um médico. Nestas situações, o farmacêutico responsabiliza-se pela seleção de um tratamento não farmacológico e/ou a seleção de um MNSRM, por forma a aliviar ou resolver o problema e deve, então, aconselhar e orientar o utente para o uso racional da terapêutica, melhorando o objetivo terapêutico e maximizando a segurança.

Para que o aconselhamento seja pertinente, o farmacêutico deve possuir informação para avaliar corretamente o problema do doente. Para isso deve questiona-lo sobre o problema, nomeadamente sintomas, duração e terapêutica instituída, quando aplicável. Esta entrevista ao doente deve ser suficiente para despistar critérios de referência médica pois a automedicação apenas se deve verificar quando o farmacêutico avalie o problema como não grave e autolimitante, descartando-o de manifestações clínicas de outras patologias ou RAM a tratamentos do doente. Caso contrário, o farmacêutico deve aconselhar o doente a consultar um médico e/ou notificar suspeita de RAM.

Aquando da cedência de medicamentos em intervenção farmacêutica, o farmacêutico deve assegurar-se que o doente consulta um médico no caso de não resolução ou agravamento dos sintomas.

As situações passíveis de automedicação estão aprovadas por lei no anexo do Despacho nº 17690/2007, de 10 de Agosto [11].

2.8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Além de medicamentos, a farmácia é um local onde existem outros produtos de saúde que devem ser corretamente dispensados e cujo aconselhamento pelo farmacêutico deve responder às questões dos utentes, permitindo o correto uso dos mesmos.

2.8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Entende-se produto cosmético como *“qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais.”* [12].

Na FM está disponível uma diversidade de produtos de dermocosmética, destinado a várias finalidades, necessitando o farmacêutico de diferenciar entre um problema de estética ou outro que implique a consulta de um médico. Estes produtos são certificados pelo INFARMED que regula e supervisiona este mercado de produtos, alertando as farmácias caso detete alguma irregularidade podendo determinar a suspensão de um produto.

2.8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Existem algumas condições fisiológicas, como determinadas patologias, que requerem uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos, pelo que existem produtos que se distinguem dos géneros alimentícios pela sua composição e se destinam a esse efeito. Alguns destes produtos são comparticipados a 100% pelo SNS, desde que prescritos em determinadas unidades de saúde.

2.8.3. Produtos dietéticos infantis

Estes produtos englobam essencialmente leites e papas, que podem ser para simples nutrição ou utilizados como alimentação em situações onde existam situações patológicas associadas, como intolerância à lactose.

2.8.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Os produtos de fitoterapia dispensados na FM consistem essencialmente em tisanas, destinadas fundamentalmente ao tratamento de patologias intestinais, como a obstipação. Estes produtos são muita vez procurados para evitar a toma de produtos químicos, contudo não estão isentos de efeitos adversos pelo que o farmacêutico tem, mais uma vez, um papel fundamental no seu aconselhamento.

Na FM são, também, muito solicitados os suplementos nutricionais, nomeadamente vitamínicos, por forma a manter a boa forma física e mental.

2.8.5. Medicamentos de uso veterinário

Segundo o DL nº 148/2008, de 29 de Julho [13], alterado pelo DL nº314/2009, de 28 de Outubro [14], define-se MUV como *“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.”*

Devido à localização da FM, junto a zonas rurais, estes medicamentos são solicitados com bastante regularidade, pelo que o farmacêutico deve ter uma formação adequada para poder oferecer informação correta. Além de pequenas situações patológicas ou vacinação associadas a animais de criação, são também solicitados com bastante frequência desparasitantes para animais de companhia.

2.8.6. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos englobam um vasto conjunto de produtos e são importantes para prevenir, diagnosticar ou mesmo ajudar no tratamento de uma patologia. Podem englobar desde fraldas, ligaduras, meias, seringas, preservativos, testes de gravidez, medidores de glicémia e tensão arterial, entre outros.

2.9. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia

Além da cedência de medicamentos, a FM também presta outros cuidados de saúde aos seus utentes, nomeadamente a determinação de parâmetros antropométricos, parâmetros bioquímicos e fisiológicos e a cedência de metadona no Programa de substituição com metadona.

Estes cuidados são realizados numa sala específica para o efeito, onde se garante um ambiente calmo e confidencialidade ao utente. Na FM são medidos IMC, triglicéridos e colesterol total, glicémia, ácido úrico e pressão arterial. Para estas medições são usados aparelhos devidamente validados e calibrados. É importante que o farmacêutico ceda as informações necessárias sobre os resultados obtidos por forma a alertar o doente para eventuais perigos associados, medidas não farmacológicas a tomar ou eventualmente reencaminhamento ao médico.

De uma forma geral, sempre que o teste for invasivo, isto é, implicar uma picada no dedo para retirar sangue, deve sempre desinfetar-se o dedo antes da picada e todo o material usado é descartado para um contentor de plástico destinado ao efeito. Os resultados são posteriormente registados num cartão apropriado com o nome do utente, data e hora da medição.

2.9.1. Determinação de parâmetros antropométricos

A FM, através de um aparelho digital, faz a medição do peso e da altura do indivíduo, calculando o respetivo IMC. O IMC é uma medida importante pois é reconhecido como um marcador de gordura corporal [15], permitindo classificar um estado de obesidade, uma desordem cada vez mais comum na população. A medida do IMC é dada pela divisão do peso, em kg, pela altura, em m² e, consideram-se como referência os valores da tabela 1.

Tabela 1 - Valores de referência para IMC [15].

Classificação	IMC (kg/m ²)
Falta de peso	<18,5
Peso normal	18,5-24,9
Excesso de peso	25,0-29,9
Obesidade grau I	30,0-34,9
Obesidade grau II	35,0-39,9
Obesidade mórbida (grau III)	≥40

2.9.2. Medição da Pressão Arterial

Segundo um estudo realizado em 2007, a hipertensão arterial é um problema que afeta cerca de 42% da população portuguesa [16], pelo que a sua importância não pode, de forma alguma, ser descartada. Apesar de silenciosa, a hipertensão arterial está altamente associada a patologias cardiovasculares [15,16], pelo que o farmacêutico, como profissional de saúde

mais perto do utente, deve ter um papel fundamental no alerta e na informação sobre esta condição, aconselhando a adoção de estilos de vida mais saudáveis ou mesmo a consulta de um médico, em situações aplicáveis.

Na FM a medição da pressão arterial é realizada num aparelho digital automático, que regista valores de pressão arterial sistólica e diastólica, bem como o número de batimentos cardíacos por minuto. É importante alertar o utente para um pequeno repouso antes da medição, para que o valor não fique alterado. Os valores de referência para a pressão arterial encontram-se listados na tabela 2.

Tabela 2 - Valores de referência de pressão arterial [17].

Categoria	Pressão arterial sistólica (mmHg)		Pressão arterial diastólica (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal-Alto	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

2.9.3. Medição de Glicémia Capilar

A diabetes *mellitus*, nomeadamente a diabetes *mellitus* tipo II, é uma condição patológica cada vez mais frequente na população. Apesar de aparentemente ser assintomática, as suas consequências com o decurso da doença podem ser extremamente graves, pelo que o farmacêutico deve ter um papel fundamental na informação e esclarecimento aos utentes. Para controlar esta patologia deve verificar-se regularmente a glicémia capilar, controlo esse que pode ser feito através de um teste da extremamente simples permitindo obter o valor da glucose sanguínea em poucos segundos, a partir de uma pequena gota de sangue.

Segundo o colégio Americano de Endocrinologia e a Associação Americana de Médicos Endocrinologistas [15], os níveis de glicémia devem encontrar-se dentro dos valores indicados na tabela 3.

Tabela 3 - Valores de referência de glicémia [15].

	Valor de referência (mg/dL)	Valores associados ao diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> (mg/dL)
Glicémia em jejum	<110	≥126
Glicémia pós-Prandial	<140	≥200

2.9.4. Medição de Colesterol total e triglicéridos

Estudos afirmam que valores elevados de colesterol é uma das principais causas de doença coronária [18]. Ao longo do estágio pude constatar que a saída de medicamentos para

controlar o colesterol, nomeadamente estatinas, é extremamente elevado, o que sugere uma elevada incidência de dislipidémias.

A medição de colesterol deve ser realizada em jejum e pode ser medido sob a forma de colesterol total ou triglicéridos, através da recolha de 2-3 gotas de sangue no dedo, utilizado para isso o mesmo aparelho mas tiras distintas. Apesar de o teste de triglicéridos ser mais raramente solicitado, pode apreender que os seus valores encontravam-se, por norma, extremamente elevados. Os valores de referência para colesterol total e triglicéridos encontram-se listados na tabela 4.

Tabela 4 - Valores de referência para colesterol total e triglicéridos [18].

	Colesterol total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
Normal	<200	<150
Normal-Alto	200-239	150-199
Elevado	≥240	200-499
Muito Elevado		≥500

2.9.5. Determinação dos valores de ácido úrico

A hiperuricemia é uma condição que pode provocar um processo inflamatório desencadeando ataques extremamente dolorosos de gota, com possibilidade de ocorrência de dano renal [15]. Apesar de não ser tão prevalente como as condições anteriores, existem doentes que necessitam de efetuar medição do ácido úrico para controlar esta patologia. A FM possui um aparelho que permite a medição de ácido úrico também a partir de uma gota de sangue. Os valores de referência encontram-se listados na tabela 5.

Tabela 5 - Valores de referência para níveis de ácido úrico [15].

	Valores de referência (mg/dL)
Ácido Úrico	<7

2.9.6. Programa de substituição com metadona

A metadona é um opioide, administrado via oral sob a forma de cloridrato de metadona, utilizado como substituto de drogas pesadas, como a heroína, por forma a minimizar os efeitos de abstinência, com objetivo de promover a desabituação destas drogas. Mensalmente o médico responsável por estes utentes cede à farmácia uma guia de tratamento com os respetivos volumes de solução que é, diariamente no momento da administração, rubricada pelo farmacêutico e pelo utente. A farmácia regista e arquiva mensalmente todo o acompanhamento feito.

2.10. Preparação de Medicamentos

Atualmente, e devido aos grandes avanços das preparações industriais, a preparação de medicamentos por parte das farmácias comunitárias ocorre em casos muito pontuais. Contudo, para terapêuticas muito específicas, ainda são efetuadas preparações, pelo que a farmácia deve estar equipada com um laboratório com as condições adequadas à preparação de medicamentos.

O laboratório é maioritariamente composto por superfícies lisas, de fácil limpeza, e encontra-se corretamente iluminado e ventilado. É aqui que se procede à preparação, controlo, acondicionamento e rotulagem e, estão presentes a Farmacopeia e o Formulário Galénico atualizados.

A prescrição e preparação de manipulados são legisladas pelo DL nº95/2004, de 22 de Abril [6] e segue as Boas Práticas indicadas na Portaria n.º 769/2004, de 2 de Junho [17].

O material e equipamento obrigatório estão regulamentados pela Deliberação 1500/2004, de 7 de dezembro [19] e são designadamente: alcoómetro, almofarizes de vidro e porcelana, balança de precisão sensível ao miligrama, banho de água termostaticado, cápsulas de porcelana, copos de várias capacidades, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrizes de várias capacidades, papel de filtro, papel indicador de pH universal, pedra para preparação de pomadas, pipetas graduadas de várias capacidades, provetas graduadas de várias capacidades, tamises FP VII com abertura de malha 180µm e 355µm (com fundo e tampa), termómetros (escala mínima até 100°C) e vidros de relógio. As MP são armazenadas na sua embalagem original, no laboratório, em armários protegidos da luz solar e com temperatura e humidade controladas [20].

Os medicamentos manipulados dividem-se em preparados officinais, isto é, fórmula inscrita numa farmacopeia e, preparados magistrais, ou seja, produzidos de acordo com a prescrição médica e a sua produção é da responsabilidade de um farmacêutico. [4]

A preparação de medicamentos manipulados inicia-se, então, com uma prescrição médica, feita nos modelos de receitas normais. Contudo, para que possa ser aplicada a comparticipação prevista em lei [21], a prescrição deve conter exclusivamente o medicamento manipulado e indica-lo com a indicação “manipulado”. A comparticipação de manipulados em vigor para o SNS é de 50% desde que estes estejam incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Português ou se constarem da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis [21]. Apesar de estar cada vez mais em desuso, algumas prescrições de manipulados ainda apresentam a abreviatura FSA que significa “Faça segundo a arte” proveniente da expressão latina “*fiat secundum artem*”.

Todas as preparações efetuadas são registadas e rotuladas com número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescritor, prazos de validade (que deve ter em conta os prazos das MP utilizadas), condições de conservação e cálculo do respetivo preço de venda ao público [22]. A folha de preparação deve, também, ter registado todo o controlo de qualidade efetuado, que deve satisfazer os requisitos estabelecidos pela respetiva monografia na Farmacopeia Portuguesa. Devem verificar-se sempre as características organoléticas e os seguintes ensaios não destrutivos listados na tabela 6.

Tabela 6 - Ensaio não destrutivos a efetuar na preparação de manipulados [19].

Forma Farmacêutica	Ensaio
Formas farmacêuticas sólidas	Uniformidade de massa
Formas farmacêuticas semi-sólidas	pH
Soluções não estéreis	Transparência pH

2.11. Contabilidade e Gestão

Para que a farmácia possa receber o valor da comparticipação é necessário que todas as prescrições estejam corretas, nomeadamente no que refere a validade, assinatura do médico, data da dispensa, medicamento dispensado e justificação do farmacêutico caso tenha havido alteração. Tal como referido anteriormente, as receitas têm ainda de ser assinadas pelo utente e pelo farmacêutico responsável pela dispensa.

Durante o atendimento, o farmacêutico indica no programa informático a entidade de comparticipação e este automaticamente atribui um lote e um número a cada receita. É, então, impresso no verso da receita o documento de faturação onde deve constar a identificação da farmácia e respetivo DT; data e código do operador responsável pela cedência; código do organismo participador; número, lote e série da receita; códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados bem como a sua designação com informação sobre forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem; preço unitário de cada medicamento, percentagem de comparticipação pelo organismo correspondente, custo total e ainda os respetivos encargos do utente.

O receituário é conferido e assinado aquando da cedência para garantir que efetivamente foi processado de forma correta e, caso seja detetado um equívoco tenta contactar-se o utente para corrigir o erro. Posteriormente as receitas são organizadas por lotes, cada lote tem 30 receitas (excetuando o último que pode estar incompleto), carimbadas e conferidas novamente para garantir que são enviadas com todos os dados corretos. Quando um lote está completo, imprimem-se os verbetes de identificação de cada lote, emitidos pelo programa informático, os quais devem conter o nome e código da farmácia, mês e ano, número

sequencial de lote, quantidade de receitas, PVP, encargos do utente e valor a pagar pelo organismo participante. Este documento é carimbado e anexado às receitas do lote em questão.

No final de cada mês, após fecho dos lotes, é emitida uma Relação Resumo dos lotes para cada organismo e a fatura mensal de medicamentos onde se encontra discriminado o que cada entidade tem de pagar à farmácia relativamente às participações. O receituário é, então, enviado às respetivas entidades, ARS para receitas relativas ao SNS e ANF para as restantes, que funciona como intermediário para os restantes organismos.

Depois de conferido o receituário, pelo Centro de Conferência de Fatura, a farmácia recebe o montante da participação pela ANF, que posteriormente o recebe de outras entidades. Caso seja detetada alguma irregularidade, que por qualquer motivo não foi detetada aquando da confirmação na farmácia, são devolvidas as receitas acompanhadas pelo motivo de devolução.

Além da faturação existem outros conceitos que é importante definir pois são importantes para a gestão da farmácia, nomeadamente alguns documentos contabilísticos e princípios fiscais. Assim define-se por,

Guia de remessa - Documento que acompanha a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia e permite a posterior conferência da encomenda.

Fatura - Documento que caracteriza a encomenda, nomeadamente no que refere à qualidade, quantidade, preços e taxas de IVA. Deve ser conferido, tal como a guia de remessa, quando chega à farmácia.

Recibo - Documento que comprova o pagamento efetuado pela farmácia.

Nota de devolução - Documento emitido aquando do processamento de uma devolução que deve conter a identificação da farmácia, número da nota da devolução, identificação do fornecedor, enumeração dos produtos contantes, referindo quantidade, preços de venda e custo, taxas de IVA e motivos de devolução.

Nota de crédito - Documento enviado pelo fornecedor aquando da receção da nota de devolução, quando aprovada.

Inventário - Quantificação de todos os produtos existentes na farmácia.

Balancete - Complemento ao balanço que é realizado todos os meses pelo contabilista. Permite uma avaliação contínua da situação económica da farmácia.

IVA (Imposto sobre o Valor acrescentado) - Valor pago mensal ou trimestalmente e cujo valor depende do valor das compras e vendas de cada mês.

IRS (Imposto sobre o rendimento de pessoas singulares) - Valor pago relativo ao ordenado dos funcionários.

IRC (Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas) - Valor calculado com base no rendimento gerado anualmente pela farmácia e é calculado mediante o balanço às finanças.

2.12. Conclusão

Foi com enorme satisfação e expectativa que encarei a última etapa de cinco anos de curso, o estágio. Tal como esperado, foi um período de adaptação e muita aprendizagem, onde no seio de uma equipa, me senti diariamente a aprender e crescer como farmacêutica e como pessoa. De facto, o papel do farmacêutico na sociedade vai muito além da simples dispensa de medicamentos, ele engloba toda a proximidade ao utente com respetivo acompanhamento, estabelecendo uma relação de cumplicidade e confiança.

Ao longo das últimas semanas tive oportunidade de entender toda a logística da farmácia comunitária, que apesar de aparentemente mais fastidiosa, é o motor para o bom funcionamento e a prestação de cuidados de saúde com a maior competência. Estive também presente no aconselhamento de uma panóplia de situações, mediante prescrição médica ou aconselhamento em automedicação, prestando ao utente a mais correta informação possível.

Fica a consciência que este é um caminho ainda no início, e que a aprendizagem de um farmacêutico é para a toda a vida, procurando sempre a resposta a todas as dúvidas que vão surgindo no dia-a-dia, pois só a procura diária pelo saber me permitirá estar à altura do desafio que é ser farmacêutico.

2.13. Bibliografia

1. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, 3ª Edição, 2009.
2. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina.
3. Deliberação nº 2473/2007, de 28 de Novembro. Aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina e sobre os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis.
4. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento.

5. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
6. Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
7. Ordem dos Farmacêuticos, Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998.
8. Portaria nº 137-A/2012, e 11 de Maio.
9. Decreto Regulamentar nº 61/94, de 12 de Outubro. Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro.
10.
http://www.infarmed.pt/pt/comparticipacao_medicamentos/lista_mnsrm/lista_mnsrm.php - lista [Consultado a 25 de Maio de 2012]
11. Despacho nº 17690/2007, de 10 de Agosto. Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação.
12. Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de Setembro. Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Directivas n.os 2007/53/CE, da Comissão, de 29 de Agosto, 2007/54/CE, da Comissão, de 29 de Agosto, 2007/67/CE, da Comissão, de 22 de Novembro, 2008/14/CE, da Comissão, de 15 de Fevereiro, e 2008/42/CE, da Comissão, de 3 de Abril, que alteram a Directiva n.º 76/768/CEE, do Conselho, relativa aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, III e VI ao progresso técnico.
13. Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de Julho.
14. Decreto-Lei nº 314/2009, de 28 de Outubro.
15. Wells, B.G. and DiPiro J.P., *Pharmacotherapy Handbook*. 7th Edition, 2008. New York. McGraw Hill Inc.
16. Macedo M.E., Lima M.J., Silva A.O., Alcantara P., Ramalinho V., and Carmona J., *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal*. The RAP study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2007. **26**(1): 21-39.
17. *Guidelines for the management of arterial Hypertension. European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 2007. (28): 1462-1536.

18. *Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III (ATP III)*, by the Nation Cholesterol Education Program (NECP). 2004. Executive Summary.
19. Deliberação nº 1500/2004, de 7 de Dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante.
20. Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
21. Despacho nº 4572/2005, de 14 de Fevereiro. Mantêm a comparticipação em 50% os preparados officinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis.
22. Portaria nº 769/2004, de 2 de Junho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

Capítulo 3 - Investigação:

“A funcionalização dos anéis B e D de esteroides da série pregnano na preparação de potenciais fármacos quimioterápicos.”

3.1. Introdução

3.1.1. Generalidades sobre esteroides

Os esteroides são um grande grupo de compostos que consistem em estruturas com um núcleo de quatro anéis fundidos (designados A, B, C e D), onde os anéis A, B e C formam estruturalmente o núcleo per-hidrofenantreno e o anel D é um ciclopentano (figura 1) [1].

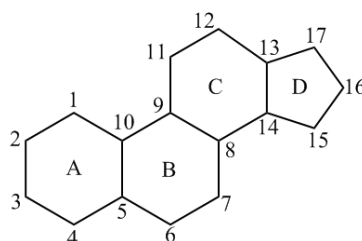


Figura 1 - Estrutura base de esteroides [1].

Estes compostos estão largamente distribuídos na natureza, tanto em estruturas animais como vegetais, e desempenham uma função vital na fisiologia humana [2], estando presentes quer em componentes estruturais de células, quer em processos de metabolismo e regulação [1, 3].

3.1.1.1. Importância e obtenção do Acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA)

Durante as últimas décadas foram isolados de fontes naturais centenas de compostos esteroides e muitos outros foram obtidos sinteticamente [2]. Na verdade, muitos compostos esteroides são substratos altamente desafiantes para a síntese de várias moléculas biologicamente ativas [4] sendo que, atualmente tem tido cada vez maior importância na indústria a síntese de estruturas esteroides modificadas. Apesar de alguns esteroides poderem ser obtidos por síntese total, a maioria destes, incluindo corticosteroides, esteroides anabólicos, hormonas sexuais, contraceptivos orais, entre outros, são semi-sintetizados a partir de outros núcleos esteroides, como o 16-DPA (1), cuja estrutura se encontra representada na figura 2 [3]. O 16-DPA tem registado um aumento de aplicações, nomeadamente como “*building block*” de diferentes esteroides como a dexametasona, a betametasona, inibidores da 5 α -redutase e outros farmacóforos relacionados [5].

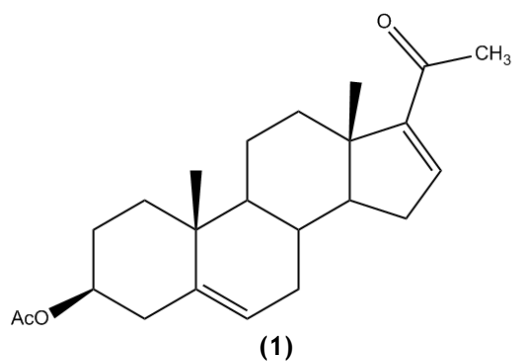
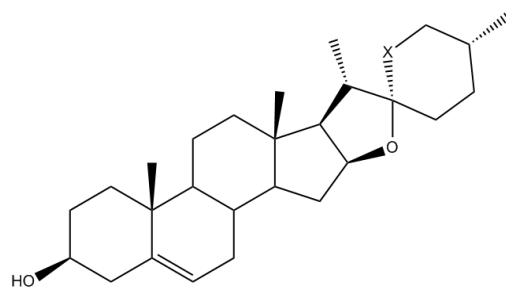


Figura 2 - Estrutura do 16-DPA [3].

O 16-DPA pode ser sintetizado a partir de dois compostos naturais, a solasodina (2) e o seu análogo oxigenado diosgenina (3), representadas na figura 3 [3], que podem ser obtidos pela extração da *Discorea floribunda* e *Solanum khasianum*, respetivamente [5].



(2) Solasodina X=NH

(3) Diosgenina X=O

Figura 3 - Estrutura da Solasodina (2) e do seu análogo oxigenado Diosgenina (3) [3].

A síntese do 16-DPA comercialmente viável é realizada a partir da diosgenina, por uma via com três passos [3, 6]. Esta inicia-se com a abertura do anel espiroqueta através da acetólise com anidrido acético, seguindo-se a oxidação do diacetato de pseudodiosgenina (4) resultante e a hidrólise do produto oxidado, diosona (5), em ácido acético (figura 4). O passo chave envolve a oxidação do diacetato de pseudodiosgenina que habitualmente se realiza com CrO_3 como oxidante [6].

Atualmente, a procura de rendimentos mais elevados e de condições reacionais mais aceitáveis em termos ambientais e adequadas à indústria farmacêutica, tem levado a progressos neste processo químico, nomeadamente por substituição do agente oxidante CrO_3 , por KMnO_4 [5] ou por oxigénio molecular gerado fotoquimicamente [6]; ou por redução da quantidade de oxidante usada, por auxílio de métodos como a sonicação [6].

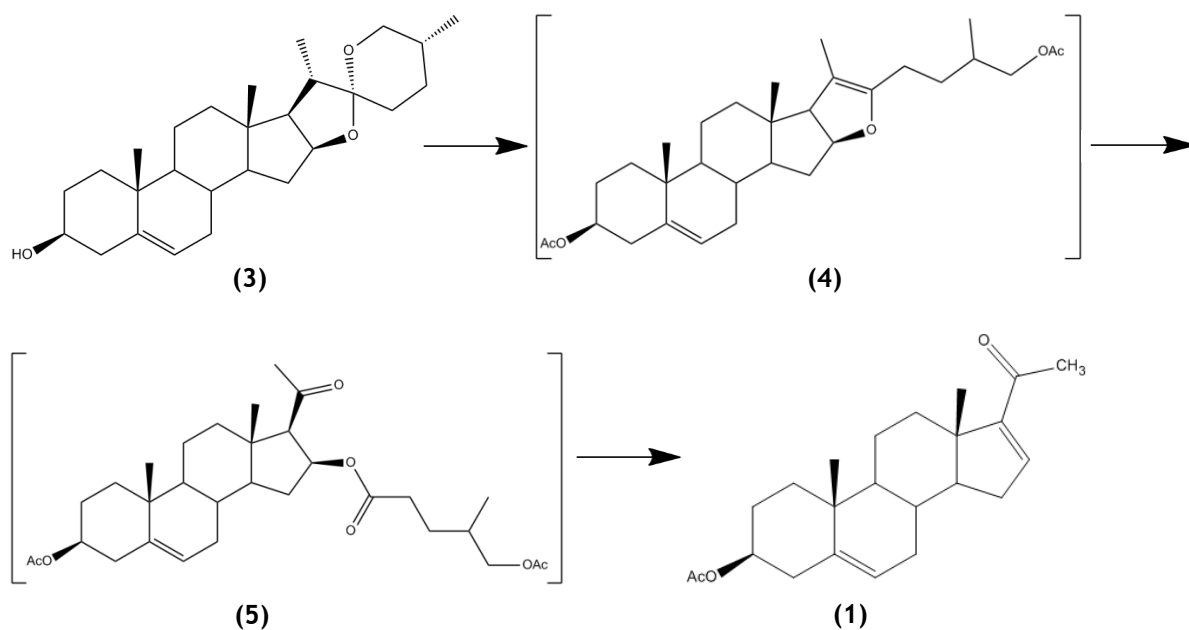


Figura 4 - Esquema simplificado para a síntese do 16-DPA [7].

3.1.2. Compostos esteroides oxidados

3.1.2.1. Importância e obtenção de 7-oxoesteróides

Uma das reações de funcionalização aplicada a esteroides é a introdução de oxigénios ao núcleo esteroide. Nesta temática, os Δ^5 -7-oxoesteróides são compostos com elevada importância, nomeadamente devido às suas propriedades biológicas [2]. Na verdade, estes compostos podem ser encontrados tanto em tecidos animais, como em alimentos ou medicamentos [2, 8] e têm propriedades de inibição da biossíntese de esteroides, apresentando também capacidade para inibir a replicação celular. Apesar de o perfil biológico destas moléculas ainda não estar completamente estabelecido, a sua toxicidade seletiva contra células cancerígenas em relação a células não cancerígenas torna estas moléculas potencialmente interessantes como agentes citotóxicos [8].

Uma das formas de introdução de oxigénios no núcleo esteroide é através de processos oxidativos, nomeadamente a oxidação alílica [4], uma reação de elevado interesse em síntese química e que consiste na produção de álcoois, ésteres, éteres alílicos e compostos carbonílicos α,β -insaturados [2]. A oxidação alílica de alcenos às correspondentes enonas, designadamente a oxidação de Δ^5 -esteroides a Δ^5 -7-oxoesteroides [4], pode ser efetuada através de diferentes reagentes e métodos [4, 8]. A consciência dos problemas ambientais tem levado ao desenvolvimento de novos processos e tecnologias neste contexto, nomeadamente processos catalíticos que reduzem gastos, resolvendo simultaneamente problemas de custos e desperdícios [9].

Inicialmente, os reagentes mais usados para a oxidação alílica eram os compostos de crómio (VI), que foram sendo substituídos devido às grandes quantidades necessárias de reagentes e solventes, desvantajosas em termos ambientais e económicos, assim como as dificuldades na

reação e extração [2]. De modo a eliminar estes problemas, têm sido desenvolvidos métodos catalíticos, usando oxidantes mais aceitáveis em termos ambientais, onde se destacam os hidroperóxidos, como o *terc*-butil-hidroperóxido (TBHP) combinados com diferentes tipos de catalisadores metálicos ou não metálicos [4].

De entre os catalisadores metálicos foram já reportados estudos, além dos compostos de crómio (VI), compostos de manganésio (III), bismuto (III), ferro (III), cobre (I), cobre (II) ou cobre metálico, entre outros [10]. Dentro destes, o bismuto é considerado um composto relativamente seguro, comparado com outros catalisadores metálicos, não estando registada toxicidade ou efeitos carcinogénicos significativos associados, permitindo inclusive um aumento significativo da quimioseletividade [2].

Os processos efetuados na ausência de metais de transição permitem a síntese de compostos diminuindo o impacto ambiental e a contaminação metálica do produto resultante, facto particularmente importante em determinados produtos, como os farmacêuticos. Estes podem ser efetuados, nomeadamente com o uso de oxigénio na preparação na presença de *N*-hidroxiftalamida (NHPI) e um iniciador radicalar. Alternativamente foi também descrita a oxidação alílica usando NHPI e clorito de sódio, um oxidante economicamente acessível utilizado na indústria do papel e têxtil, com reconhecida atividade oxidante em síntese química [11]. Foi também reportado a oxidação alílica de compostos esteroides com clorito de sódio e TBHP [2, 11].

As estratégias utilizadas dependem da estrutura do substrato e das características de oxidante e do catalisador, pelo que devem ser estudadas e adaptadas à reação desejada.

3.1.2.1. Importância de compostos 7,15-dioxoesteroides

A síntese de compostos 15-oxoesteroides e 7,15-dioxoesteroides foi já parcialmente estudada e está reportada em alguns estudos [12-15]. Nas figuras 5 encontram-se alguns exemplos.

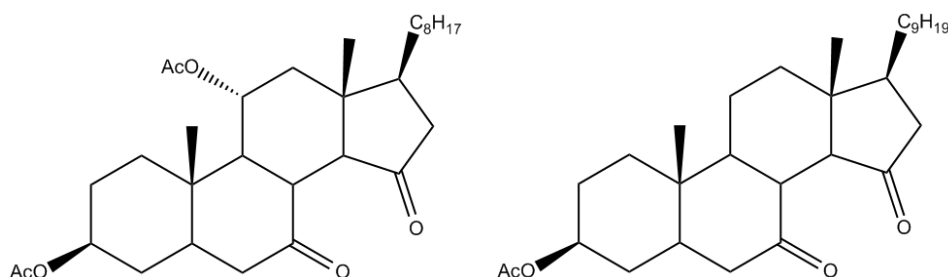


Figura 5 - Exemplos de 7,15-dioxoesteroides [15].

Dois desses estudos, o primeiro em 1977 e o segundo em 1979, indicaram potente atividade na inibição da biossíntese de esteroides, de um largo número de esteroides oxidados na

posição 15, obtidos por síntese química [12, 13]. Na figura 6 encontram-se alguns exemplos destes compostos.

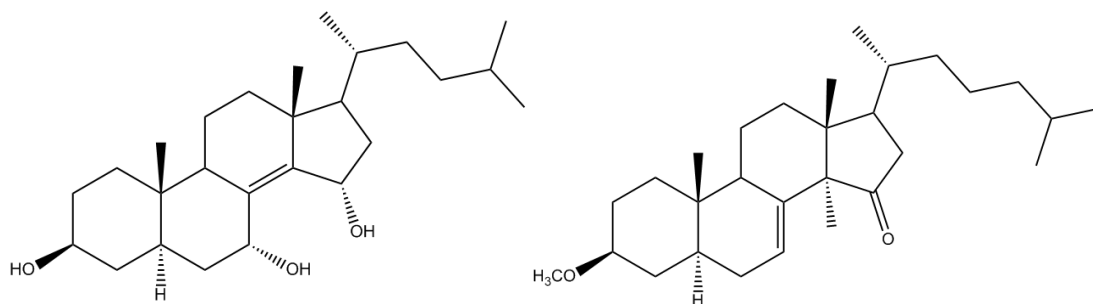


Figura 6 - Exemplo de esteroides que mostraram atividade na inibição da síntese de esteroides [13].

Mais recentemente, diversas estruturas oxidadas foram também identificadas em fungos marinhos, seres com elevada diversidade estrutural e capazes de produzir compostos com elevado interesse para a indústria farmacêutica. Por exemplo, a partir do fungo *Gymnascella dankaliensis* isolou-se uma série de estruturas pouco usuais (figura 7) que, quando estudadas laboratorialmente, mostraram ter ação anti-proliferativa em linhas celulares de cancro murino e humano [16].

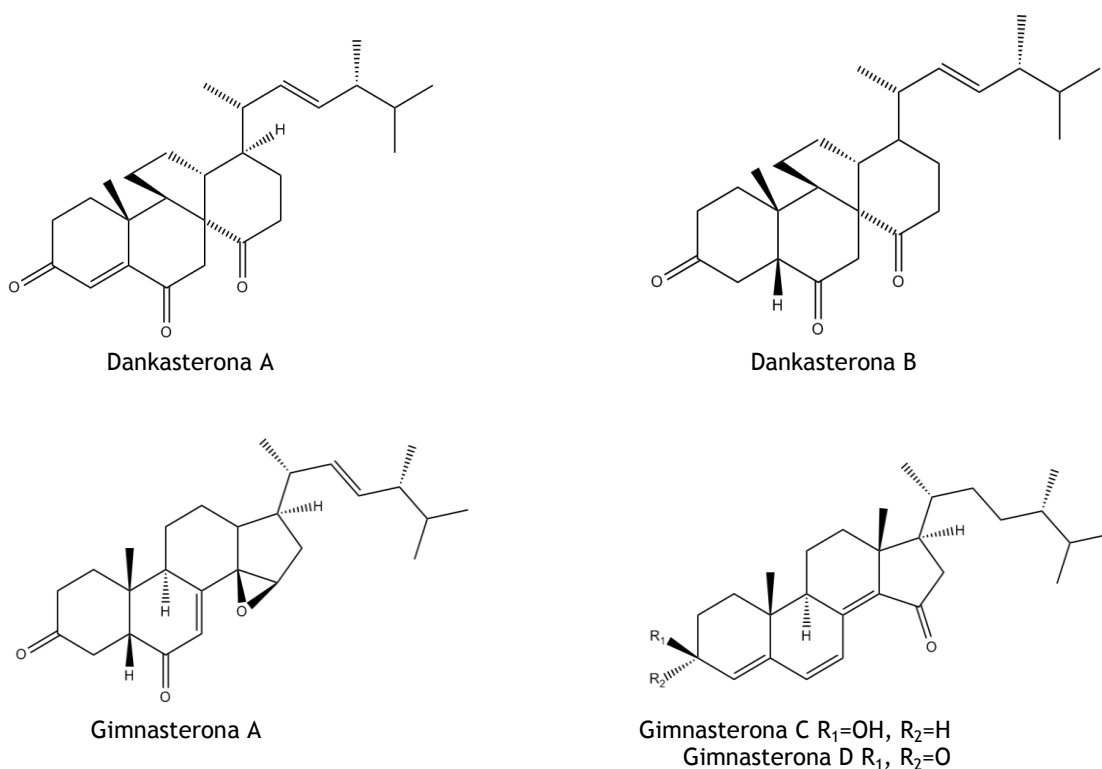


Figura 7 - Estruturas esteroides isoladas do fungo *Gymnascella dankaliensis* [16].

Do fungo *Thizopus* sp. isolaram-se seis ergosteróis (figura 8) que também mostraram atividade citotóxica relevante em diferentes linhas celulares [17].

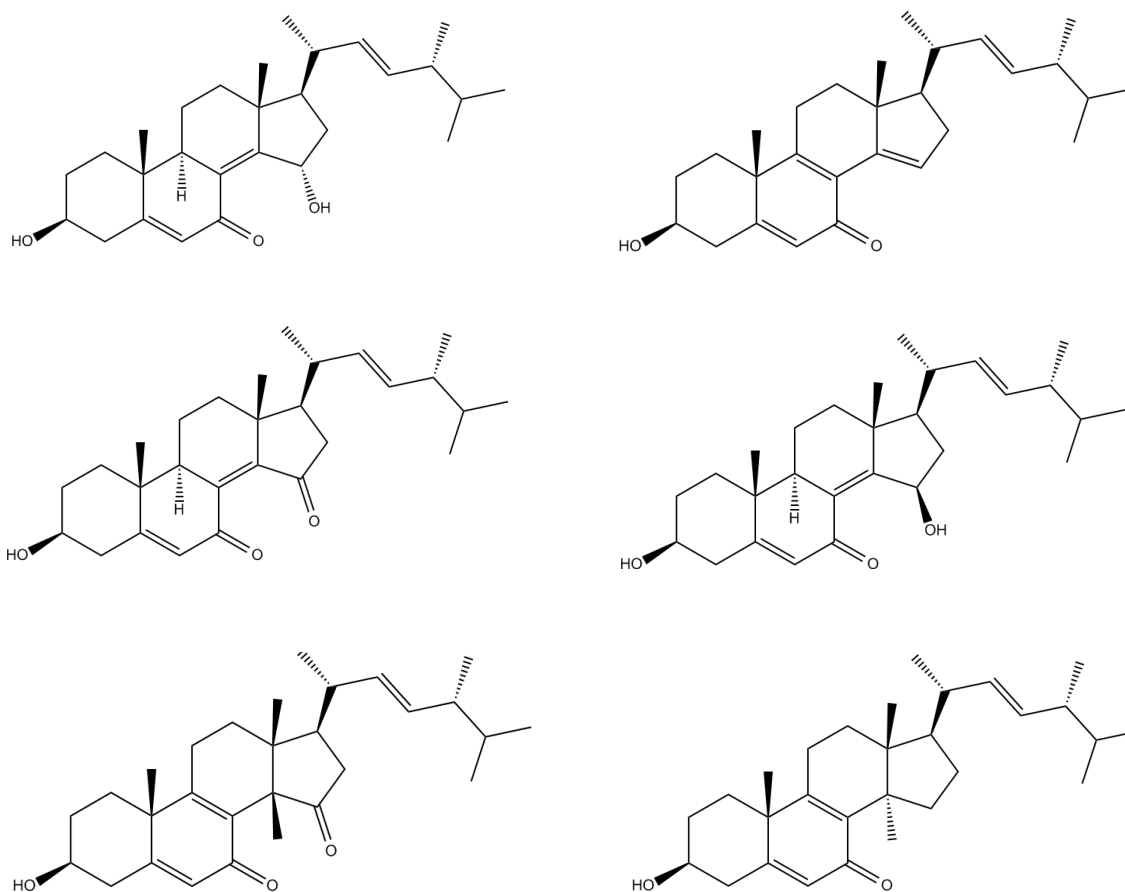


Figura 8 - Exemplos de estruturas esteroides isoladas do fungo *Thizopus* sp [17].

Como se pode ver pelas figuras anteriores, algumas destas estruturas estão oxidadas na posição 7 e/ou na posição 15, o que parece sugerir que a atividade citotóxica esteja também relacionada com a oxidação nestas posições.

3.2. Objetivo do estudo

Por forma a estudar as propriedades de compostos similares a estes, o objetivo deste estudo foi tentar sintetizar derivados esteroides oxidados, nas posições 7 e 15, a partir do 16-DPA que, como foi referido anteriormente, é um esteroide comercialmente acessível. Além disso, este substrato, devido à presença do grupo carbonilo em C20 é funcionalizável, podendo originar compostos análogos aos referidos anteriormente [18].

Atualmente, não se conhecem processos simples para obter 7,15-dioxoderivados a partir de Δ^5 -esteroides comercialmente disponíveis, exceto por via microbiológica [19, 20]. Assim, com este trabalho pretende-se explorar o potencial da oxidação alílica de acenos na dupla funcionalização do 16-DPA, por forma a tentar obter os referidos compostos.

3.3. Parte Experimental

3.3.1. Observações Gerais

Materiais:

Todas as sínteses foram efetuadas com compostos adquiridos comercialmente e usados nas condições em que foram recebidos. O esteroide 16-DPA foi adquirido à Sigma-Aldrich. Os sólidos sílica gel 60 e Na₂SO₄ anidro foram adquiridos à Merck. O NaHCO₃, NaClO₂, Na₂SO₃, NHPI, SeO₂, TBHP 5-6M em *n*-hexano e 70% aquoso e o Pd(OH)₂-C também foram adquiridos à Sigma-Aldrich. O BiCl₃ e o Na₂CO₃ anidro foram adquiridos à Fluka. A celite foi adquirida à VWE-Prolabo. Em relação aos solventes, o diclorometano, o éter de petróleo 40-60°C e o éter dietílico foram adquiridos à Fisher Chemical, o acetato de etilo foi adquirido à VWR Prolabo e o acetonitrilo foi adquirido à Fluka.

Separação:

As sínteses foram controladas por CCF, para as quais se utilizaram placas comerciais Kieselgel 60 F₂₅₄, da Merck, que foram posteriormente observadas à luz ultra-violeta (254nm) e reveladas com a mistura etanol-H₂SO₄ (95:5), seguindo-se um aquecimento de placa a 120°C. O eluente utilizado variou consoante a reação, e está indicado no procedimento experimental segundo a proporção V/V de solventes.

O isolamento dos produtos foi efetuado por cromatografia em coluna, cuja fase estacionária consistiu num gel de sílica 0,063-0,200mm sendo a proporção V/V dos solventes da fase móvel indicada no procedimento experimental.

Instrumentos e equipamentos:

A evaporação de solventes foi feita num evaporador rotativo Heidolph. O espectro IV foi obtido num espectrofotómetro Nicolet iS10 (Thermo Scientific), e efetuado pelo método ATR. Os dados obtidos estão indicados pela frequência máxima, expressa em cm⁻¹. Os espectros de RMN foram obtidos num espectrofotómetro Bruker Avance III 400 e registados a 400 MHz para ¹H RMN e a 100 MHz para ¹³C RMN com CDCl₃ como solvente, encontrando-se os desvios químicos expressos em ppm. O espectro de massa foi obtido num sistema de cromatografia gasosa HP 7890A (Agilent Technologies), acoplado a um detetor GS-MS-triplo quadrupolo modelo 7000B (Agilent Technologies).

3.3.2. Oxidação alílica do 16-DPA com NaClO₂, catalisada por NHPI [11]

Num balão de fundo redondo dissolveu-se 16-DPA (0,25mmol, 89,13mg) em acetonitrilo/água (3:1) (3mL). Estabilizou-se a temperatura a 50°C e adicionou-se lentamente NaClO₂ (0,375mmol; 42,4mg) e NHPI (0,025mmol; 4,1mg). A reação decorreu com agitação magnética à temperatura de 50°C durante 24 horas.

Após 24 horas, o controlo por CCF (eluente: acetato de etilo:éter de petróleo 40-60°C 1:1) mostrou a presença de uma mancha com $R_f = 0,7$, correspondente ao produto principal, vestígios de substrato inicial inalterado, produtos secundários e degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação.

A mistura reacional foi concentrada num evaporador rotativo e adicionada a 150mL de éter dietílico e lavou-se esta fase orgânica com 40mL de solução aquosa de Na_2SO_3 10%, 20mL de solução aquosa de NaHCO_3 à saturação e 40mL de água, sucessivamente. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada em evaporador rotativo obtendo-se um produto sólido, branco, que foi seco em estufa de vácuo.

Esta mistura foi submetida a cromatografia em coluna (eluente: acetato de etilo:éter de petróleo 40-60°C 1:2) obtendo-se 45mg de produto. De acordo com a análise por RMN, o produto consistia numa mistura de produtos, impossibilitando a caracterização.

3.3.3. Oxidação alílica do 16-DPA com SeO_2 /TBHP [21]

Num balão de fundo redondo dissolveu-se SeO_2 (0,125mmol; 14,1mg) em diclorometano (3mL) e adicionou-se TBHB 5-6M em *n*-hexano (0,323mmol; 64,6 μ L). A solução foi agitada a 0°C por 15 minutos (até o sólido desaparecer). Seguidamente adicionou-se 16-DPA (0,25mmol; 89,13mg), tendo a reação decorrido à temperatura ambiente. Após 6 horas de reação adicionou-se, novamente, SeO_2 (0,125mmol; 14,1mg) e TBHB 5-6M em *n*-hexano (0,323mmol; 64,6 μ L). Após 24 horas de reação, a CCF (eluente: acetato de etilo/éter petróleo 40-60°C 1:1) mostrou não ter ocorrido reação, observando-se apenas a mancha correspondente ao substrato inicial inalterado, que foi recuperado.

3.3.4. Oxidação alílica do 16-DPA com TBHP/ BiCl_3 [22]

Num balão de fundo redondo dissolveu-se 16-DPA (0,25mmol, 89,13mg) em acetonitrilo (1,5mL) e adicionou-se BiCl_3 (0,025 mmol; 8mg) e TBHP 5-6M em *n*-decano (450 μ L). A reação decorreu durante 48 horas com agitação magnética e à temperatura de 70°C.

Após 48 horas, o controlo por CCF (eluente: éter petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) mostrou a presença de uma mancha com $R_f = 0,6$, correspondente ao produto principal da reação, vestígios de produtos secundários e degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação. Como não mostrou presença de substrato, foi terminada a reação.

Colocou-se a mistura reacional em contacto com uma solução aquosa de Na_2SO_3 10% (75mL), sob agitação magnética durante algumas horas. De seguida, procedeu-se à extração com éter dietílico (4x50mL) e lavou-se a fase orgânica com 20mL de solução aquosa de NaHCO_3 à saturação e 40mL de água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada em evaporador rotativo obtendo-se um sólido branco que foi seco em estufa de vácuo.

Esta mistura foi submetida a cromatografia em coluna (eluente: acetato de etilo - éter de petróleo 40-60°C 1:2) obtendo-se aparentemente um produto.

Esta reação foi, também, efetuada com 1mmol do mesmo substrato, com o devido ajuste de reagentes e solventes de isolamento e purificação, tendo-se observado reatividade similar à da reação com 0,25mmol e obtendo-se no final 101mg de produto. Posteriormente, o produto foi analisado por espectroscopia IV e RMN apresentando-se os resultados no capítulo 3.4.2 do presente relatório.

3.3.5. Oxidação alílica do 16-DPA com NaClO₂/TBHP [11]

I. Num balão de fundo redondo dissolveu-se 16-DPA (0,25mmol, 89,13mg) em acetonitrilo/água (3:1) (3mL). Estabilizou-se a temperatura a 50°C e adicionou-se TBHP 70% aquoso (1,25mmol; 180 µL) e NaClO₂ (0,3mmol; 33,9mg). A reação decorreu com agitação magnética e a 50°C e, 46 horas após o início da reação adicionou-se novamente TBHP 70% aquoso (1,25mmol; 180 µL) e NaClO₂ (0,3mmol; 33,9mg).

Após 77 horas, o controlo por CCF (eluente: acetato de etilo:éter petróleo 40-60°C 1:2) mostrou a presença de uma mancha com R_f = 0,5, correspondente ao produto principal da reação e vestígios de substrato inicial inalterado, produtos secundários e degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação.

Colocou-se a mistura reacional em contacto com uma solução aquosa de Na₂SO₃ 10% (70mL), sob agitação magnética, durante algumas horas. Procedeu-se, de seguida, à extração com éter dietílico (3x40mL) e lavou-se a fase orgânica com 20mL de solução aquosa de NaHCO₃ à saturação e 40mL de água. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada em evaporador rotativo obtendo-se um produto oleoso, amarelo, que foi seco em estufa de vácuo.

Como a quantidade obtida foi muito baixa, fez-se nova extração da solução de Na₂SO₃ 10% (70mL) com acetato de etilo (2x50mL) e lavou-se esta fase orgânica com 20mL de solução aquosa de NaHCO₃ à saturação e 40mL de água. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada em evaporador rotativo obtendo-se um produto sólido, branco, que foi seco em estufa de vácuo.

A mistura obtida das duas extrações foi submetida a cromatografia em coluna (eluente: acetato de etilo - éter de petróleo 1:2), obtendo-se 14,7mg.

II. Esta reação foi efetuada em condições semelhantes à anterior, tendo durado cerca de 4 dias a finalizar. Na fase de extração utilizou-se diclorometano em substituição do éter dietílico/acetato de etilo, para tentar melhorar o rendimento. No final do procedimento verificou-se que não se conseguiu melhoria significativa no rendimento.

3.3.6. Oxidação alílica do 16-DPA com Pd(OH)₂-C/TBHP [23]

I. Num balão de fundo redondo adicionou-se o 16-DPA (0,25mmol, 89,13mg), Pd(OH)₂-C (0,016mmol; 6,64mg), Na₂CO₃ anidro (0,08mmol; 6,59mg) e diclorometano (0,8mL). A mistura foi arrefecida a 4°C e adicionou-se, posteriormente, TBHP 5-6M em *n*-decano (1,6mmol; 125μL). A reação decorreu durante 7 dias, sob agitação magnética e à temperatura ambiente. No terceiro e quarto dias voltou-se a adicionar novas quantidades de Pd(OH)₂-C (0,016mmol; 6,64mg), de Na₂CO₃ anidro (0,08mmol; 6,59mg) e de TBHP 5-6M em *n*-decano (1,6mmol; 125μL).

Após 7 dias, o controlo por CCF (eluente: éter petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) mostrou a presença três produtos principais (R_f = 0,1; 0,4 e 0,6), vestígios de substrato inicial inalterado e degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação.

Após parar a reação filtrou-se a mistura reacional através de uma placa porosa contendo cerca de 1 centímetro de celite, para reter o catalisador de paládio observando-se, conseqüentemente, clarificação da mistura reacional. Utilizou-se éter dietílico para lavar quer o balão da reação, quer o funil contendo a celite.

O restante procedimento de isolamento foi realizado de forma similar ao descrito no ponto 3.3.4.I, obtendo-se um óleo amarelado no final.

Esta mistura foi submetida a cromatografia em coluna (eluente: acetato de etilo - éter de petróleo 1:2) obtendo-se, aparentemente, três produtos, cujas massas foram 5, 6 e 12mg.

II. Num balão de fundo redondo adicionou-se 16-DPA (0,25mmol, 89,13mg), Pd(OH)₂-C (0,008mmol; 3,32 mg), Na₂CO₃ anidro (0,04mmol; 3,295mg) e diclorometano (0,8mL). A mistura foi arrefecida a 4°C e adicionou-se, posteriormente, TBHP 5-6M em *n*-decano (0,8mmol; 62,5μL). A reação decorreu durante 8 dias com agitação magnética e à temperatura ambiente. Todos os dias foram adicionadas novas quantidades de Pd(OH)₂-C (0,008mmol; 3,32 mg), Na₂CO₃ anidro (0,04mmol; 3,295mg) e TBHP 5-6M em *n*-decano (0,8mmol; 62,5μL).

Após 8 dias, o controlo por CCF (eluente: acetato de etilo:éter petróleo 40-60°C 1:2) mostrou a presença de vários produtos, mostrando-se a reação fracamente seletiva.

Após o isolamento, realizado de forma similar ao da reação anterior, obteve-se um produto sólido amorfo, que foi seco na estufa de vácuo.

III. A reação foi efetuada em condições semelhantes à 3.3.6.I mas usando quantidades maiores de reagentes.

Num balão de fundo redondo adicionou-se 16-DPA (1 mmol, 356,51mg), Pd(OH)₂-C (0,064mmol; 26,56mg), Na₂CO₃ anidro (0,32mmol; 34,36 mg) e diclorometano (3,2mL). A

mistura foi arrefecida a 4°C e adicionou-se, posteriormente, TBHP 5-6M em *n*-decano (6,4 mmol; 500µL). A reação decorreu durante 12 dias com agitação magnética e à temperatura ambiente. No terceiro, quinto, sétimo e décimo dias voltou-se a adicionar novas quantidades de Pd(OH)₂-C (0,064mmol; 26,56mg), Na₂CO₃ anidro (0,32mmol; 34,36 mg) e TBHP 5-6M em *n*-decano (6,4 mmol; 500µL).

Após 12 dias o controlo por CCF (eluente: éter petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) mostrou a presença três produtos (Rf = 0,2; 0,4 e 0,6), de vestígios de substrato inicial inalterado e de degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação.

O procedimento de isolamento foi realizado de forma similar ao descrito no ponto 3.3.4.1, obtendo-se um óleo amarelado no final. Esta mistura foi submetida a cromatografia em coluna (eluente: acetato de etilo - éter de petróleo 1:2) obtendo-se três produtos, cujas massas foram 54,2, 17,7 e 30,8mg. De acordo com a análise por RMN, os produtos encontravam-se bastante impuros, impossibilitando a caracterização.

3.4. Resultados e Discussão

3.4.1. Estratégia de síntese

Por forma a sintetizar o composto 7,15-dioxoesteróide submeteu-se o 16-DPA a diversas estratégias de oxidação alílica, sobretudo catalíticas para redução do impacto ambiental, nomeadamente usando NHPI e BiCl₃.

3.4.1.1. Oxidação alílica do 16-DPA com NaClO₂, catalisada por NHPI

Tal como referido anteriormente, o clorito de sódio é um sólido utilizado como agente branqueador na indústria têxtil e do papel e como desinfetante no tratamento de águas [11, 24]. Apesar de ainda não ser um oxidante muito utilizado em síntese química, a sua utilização encontra-se reportada em alguns estudos [25]. A oxidação deverá ocorrer por mecanismo radicalar, envolvendo a formação do radical ClO₂ aquando do aquecimento do sistema [24, 25] e, por este motivo está associado a esta reação um catalisador radicalar - o NHPI - como alternativa aos catalisadores metálicos clássicos.

A CCF mostrou uma mancha com absorção UV 254nm significativa e várias outras com e sem absorção UV, sem que se destacasse nenhuma, suspeitando-se que algumas delas possam ser intermediários do processo radicalar. A reação mostrou-se, por isso, pouco seletiva, o que levou a dificuldade na separação dos compostos aos baixos rendimentos e à impossibilidade da caracterização do composto isolado por coluna pois pela análise por RMN ¹H mostrou que este se encontrava bastante impuro. Além das manchas que eluíram na CCF, esta mostrou ainda degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação, que pode ser causa de fraco rendimento.

3.4.1.2. Oxidação alílica do 16-DPA com SeO_2 /TBHP

O SeO_2 foi reportado como agente que efetua a hidroxilação alílica de alguns compostos [21, 26], onde se destaca a hidroxilação alílica de um esteroide no anel D [21]. Com o intuito de tentar funcionalizar a posição 15 do 16-DPA, submeteu-se o mesmo à oxidação com TBHP catalisado por SeO_2 , de acordo com as condições anteriormente reportadas [21]. Apesar do aumento das quantidades de oxidante e catalisador durante o procedimento, o sistema reacional mostrou-se ineficaz, não se observando reação.

3.4.1.3. Oxidação alílica do 16-DPA com TBHP/ BiCl_3

Tal como referido anteriormente, a oxidação alílica pode ser realizada por meio de peróxidos, onde se destaca o TBHP e catalisadores metálicos, como os catalisadores de bismuto. No estado Bi^{3+} , o catalisador possui uma orbital vazia, tornando o catalisador num ácido de Lewis [27], podendo também catalisar a ocorrência de processos radiculares que desencadeiam a oxidação alílica.

Nesta oxidação, a CCF mostrou a presença de uma mancha marcada e com absorção UV correspondente ao produto principal e vestígios de produtos secundários sem, contudo, que algum se destacasse. Após purificação foi feita a caracterização estrutural do composto resultante, secção 3.4.2, que se mostrou algo impuro, sem contudo que isso dificultasse demasiado a sua caracterização. Tal como as restantes reações, a CCF mostrou ainda degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação.

3.4.1.4. Oxidação alílica do 16-DPA com NaClO_2 /TBHP

A oxidação alílica recorrendo a um sistema livre de metais de transição, com base nos oxidantes NaClO_2 e TBHP, foi já descrito [11, 28] e parece basear-se, tal como na reação de NaClO_2 e NHPI, em processos radiculares, iniciada pelo aquecimento e conseqüente formação do radical ClO_2 [24, 25].

À semelhança do ocorrido na reação com NaClO_2 e NHPI, a CCF mostrou uma mancha com absorção UV significativa e várias outras com e sem absorção UV, sem que se destacasse nenhuma, suspeitando-se, mais uma vez, que algumas delas possam ser intermediários do processo radicalar. A reação mostrou-se, também, muito pouco seletiva, o que levou a dificuldade na separação dos compostos e conseqüentemente à impossibilidade de caracterização do composto principal, pois o produto isolado além de ter sido obtido em baixa quantidade, também se mostrou bastante impuro, de acordo com a análise RMN ^1H efetuada. Além das manchas que eluíram na CCF, esta mostrou ainda, a par das reações anteriores, degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação, que pode ser causa de fraco rendimento.

3.4.1.5. Oxidação alílica do 16-DPA com $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ /TBHP

A oxidação alílica é uma reação que permite não só a obtenção de enonas como também de enodionas, quando a estrutura e os reagentes assim o permitem. Devido à estrutura do 16-

DPA (figura 2), caso ocorra oxidação alílica no anel D poderá formar-se uma enodiona. Apesar de o catalisador Pd(OH)₂-C estar normalmente associado à hidrogenação catalítica, é utilizado como ativador do TBHP, e já foi descrito para a oxidação de enonas em enodionas [23], razão pela qual foi incluído neste trabalho.

Tal como nas reações anteriores com NaClO₂, esta reação exibiu fraca seletividade, revelando a CCF três manchas com aproximadamente a mesma intensidade de absorção UV a 254nm e outros produtos secundários, que mais uma vez se suspeita ser intermediários do processo radicalar. Após o isolamento, obtiveram-se baixas quantidades de produtos, os quais se mostraram bastante impuros no espectro RMN ¹H, sendo impossível caracteriza-los estruturalmente. Esta reação mostrou igualmente degradação oxidativa marcada no ponto de aplicação.

Como conclusão geral dos resultados obtidos, podemos afirmar que este esteroide, ao contrário de outros Δ⁵-esteroides em condições similares [11, 21-23], é demasiado reativo, o que se refletiu no rendimento e quantidade/qualidade de produtos obtidos. Além do mecanismo radicalar possivelmente envolvido nestas reações, é, muito provavelmente, a reatividade do anel D que explica estes resultados. Assim, efetivamente não foi possível obter, pelo menos com bom rendimento, o produto obtido.

3.4.2. Elucidação estrutural

Por forma a elucidar a estrutura do composto isolado da reação utilizando BiCl₃ e o TBHP foi efetuada espectroscopia IV e RMN. Os espectros foram analisados mediante comparação com a caracterização previamente descrita para o acetato de pregnenolona e 16-desidropregnenolona, na literatura [29], por possuírem algumas ligações muito comuns às do substrato. É de salientar que os espectros ainda mostram algumas impurezas do produto, como restos de solvente, que pode dever-se a um deficiente isolamento e/ou secagem do produto final.

O espectro IV, figura 9, mostra um sinal fraco à esquerda de 3000 cm⁻¹ que dada a sua zona no espectro e às suas características, poderá corresponder à ligação de hidrogénios a átomos de carbono de alkenos. Este sinal é também verificado no espectro do substrato, figura 10, embora neste se verifiquem dois sinais, o que poderá indicar a perda um C-H associado à ligação dupla ou mesmo perda de uma ligação dupla. A 2858 cm⁻¹, 2945 cm⁻¹ e 2975 cm⁻¹ podem observar-se três sinais fortes, numa zona do espectro onde os sinais estão associados a grupos C-H saturados existentes na estrutura esteroide. No espectro do produto observam-se ainda três sinais fortes a 1665 cm⁻¹, 1701 cm⁻¹ e 1725 cm⁻¹, valores característicos da presença de grupos carbonilos. O sinal a 1665 cm⁻¹ é característico de enonas, e encontra-se também

presente no espectro do substrato (cerca de 1660 cm^{-1}), enquanto o sinal a 1725 cm^{-1} corresponde a um desvio comum para ésteres e, também se encontra no espectro do substrato (cerca de 1728 cm^{-1}). No substrato estes sinais encontram-se associados ao grupo carbonilo da cadeia lateral, que forma uma enona com a dupla ligação em C16, e ao grupo carbonilo do éster. No produto, surgiu a 1701 cm^{-1} um novo sinal, cujo valor está associado a grupos carbonilo de cetonas sem interferências [11]

A 1628 cm^{-1} mostra-se um sinal médio, zona associada a ligação dupla carbono-carbono. De salientar ainda outros sinais, nomeadamente a 1034 cm^{-1} e a 1241 cm^{-1} que podem corresponder a ligações C-O que também aparece no espectro do substrato. Dadas as características oxidativas do processo torna-se também importante salientar a ausência de qualquer sinal entre 3100 e 3800 cm^{-1} , facto esse que está associado à ausência de um grupo OH na molécula.

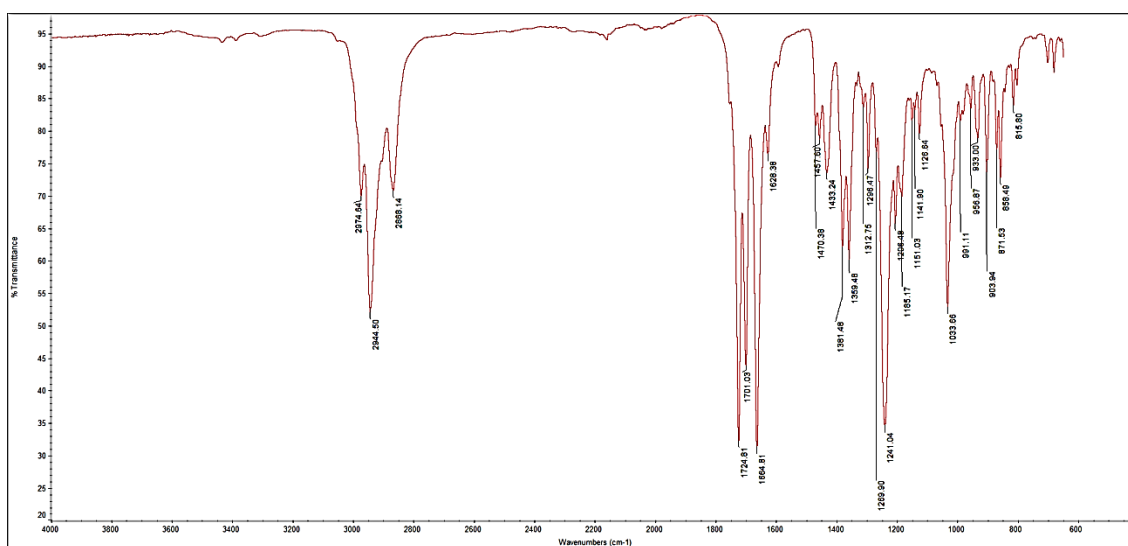


Figura 9 - Espectro IV do composto isolado.

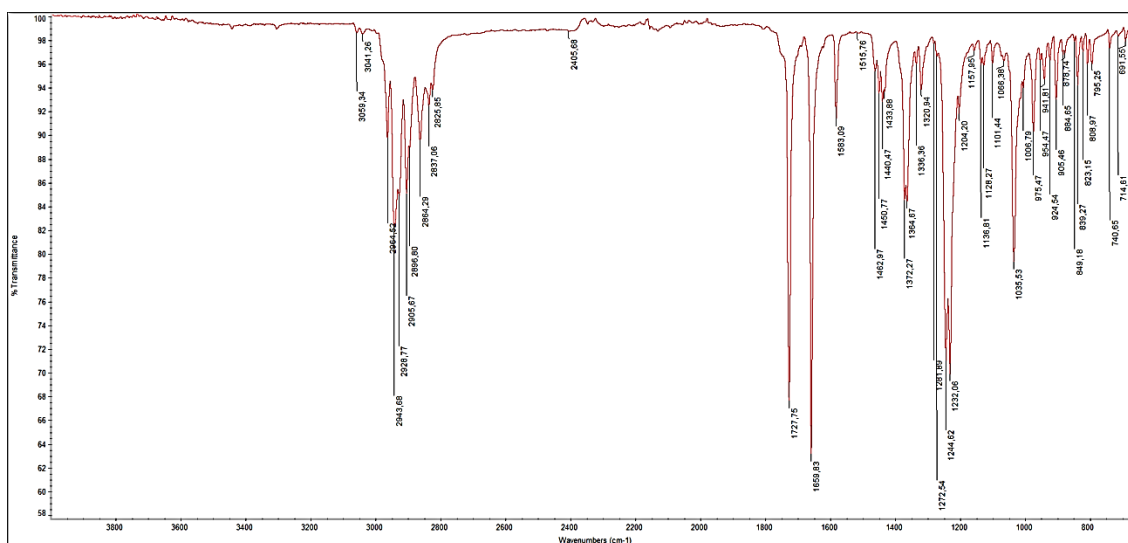


Figura 10 - Espectro IV do 16-DPA.

O espectro RMN de próton encontra-se na figura 11 e, além dos sinais característicos do bloco metilênico, encontram-se determinados sinais específicos.

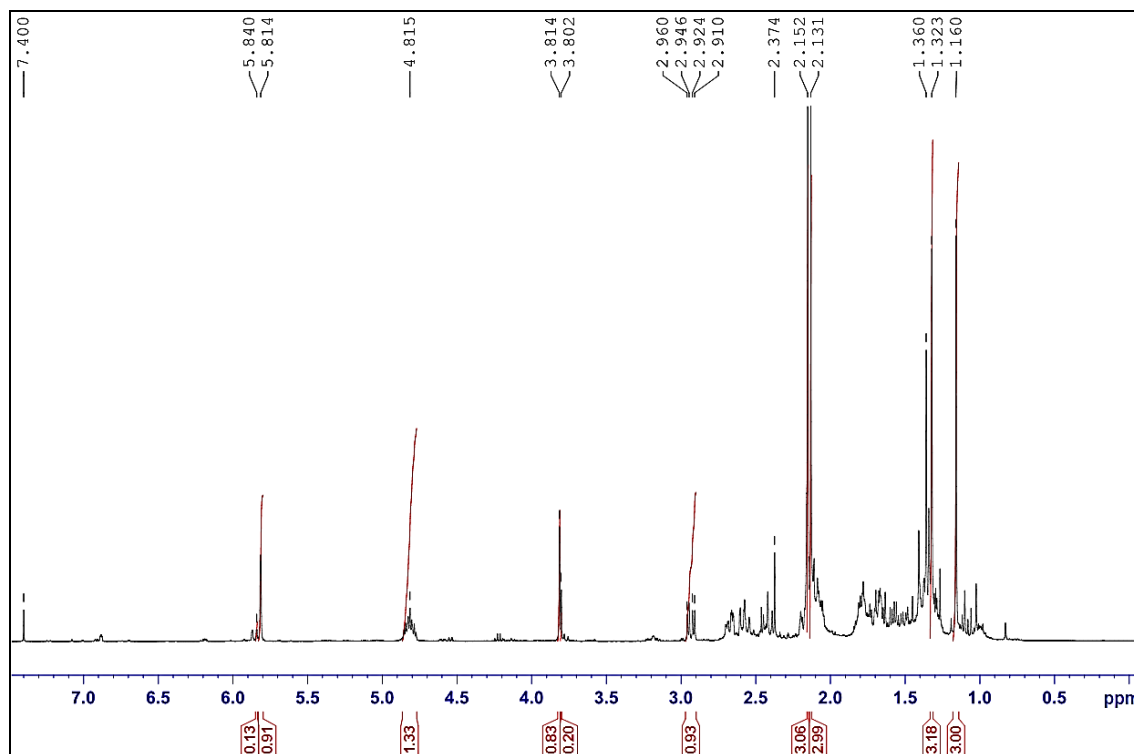


Figura 11 - Espectro RMN de próton do composto isolado.

Os singletos, integrando cerca de três prótons, a 1,16, 1,32, 2,13 e 2,15ppm foram atribuídos aos prótons metílicos nas posições 18, 19, 21 e 23, sendo que o espectro 2D permitirá elucidar sobre a atribuição efetiva de cada grupo metilo. O espectro mostra ainda um singletto, integrando um próton, a 5,81ppm, um multipletto integrando cerca de um próton, a 4,82ppm e um tripleto integrando cerca de um próton a 3,81ppm. Ambos os sinais necessitam posterior análise conjunta com o espectro de carbono para correta atribuição à estrutura da molécula.

Para análise dos carbonos presentes na molécula foram realizados os espectros ^{13}C e ^{13}C -DEPT 135, representados nas figuras 12 e 13 respectivamente.

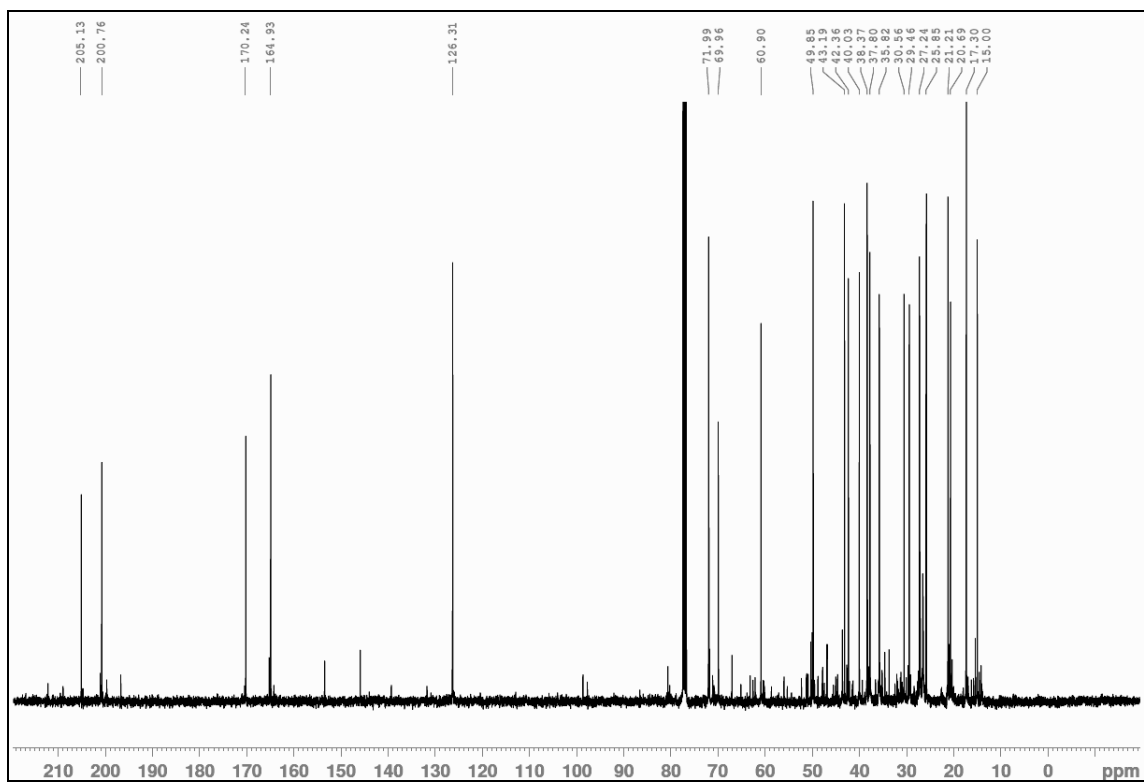


Figura 12 - Espectro RMN ^{13}C do composto isolado.

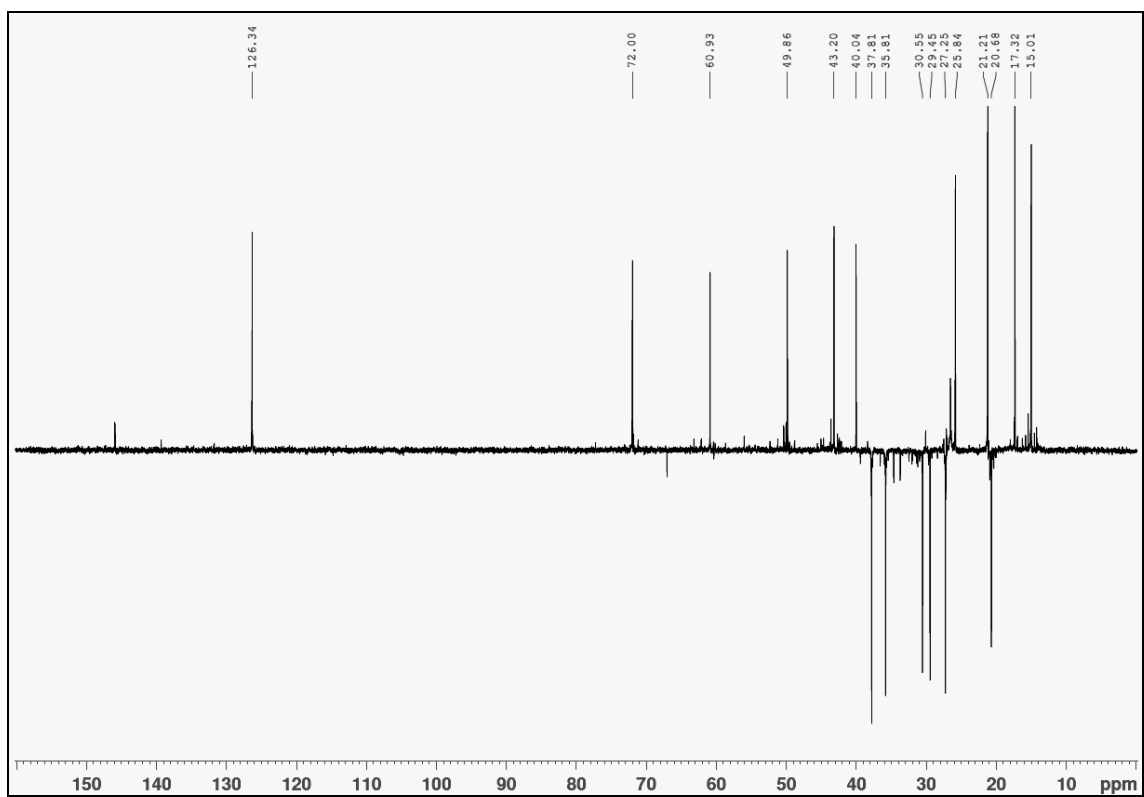


Figura 13 - Espectro RMN ^{13}C -DEPT do composto isolado.

Por análise dos espectros de carbono pode rapidamente concluir-se que a molécula apresenta, à partida, 23 carbonos sendo sete deles quaternários. Por análise do espectro ^{13}C -DEPT constata-se, também, que o composto isolado possui seis grupos CH_2 , possivelmente associados ao bloco metilénico da estrutura esteroide, designadamente a 37,8, 35,8, 30,6, 29,5, 27,2 e 20,7ppm.

Por forma a atribuir os sinais correspondentes aos carbonos do composto, foi consultada bibliografia contendo caracterização de compostos com estruturas e ligações muito semelhantes às desejadas e/ou suspeitas, dadas as condições reacionais a que foi sujeito o substrato.

Assim, para os carbonos quaternários, suspeita-se que o sinal a 170,2ppm esteja associado ao carbono do éster em C20, um sinal muito idêntico ao verificado para este carbono no acetato de pregnenolona [29], pois devido à sua estrutura, este carbono não deverá ter sofrido reação. Pelo mesmo raciocínio, e mediante análise conjunta do espectro de 16-desidropregnenolona e acetato de pregnenolona, suspeita-se que o sinal a 42,3ppm seja devido ao carbono 13 e o sinal a 38,4ppm ao carbono 10 [29]. A ligação dupla no carbono 5 do substrato existe quer para o acetato de pregnenolona como para o 16-desidropregnenolona, encontrando-se o seu sinal, em ambos, a cerca de 140 ppm [29]. Contudo, no espectro de carbono não se verifica nenhum desvio químico semelhante, pelo que se suspeitou que tivesse ocorrido reação, nomeadamente a formação do derivado 7-oxoesteróide esperado, pelo que se procurou informação sobre os desvios químicos típicos deste tipo de ligação. Na verdade, os desvios químicos registados, não só do carbono 5 como do 6 e 7, correspondem a desvios químicos característicos desta estrutura [30], respetivamente 164,9ppm, 126,3ppm e 200,8ppm, suspeitando-se da formação do grupo carbonilo.

Desta forma, apenas falta atribuir dois desvios químicos associados a carbonos quaternários, designadamente a 205,2ppm e 69,9ppm. Dado que, devido à sua estrutura e condições reacionais a que foi sujeito, o grupo carbonilo no carbono 20 não deverá ter reagido, o desvio químico do mesmo deverá apresentar valores relativamente elevados, como o 205,1ppm. Desta forma, o restante valor, 69,9ppm, não se consegue atribuir inicialmente a nenhum carbono.

Importante também referir que o carbono quaternário do substrato, C17, deveria apresentar um desvio a cerca de 155ppm, observado no espectro do 16-desidropregnenolona, caso não tenha ocorrido reação [29]. Desta forma, coloca-se a hipótese de ter ocorrido alteração neste ponto da molécula, envolvendo nomeadamente desaparecimento da ligação dupla, que apresenta tipicamente desvios químicos muito elevados.

Olhando para a estrutura do substrato, e mediante as características oxidativas a que foi sujeito, suspeita-se que algumas posições do produto não tenham sofrido grandes alterações, mantendo-se os valores aproximadamente idênticos. Nomeadamente o carbono 3, cujo sinal é

influenciado pelo grupo acetato, cujo desvio químico se suspeita ser 72,0ppm, valor muito semelhante ao registado na caracterização do acetato de pregnenolona [29].

Associados a desvios químicos mais baixos, suspeita-se que os grupos metílicos correspondam aos desvios químicos a 25,8ppm, 21,2ppm, 17,3ppm e 15,0ppm pois apresentam sinal positivo no ^{13}C -DEPT.

Por forma a elucidar mais corretamente sobre a estrutura do composto, e para esclarecer as ligações entre carbono e hidrogénio, foi efetuado um espectro 2D HSQC ^{13}C , ^1H , apresentado na figura 14, onde se identificam as correlações diretas entre estes dois átomos, encontrando-se resumidas na tabela 7.

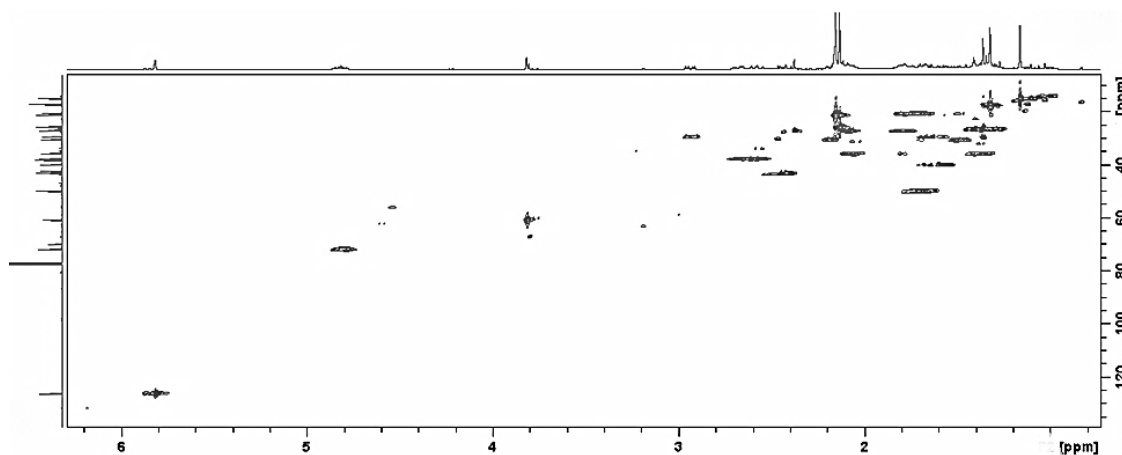


Figura 15 - Espectro RMN HSQC ^{13}C , ^1H do composto isolado.

Do espectro HSQC verificou-se que o desvio químico proposto para o carbono 6 (126,3ppm) se encontra associado a um singlete a 5,81ppm, associação que faz sentido caso esteja efetivamente um grupo carbonilo ligado ao carbono 7, pois a eletronegatividade associada ao oxigénio, a juntar à ligação dupla, altera o desvio químico do hidrogénio associado para campo baixo. Acresce a este facto a informação cedida pela caracterização do acetato de pregnenolona e 16-desidropregnenolona, que atribuem ao carbono 6 um valor de cerca de 120ppm [29], podendo o aumento ser provocado pelo efeito do grupo carbonilo hipoteticamente formado.

O protão associado ao desvio químico de 4,82ppm encontra-se associado ao carbono cujo desvio químico se encontra a 72,0ppm, anteriormente associado ao carbono 3. Por análise da estrutura depende-se, devido aos hidrogénios vizinhos e à eletronegatividade associada à ligação com o oxigénio que estes desvios estejam efetivamente associados ao carbono 3.

Tabela 7 - Principais Correlações retiradas do espectro HSQC ^{13}C , ^1H do composto isolado.

Desvio químico (ppm)	^1H RMN																			
	5,81	4,82	3,81	2,95	2,61	2,39	2,18	2,16	2,13	2,10	2,09	1,80	1,70	1,68	1,56	1,49	1,37	1,32	1,16	
^{13}C RMN	205,1																			
	200,8																			
	170,2																			
	164,9																			
	126,3	○																		
	72,0		○																	
	69,9																			
	60,9			○																
	49,9														○					
	43,2						○													
	42,3																			
	40,1															○				
	38,4																			
	37,8					○														
	35,8											○						○		
	30,6							○									○			
	29,5				○															
	27,2										○		○							
	25,8									○										
	21,2								○											
20,7													○							
17,3																		○		
15,0																			○	

Pelo espectro HSQC podemos, também, associar os carbonos relacionados com os grupos metilo. Desta forma podemos relacionar o desvio químico a 2,13ppm do espectro de protão com o desvio químico a 25,8ppm do espectro de carbono e o desvio químico a 2,16ppm do espectro de protão com o desvio químico de 21,2ppm do espectro de carbono, o que confirma a associação destes valores aos grupos metilo, como referido anteriormente.

Pelos dados da caracterização do acetato de pregnenolona, o grupo metilo na posição 21 deverá estar associado aos sinais 25,8ppm e 2,16ppm, enquanto o grupo metilo na posição 23 deverá estar associado aos sinais 21,2ppm e 2,13ppm [29]. Os restantes grupos metilo, posição 18 e 19, encontram-se a campos mais altos, nomeadamente a valores de 1,32ppm e 17,3ppm e 1,16ppm e 15,0ppm, associados, pelo mesmo raciocínio dos anteriores, aos grupos metilo no carbono 19 e 18 respetivamente [29].

Por observação da tabela 7 e da figura 14 verificamos que os carbonos cujos desvios se encontram entre 49,9ppm e 20,7ppm, com exceção dos quaternários e dos anteriormente associados aos grupos metilo, se encontram relacionados com a restante estrutura esteroide. Desta forma, e dado o sinal negativo no espectro ^{13}C -DEPT e a estrutura esperada, os carbonos 1, 2, 4, 11, e 12 associam-se aos desvios 37,8ppm, 35,8ppm, 30,6ppm, 29,5ppm, 27,2ppm e 20,7ppm. Visto que existem seis sinais para grupos CH_2 significa que existe outro carbono nestas condições além destes. Dada a estrutura molecular, e a não existência de um quarto grupo carbonilo, deduz-se que o sexto desvio seja devido ao grupo CH_2 na posição 15. De referir ainda os grupos CH, a 49,9ppm, 43,2ppm e 40,2ppm, são associados aos carbonos 8,9 e 14.

Desta forma, falta apenas atribuir os sinais aos carbonos 16 e 17. Dadas as características do processo oxidativo e do catalisador, colocou-se a suspeita sobre um processo de epoxidação, devido à associação competitiva que existe entre este e a oxidação alílica, estando mesmo reportado que podem ocorrer em simultâneo [9]. De facto, consultando caracterizações prévias para epóxidos em estruturas esteroides, verificamos que os desvios químicos se encontram em valores semelhantes aos verificados no espectro de carbono e hidrogénio, 69,9ppm e 60,9ppm relacionado com 3,81ppm. Desta forma, equacionamos a formação de um epóxido, aquando da oxidação, nos carbonos 16 e 17, encontrando-se o desvio químico do carbono 17, quaternário, a 69,9ppm e os desvios químicos do carbono 16 a 60,9ppm ligado ao hidrogénio com desvio químico a 3,8ppm [31, 32].

Para completar o estudo, relacionando os átomos separados por mais que uma ligação química, foi realizado um espectro HMBC, representado na figura 15, e determinadas as principais correlações, resumidas na tabela 8. Este espectro permite-nos confirmar alguns desvios químicos previamente atribuídos, bem como atribuir novos sinais, pouco esclarecidos nos espectros anteriores.

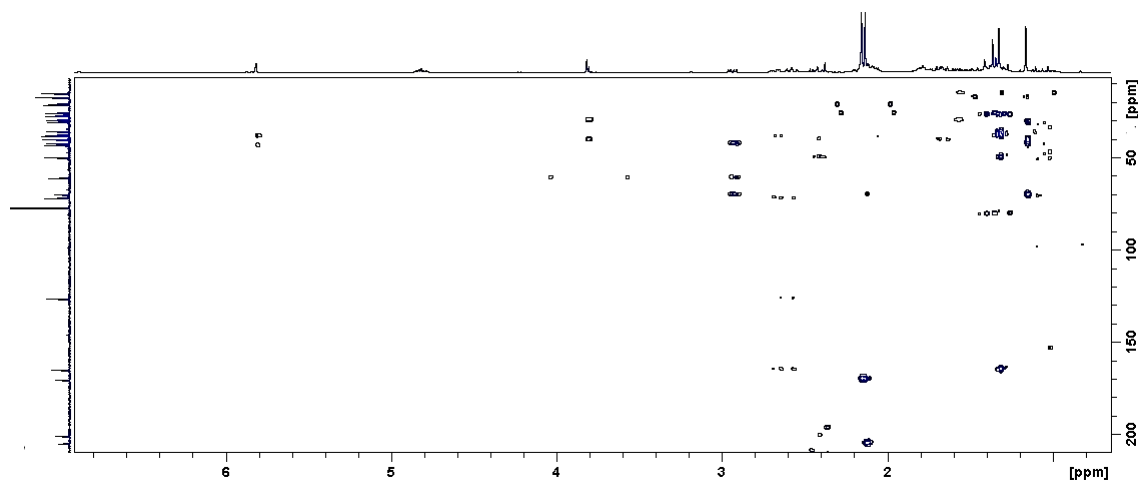


Figura 15 - Espectro HMBC ^1H , ^{13}C para o composto isolado.

Tabela 8 - Principais Correlações retiradas do espectro HMBC ^1H , ^{13}C para o composto isolado.

Desvio químico (ppm)	^1H RMN							
	5,81	4,82	3,81	2,95	2,16	2,13	1,32	1,16
^{13}C RMN	27,2	○						
	29,5		○					○
	30,6							○
	37,8	○					○	
	40,1			○				○
	42,3				○			○
	43,2	○						
	49,9						○	
	60,9				○			
	69,9				○		○	○
	164,9						○	
	170,2		○			○		
205,1						○		

Como se pode observar pela figura 16 e pela tabela 8, devido à relação de proximidade entre o próton cujo desvio se encontra a 5,81ppm, previamente associado ao carbono 6, relacionou-se o desvio a 37,8ppm (correspondente a um CH_2) ao carbono 4 e o desvio a 43,2ppm (cujo sinal é positivo no espectro ^{13}C -DEPT) ao carbono 8. Seguindo o mesmo raciocínio associou-se o desvio químico a 27,2ppm ao carbono 2 e confirmou-se que o próton com desvio a 4,81ppm estará ligado ao carbono 3, pois mostrou relação com o carbono 22. Seguindo esta linha de pensamento foram associados os desvios químicos a 29,5ppm, 30,6ppm, 40,1ppm e 49,9ppm aos carbonos 15, 12, 14 e 9, respetivamente.

Os prótons metílicos no carbono 23 (2,16ppm) confirmam a esperada correlação com o carbono 22 (170,2ppm) e, os prótons metílicos no carbono 21 mostram a esperada correlação aos carbonos 17 (69,9ppm) e 20 (205,1ppm).

Em relação aos prótons metílicos nas posições 18 e 19, foi confirmada a atribuição do desvio químico do próton a 1,32ppm ao grupo metilo no carbono 19, pois encontra-se relacionado com o desvio associado ao carbono 5 (164,9ppm) e, confirmou-se a esperada correlação dos prótons metílicos na posição 18 aos carbonos 13 (42,3ppm) e 17 (69,9ppm).

Os valores propostos para os desvios químicos de carbono foram novamente cruzados com os dados da tabela 7, por forma a relacionar o próton ligado ao átomo de carbono em questão. Desta forma, e pela análise global dos espectros de RMN, foi construída a tabela 9, onde se encontram as atribuições propostas para o composto isolado, que foi possível efetuar com alguma segurança, no que refere aos átomos de carbono e hidrogénio.

Tabela 9 - Desvios químicos propostos para os sinais de ^{13}C - e ^1H -RMN do composto isolado.

Desvio químico (ppm)	^{13}C	^1H
1	37,8	2,61
2	27,2	2,10; 1,80
3	72,0	4,82
4	35,8	2,09; 1,37
5	164,9	-----
6	126,3	5,81
7	200,8	-----
8	43,2	2,39
9	49,9	1,68
10	38,4	-----
11	20,7	1,70
12	30,6	2,18; 1,49
13	42,3	-----
14	40,1	1,56
15	29,5	2,95
16	60,9	3,81
17	69,9	-----
18	15,0	1,16
19	17,3	1,32
20	205,1	-----
21	25,8	2,13
22	170,2	-----
23	21,2	2,16

Por forma a elucidar sobre a disposição no plano da molécula foi, ainda, feito um espectro RMN NOESY, figura 16, de onde se verificou que o protão no carbono 6 se encontra no mesmo plano que os protões metílicos nos carbonos 18 e 19, ou seja, no plano β . Desta forma, conclui-se que o epóxido, nos carbonos 16 e 17, se encontra maioritariamente no plano α . Do mesmo espectro observa-se que o protão ligado ao carbono 3 não se encontra no mesmo plano que os anteriormente referidos, pelo que se conclui pertencer ao plano α e, conseqüentemente, o grupo acetato encontrar-se-á no plano β . Há, contudo, a destacar no espectro de protão unidimensional (Figura 11) que possivelmente também estará presente o isómero 16 β ,17 β -epóxido, pois surge um sinal similar ao atribuído ao epóxido α , muito próximo deste e com baixa intensidade.

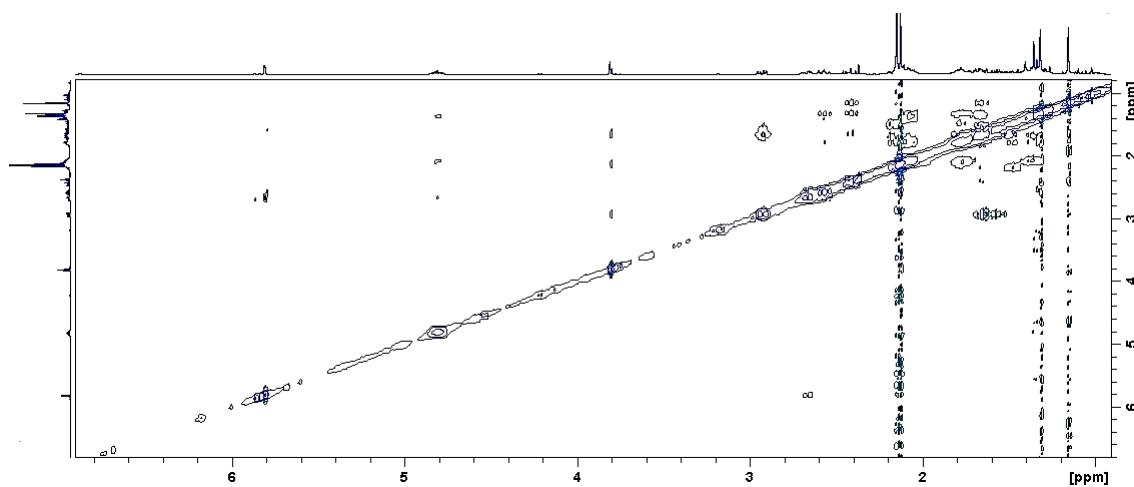


Figura 16 - Espectro NOESY para o composto isolado.

Desta forma, a estrutura proposta para o composto isolado encontra-se na figura 17.

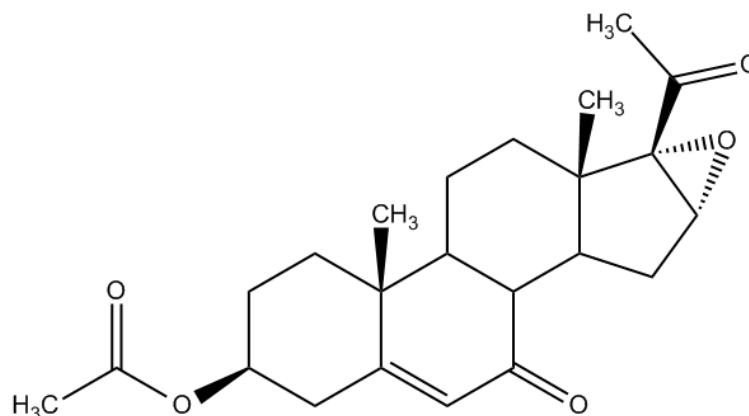


Figura 17 - Estrutura proposta para o composto isolado.

Por último, foi efetuado um espectro de massas, GC-MS-triplo quadrupólo, onde se verificou que o pico do ião molecular é aproximadamente 386,1, valor concordante com a estrutura proposta, cujo peso molecular é de, aproximadamente, 386,5g/mol.

Uma vez conhecida a estrutura do composto, tornou-se possível calcular o rendimento final da reação de oxidação alílica por $\text{BiCl}_3/\text{TBHP}$, que foi 26%.

3.4.3. Proposta mecanística

Como referido anteriormente, o processo mais provável para ocorrer a oxidação alílica é a formação de radicais. Normalmente, nas condições reacionais a que se submeteu o substrato, a captação de hidrogénio alílico é a reação predominante, ocorrendo então a formação de um grupo carbonilo alílico. No entanto, embora pouco frequente, pode ocorrer a formação de espécies nucleofílicas *in situ* que, por ataque à ligação dupla, levam à consequente epoxidação.

Assim, de acordo com a literatura por nós consultada, tudo indica que foi descoberto, não só um composto novo, mas também uma reatividade, de certo modo inesperada, nestas condições oxidativas. Esta informação indica também que o mecanismo que habitualmente é associado a este tipo de oxidações alílicas (radicalar) não será único, podendo também formar-se espécies nucleofílicas *in situ*, o que é inesperado dado termos na reação um conhecido ácido de Lewis (BiCl_3).

3.5. Conclusão

A química farmacêutica e terapêutica procura constantemente descobrir novas moléculas e novos processos químicos, mais rentáveis e ambientalmente aceitáveis. No presente trabalho foram aplicadas várias estratégias de oxidação alílica, para sintetizar o derivado 7,15-dioxoesteróide do 16-DPA, pois estudos prévios relacionaram esta característica estrutural com citotoxicidade em células cancerígenas.

De entre os métodos estudados, destaca-se a oxidação alílica com TBHP catalisada por BiCl_3 , pois demonstrou maior seletividade que as restantes, e foi isolado e caracterizado um produto desta reação. As restantes estratégias de síntese aplicadas não se mostraram seletivas, tendo-se observado elevada degradação oxidativa, e não tendo sido possível isolar produtos puros e em quantidades adequadas.

A estrutura do composto resultante da reação com TBHP/ BiCl_3 foi analisada com recurso a várias técnicas de espectroscopia, nomeadamente IV, RMN e MS de onde se concluiu que houve formação de um grupo carbonilo na posição 7, e de um epóxido na posição 16 e 17 do núcleo esteroide. Assim, foi sintetizado e caracterizado um novo composto, o acetato de $16\alpha,17\alpha$ -epoxi-7,20-dioxopregn-5-en-3 β -ilo.

3.6. Bibliografia

1. Lemke, T.L., Williams, D.A., Roche, D.F., Zito, S.W., *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 6th Edition, 2008. Walters Kluwer.
2. Salvador, J.A.R., Silvestre S.M., and Moreira V.M., *Catalytic oxidative processes in steroid chemistry: Allylic oxidation, beta-selective epoxidation, alcohol oxidation and remote functionalization reactions*. *Current Organic Chemistry*, 2006. **10**(17): p. 2227-2257.
3. Chowdhury, P., Borah, J.M., Bordoloi, M., Goswami, P.K., Goswami, A., Barua, N.C., and Rao, P.G., *A Simple Efficient Process for the Synthesis of 16-Dehydropregnenolone Acetate (16-DPA)-A Key Steroid Drug Intermediate from Diosgenin*. *Journal of Chemical Engineering & Process Technology*, 2011. doi:10.4172/2157-7048.1000117
4. Salvador, J.A.R., Silvestre S.M., and Moreira V.M., *Recent Developments in Oxidative Processes in Steroid Chemistry*. *Current Organic Chemistry*, 2012. **16**: p.1243-1276.
5. Goswami, A., Kotoky, R., Rastogi, R.C., and Ghosh, A.C., *A one-pot efficient process for 16-dehydropregnenolone acetate*. *Organic Process Research & Development*, 2003. **7**(3): p. 306-308.
6. Zhang, Y., Liu, Y., Cheng, X., Wang, X., and Zhang, B., *An environmentally friendly process for the preparation of 16-dehydropregnenolone acetate*. *Chinese Journal of Chemistry*, 2005. **23**(6): p. 753-756.
7. Micovic, I.V., Ivanovic M.D., and Piatak D.M., *Simplified Preparation of 16-Dehydropregnenolone Acetate*. *Synthesis-Stuttgart*, 1990. p. 591-592.
8. Arsenou, E.S., Fouteris, M.A., Koutsourea A.L. and Nikalaropoulos S.S., *7-keto-delta(5)-steroids: key-molecules owning particular biological and chemical interest*. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2003. **3**(6): p. 557-67.
9. Murphy, E.F., Mallat T., and Baiker A., *Allylic oxofunctionalization of cyclic olefins with homogeneous and heterogeneous catalysts*. *Catalysis Today*, 2000. **57**(1-2): p. 115-126.
10. Choi, H. and Doyle M.P., *Optimal TBHP allylic oxidation of Delta5-steroids catalyzed by dirhodium caprolactamate*. *Organic Letters*, 2007. **9**(26): p. 5349-52.
11. Silvestre, S.M. and Salvador J.A.R., *Allylic and benzylic oxidation reactions with sodium chlorite*. *Tetrahedron*, 2007. **63**(11): p. 2439-2445.

12. Chorvat, R.J. and Desai B.N., *Facile Synthesis of 3 β -Hydroxy-5 α -cholest-8(14)-en-15-one 3 Acetate*. Journal of Organic Chemistry, 1979. **44**(22): p. 3974-3976.
13. Schroeffer, G.J., Parish, E.J., Chen, H.W., and Kandutsch, A.A., *Inhibition of sterol biosynthesis in L cells and mouse liver cells by 15-oxygenated sterols*. Journal of Biological Chemistry, 1977. **252**(24): p. 8975-80.
14. Stavely, H.E. and Bollenback, G.N., *Steroids with Double Bonds between Quaternary Carbon Atoms I. The oxidation of alpha-ergostenyl acetate*. Journal of the American Chemical Society, 1943. **65**: p. 1285-1289.
15. Taylor, E.J. and Djerassi, C., *Synthesis of Cholest-5-ene-3 β ,11 α ,15 β -triol-7-one. A Model for the Steroid Nucleus of Oogoniol, a Sex Hormone of de Water Mold Achlya*. Journal of Organic Chemistry, 1977. **42**(22): p. 3571-3579.
16. Ebel, R., *Terpenes from Marine-Derived Fungi*. Marine Drugs, 2010. **8**(8): p. 2340-2368.
17. Wang, F., Fang, Y., Zhang, M. Lin, A., Zhu, A. Gu, Q., and Zhu, W., *Six new ergosterols from the marine-derived fungus Rhizopus sp.* Steroids, 2008. **73**(1): p. 19-26.
18. Piatak, D.M. and Wicha, J., *Various Approaches to the Construction of Aliphatic Side Chains of Steroids and Related Compounds*. Chemical Reviews, 1978. **78**(3): p. 199-241.
19. Kolek, T., *Biotransformation XLVII: transformations of 5-ene steroids in Fusarium culmorum culture*. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 1999. **71**(1-2): p. 83-90.
20. Peart, P.C., McCook, K.P., Russel, F.A., Reynolds, W.F., and Reese, P.B., *Hydroxylation of steroids by Fusarium oxysporum, Exophiala jeanselmei and Ceratocystis paradoxa*. Steroids, 2011. **76**(12): p. 1317-30.
21. Yu, W.S. and Z.D. Jin, *Total synthesis of the anticancer natural product OSW-1*. Journal of the American Chemical Society, 2002. **124**(23): p. 6576-6583.
22. Salvador, J.A.R. and Silvestre, S.M., *Bismuth-catalyzed allylic oxidation using t-butyl hydroperoxide*. Tetrahedron Letters, 2005. **46**(15): p. 2581-2584.
23. Yu, J.Q. and Corey, E.J., *A mild, catalytic, and highly selective method for the oxidation of α,β -enones to 1,4-enediones*. Journal of the American Chemical Society, 2003. **125**(11): p. 3232-3233.

24. Geng, X.L., Wang, Z., Li, X.Q., and Zhang, C., *A simple method for epoxidation of olefins using sodium chlorite as an oxidant without a catalyst*. Journal of Organic Chemistry, 2005. **70**(23): p. 9610-9613.
25. Krapcho, A.P., *Uses of sodium chlorite and sodium bromate in organic synthesis. A review*. Organic Preparations and Procedures International, 2006. **38**(2): p. 177-216.
26. Huang, Q.L., Pennington, J.D., Williams, H.J., and Scott, A.I., *Models for taxol biosynthesis: SeO₂ oxidation of taxadiene*. Synthetic Communications, 2006. **36**(18): p. 2577-2585.
27. Postel, M. and Dunach, E., *Bismuth derivatives for the oxidation of organic compounds*. Coordination Chemistry Reviews, 1996. **155**: p. 127-144.
28. Marwah, P., Marwah, A., and Lardy, H.A., *An economical and green approach for the oxidation of olefins to enones*. Green Chemistry, 2004. **6**(11): p. 570-577.
29. Szendi, Z., Forgo, P., and Sweet, F., *Complete H-1 and C-13 Nmr-Spectra of Pregnenolone*. Steroids, 1995. **60**(6): p. 442-446.
30. Pouzar, V., Cerny, I., Hill, M., Bicikova, M., and Hampl, R., *Derivatives of 16 alpha-hydroxy-dehydroepiandrosterone with an additional 7-oxo or 7-hydroxy substituent: Synthesis and gas chromatography/mass spectrometry analysis*. Steroids, 2005. **70**(11): p. 739-749.
31. Bogdanov, V.S., Turuta, A. M., Kamernitskii, A. V., Korsunov, V.A., Chuvylkin, N.D., and Isakov, V.V., *¹³C NMR spectra of 20-ketosteroids with 16a-17a three-membered ring*. Bulletin of the Academy of Sciences of the URSS, 1988. **10**: p. 2029-2033.
32. Litvinovskaya, R.P., Drach, S.V., and Khripach, V.A., *Synthesis and Transformations of 20-Isoxazolylsteroids with Modified D Ring: I. Synthesis of 16a,17a-Epoxyderivatives*. Russian Journal of Organic Chemistry, 2000. **37**(6): p. 787-792.

Anexos

Anexo 1 - Formulário de Justificação Clínica de AUE

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO <i>IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES</i>			
<p>Exm.º Senhor Presidente do Conselho de Administração do INFARMED</p> <p>Pretende esta entidade licenciada para a aquisição directa de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, solicitar AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL para o medicamento abaixo indicado, ao abrigo do despacho:</p>			
Deliberação n.º 105/CA/2007			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>		b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>	
<p>Por se tratar de um medicamento que não possui AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM) em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de, solicito a V. Ex.ª. se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:</p>			
Requerente:			
Morada:			
Código postal:	Tel S.F.:	Fax S.F.:	
V/ Nº de Pedido:	V/data:		
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):			
Forma farmacêutica:			
Dosagem:	Pertence ao F.H.N.M.: SIM <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Quantidade:	Apresentação:		
Preço por unidade (c./IVA):	Estimativa/Despesa (c./IVA):		
Titular da A.I.M.:	País da A.I.M.:		
Fabricante:	País/fabricao:		
Libertador de lote*:	País/lib. de lote*:		
Distribuidor do país de procedência:	País/Procedência:		
Distribuidor em Portugal*:	Alfândega*:		
<p>Derivado do Plasma <input type="checkbox"/> Alergeno <input type="checkbox"/> Vacina <input type="checkbox"/> Radiofármaco <input type="checkbox"/></p>			
<p><input type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 10.º DA DELIBERAÇÃO N.º 105/CA/2007.</p> <p>Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano ____.*</p>			
<p><input type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em __/__/__</p> <p>Justificação _____ _____ _____</p>			
Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

* Se aplicável

Figura 18 - Formulário de justificação clínica de AUE.

Anexo 2 - Requerimento ao INFARMED para introdução de AUE

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL Alínea a) artigo 92.º <i>JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</i>			
Estabelecimento de saúde:			
Serviço proponente:			
Deliberação n.º 105/CA/2007			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido	<input type="checkbox"/>	b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico	<input type="checkbox"/>
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):	Pertence ao F.H.N.M.:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Dosagem:	Apresentação:		
Quantidade:			
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:			
Estratégia terapêutica para a situação em causa:			
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:			
Fundamentação científica da utilização do medicamento:			
A PREENCHER APENAS NO CASO DE SE TRATAR DE UM PEDIDO AO ABRIGO DA ALÍNEA B) SUPRACITADA			
Está a decorrer, na instituição, algum ensaio clínico envolvendo este medicamento?	SIM *	<input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
* Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico:			
Provas experimentais preliminares de eficácia e segurança que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa:			
Número de doentes a tratar:			
Dose diária por doente:			
Duração prevista para o tratamento:			
Quantidade total de medicamento a utilizar:			
Identificação dos Doentes:			
Assinatura do Director de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

Figura 19 - Requerimento ao INFARMED para introdução de medicamentos AUE.

Anexo 3 - Legislação contemplada para a distribuição a doentes em ambulatório, mediante patologia específica

Tabela 10 - Legislação contemplada a doentes em ambulatório, mediante patologia específica

Patologia	Legislação
Artrite Reumatoide Espondilite anquilosante Artrite psoriática Artrite idiopática juvenil poliarticular Psoríase em placas	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01 e Declaração de Rectificação n.º 286/2011, de 31/01
Fibrose quística	Desp. 24/89, de 2/2; Portaria n.º 1474/2004, de 21/12
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais*	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Rectificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
Doentes insuficientes renais crónicos	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Indivíduos afetados pelo VIH	Desp. 14/91, de 3/7; Desp. 8/93, de 26/2; Desp. 6/94, de 6/6; Desp. 1/96, de 4/1; Desp. 280/96, de 6/9, alterado pelo Desp. 6 778/97, de 7/8 e Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004
Deficiência da hormona de crescimento na criança Síndrome de Turner Perturbações do crescimento Síndrome de Prader-Willi Terapêutica de substituição em adultos	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
Esclerose lateral amiotrófica	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03
Síndrome de Lennox-Gastaut	Desp. 13 622/99, de 26/5

Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
Doentes com hepatite C	Portaria n.º 1522/2003, de 13/11; Portaria n.º 274/2004, de 02/02
Esclerose múltipla	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04 e Despacho n.º 12456/2010, de 22/07
Doentes acromegálicos	Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação n.º 652/2005, de 06/04
Doença de Crohn ativa grave ou com formação de fístulas	Desp. n.º 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho n.º 30994/2008, de 21/11.

Anexo 7 - Constituição e Competências da CFT

Citando o artigo 23º do DR nº 3/88: “A comissão de farmácia e terapêutica é constituída, no máximo, por seis membros, conforme o determinado no regulamento interno do hospital, sendo metade deles médicos e metade farmacêuticos” e “é presidida pelo diretor clínico do hospital ou por um dos seus adjuntos, os restantes médicos são designados pela comissão médica e os farmacêuticos pelo pessoal técnico superior dos serviços farmacêuticos do quadro do hospital.”. Segundo o artigo 24º do mesmo documento, “Compete à comissão de farmácia e terapêutica:

- a) *Atuar como um órgão consultivo e de ligação entre os serviços de ação médica e os farmacêuticos;*
- b) *Elaborar as adendas privativas de aditamento ou de exclusão ao formulário e ao manual de farmácia;*
- c) *Velar pelo cumprimento do formulário e suas adendas;*
- d) *Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitada pelo seu presidente, e sem quebra das normas de deontologia;*
- e) *Apreciar com cada serviço os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidos;*
- f) *Elaborar a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica;*
- g) *Pronunciar-se sobre a aquisição de medicamentos que não constem do formulário, ou sobre a introdução de novos produtos.*
- h) *Propor o que tiver por conveniente, dentro das matérias da sua competência e das solicitações que receber.”.*

Anexo 8 - Constituição e Competências da CES

Citando o artigo 2º do DL n.º 97/95, “As CES têm uma composição multidisciplinar e são constituídas por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas.”. Segundo o artigo 6º do mesmo DL, “Compete às CES:

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

2 - No exercício das suas competências, as CES deverão ponderar, em particular, o estabelecido na lei, nos códigos deontológicos e nas declarações e diretrizes internacionais existentes sobre as matérias a apreciar.”.

Anexo 9 - Constituição e Competências da CCI

Segundo a circular normativa “A CCI deve integrar na sua composição: um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico e um consultivo e um núcleo de membros dinamizadores ou elos de ligação. Os profissionais a integrar estes núcleos são nomeados pelo Órgão de Gestão da unidade de saúde, de entre aqueles que manifestem competências, sensibilidade e interesse por esta temática.” e, “Compete aos Órgãos de Gestão, através da CCI, cumprir as estratégias consignadas no Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção (PNCI), designadamente:

- *Elaborar o Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção e implementar um sistema de avaliação das ações empreendidas;*
- *Implementar políticas e procedimentos de prevenção e controlo da infeção, e monitorizá-las através de auditorias periódicas. Proceder à revisão trienal das normas e sempre que surjam níveis de evidencia que o justifiquem;*
- *Conduzir a vigilância epidemiológica (VE) de acordo com os programas preconizados pelo PNCI e as necessidades das unidades de saúde;*
- *Investigar, controlar e notificar surtos de infeção, visando a sua efetiva prevenção;*
- *Monitorizar os riscos de infeção associados a novas tecnologias, dispositivos, produtos e procedimentos;*
- *Colaborar com o serviço de aprovisionamento na definição de características de material e equipamento clínico e não clínico com implicações no controlo e prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;*
- *Proceder, em articulação com os serviços de Higiene, Segurança e Saúde no Trabalho e de Gestão de Risco, à avaliação do risco biológico em cada serviço e desenvolver recomendações específicas, quando indicado;*
- *Participar no planeamento e acompanhamento da execução de obras a fim de garantir a adequação à prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;*
- *Participar no desenvolvimento e monitorização de programas de formação, campanhas e outras ações e estratégias de sensibilização;*
- *Participar e apoiar os programas de investigação relacionados com as Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde, a nível nacional e internacional.”.*