



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A oxidação de álcoois esteroides na preparação de compostos bioativos e seus intermediários sintéticos

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

Filipa João Fernandes Ramilo Gomes

Relatório de Estágio para a obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre

Covilhã, outubro de 2013

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Samuel Silvestre, pelo exemplo que tem sido para mim, em termos profissionais e pessoais, assim como por todo o tempo que investiu na minha formação e pela confiança demonstrada,

À minha família por serem um suporte para mim e por terem possibilitado a minha formação,

À Teresa pelo apoio que me tem dado,

Aos meus colegas de laboratório, pela disponibilidade e amizade que demonstraram durante o período de investigação, em particular à Professora Carla Cruz pelo apoio dado em experiências de RMN,

Ao Dr. Jacinto Campos, meu orientador no estágio em Farmácia Comunitária, pelo exemplo ético que foi, e a toda a equipa da Farmácia da Alameda pela simpatia demonstrada,

À Dra. Cláudia Neto, orientadora do estágio, pelos conhecimentos transmitidos no âmbito da Farmácia Hospitalar, assim como a toda a sua equipa,

Ao João, pela ajuda que me tem dado.

Resumo

O conceito de Química Verde pode ser definido como “o desenho de produtos químicos e processos que reduzem ou eliminam a utilização ou geração de produtos perigosos”. A utilização de processos catalíticos, de solventes alternativos, tal como água, e de fontes de energia alternativas tem sido a principal estratégia da Química Verde. O desenvolvimento de novos e “mais verdes” processos químicos, para a preparação de princípios ativos, tornam-se um grande desafio, devido à natureza química dos medicamentos a às suas complexas sínteses sendo por vezes muito difícil aplicar os princípios da Química Verde à indústria farmacêutica. Incluído no campo dos esteroides, a oxidação de álcoois a cetonas é uma reação relevante na síntese de medicamentos. Assim, o objetivo deste trabalho, desenvolvido no Centro de Investigação de Ciências da Saúde, na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, é o desenvolvimento de novos processos sustentáveis para uma eficiente oxidação de álcoois esteroides a cetonas, com o objetivo de preparar moléculas bioativas, com grande interesse para a indústria farmacêutica. Assim, tendo por base um procedimento conhecido para oxidações alílicas, foi desenvolvida uma combinação entre o oxidante NaClO_2 e o catalisador NHPI. Estas reações ocorreram em solventes aquosos sob temperaturas moderadas, com vista à oxidação de grupos hidroxilos de esteroides. Na verdade, este procedimento “verde” e económico revelou-se um eficiente método para a oxidação de álcoois esteroides androstanos saturados e alílicos nas correspondentes cetonas. Este processo foi também aplicado na oxidação de outros compostos esteroides e não-esteroides. Além disso, foram também desenvolvidos estudos mecânicos, tendo-se concluído que esta reação ocorre através da formação de radicais livres na mistura reacional. Devido a estas interessantes vantagens, consideramos que este novo processo pode ter potencial para ser aplicado em síntese orgânica, incluindo na preparação de medicamentos.

Este relatório também descreve o estágio em Farmácia Comunitária, na *Farmácia da Alameda*, entre fevereiro e maio de 2013, onde pude conhecer todo o papel do farmacêutico, desde o armazenamento ao aconselhamento farmacêutico.

O último capítulo descreve a experiência em Farmácia Hospitalar, entre maio e junho de 2013, nos serviços farmacêuticos no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE. Neste capítulo são descritos os diferentes procedimentos executados nos Serviços Farmacêuticos.

Palavras-chave

Química Farmacêutica Verde, esteroides, oxidação de álcoois, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

Abstract

Green chemistry can be defined as “*the design of chemical products and processes that reduce or eliminate the use or generation of hazardous substances*”. The main strategies in this context involve the use of catalytic processes, alternative solvents, such as water, and even alternative energy sources. In the pharmaceutical industry, sometimes it is very difficult to fully apply the Green Chemistry principles, due to the chemical nature of drugs and their usually complex synthesis. Thus, the development of new and greener chemical processes for the preparation of active principles is an enormous challenge. A relevant reaction in the synthesis of drugs or their intermediates, including in the steroidal field, is the oxidation of alcohol to ketones. Thus, the aim of this work, performed at Health Science Research Centre, in Faculty of Health Science of the University of Beira Interior, is the development of a new and sustainable process for the efficient oxidation of steroidal alcohols to ketones, aiming the preparation of bioactive molecules with high interest for the pharmaceutical industry. Thus, starting from a known procedure for allylic oxidations, a combination of the oxidant NaClO_2 and the organocatalyst NHPI in aqueous solvents under moderate temperatures was developed for the oxidation of steroidal hydroxyl groups. In fact, this mild and economical procedure revealed to be an efficient method for the oxidation of saturated and allylic androstane steroidal alcohols to the corresponding ketones. This process was also applied in the oxidation of other steroids and even non-steroid compounds. In addition, mechanistic studies were also performed and it was concluded that this reaction occurred through the formation of free radicals in the reaction mixture. Due to its interesting advantages, we consider that this new procedure can have the potential to be applied in organic synthesis, including in the preparation of drugs.

This report also describe the traineeship in Community pharmacy, at Farmácia da Alameda, between February and May of 2013. On this time I had the opportunity to understand the role of Pharmacist on communitary pharmacy.

The last chapter report my experience in Hospital pharmacy, between May and June of 2013, at pharmaceutical services at Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE .This chapter includes the procedures executed on the different areas of hospital pharmacy.

Keywords

Pharmaceutical green chemistry, steroids, alcohol oxidation, community pharmacy, hospitalar pharmacy

Índice

Capítulo I- The oxidation of steroidal alcohols in the preparation of bioactive compounds and their synthetic intermediates	1
1. Introduction	1
1.1. Green pharmaceutical chemistry.....	1
1.2. Oxidative processes.....	4
1.2.1. General considerations	4
1.2.2. Alcohol oxidation methods.....	5
1.3. Steroids	6
1.3.1. General considerations	6
1.3.2. Biological and pharmacological activities	7
1.3.3. Oxidation of steroidal alcohols.....	8
2. Experimental procedures.....	10
2.1. Reagents and solvents.....	10
2.2. Chromatography procedures	10
2.3. Equipment.....	11
2.4. Preparation of substrates ⁴⁸	11
2.4.1. Synthesis of 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate	11
2.4.2. Synthesis of androst-4-ene-3 β ,17 β -diol.....	12
2.5. Oxidation reactions	12
2.5.1. Oxidations of <i>trans</i> -androsterone.....	12
2.5.1.1. Oxidation of <i>trans</i> -androsterone using 1.5eq of NaClO ₂ and 0.1eq of NHPI 13	
2.5.1.2. Oxidation of <i>trans</i> -androsterone using 3eq of NaClO ₂ and 0.2eq of NHPI. 13	
2.5.1.3. Oxidation of <i>trans</i> -androsterone using 0.2eq of NHPI	14
2.5.1.4. Oxidation of <i>trans</i> -androsterone using 3eq of NaClO ₂	14
2.5.1.5. Oxidation of <i>trans</i> -androsterone using 3eq of NaClO ₂ and 0.2eq of NHPI, at room temperature	14
2.5.1.6. Oxidation of <i>trans</i> -androsterone using 3eq of NaClO ₂ and 0.2eq of TEMPO 15	
2.5.1.7. Oxidation of <i>trans</i> -androsterone using 3eq of NaClO ₂ and 0.2eq of NHPI, with BHT 15	

2.6.	Alcohol oxidation to ketones with NaClO ₂ , in the presence of NHPI –application to different substrates.....	16
2.6.1.	Oxidation of dihydrotestosterone (DHT) using NaClO ₂ and NHPI.....	16
2.6.2.	Oxidation of testosterone using NaClO ₂ and NHPI.....	16
2.6.3.	Oxidation of 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate using NaClO ₂ and NHPI.....	17
2.6.4.	Oxidation of androst-4-ene-3 β ,17 β -diol using NaClO ₂ and NHPI.....	18
2.6.5.	Oxidation of 5 α -cholestanol using NaClO ₂ and NHPI.....	18
2.6.6.	Oxidation of lithocholic acid using NaClO ₂ and NHPI.....	19
2.6.7.	Oxidation of menthol using NaClO ₂ and NHPI.....	20
2.6.8.	Oxidation of benzoin using NaClO ₂ and NHPI.....	20
3.	Results and Discussion.....	21
4.	Conclusions.....	28
5.	Bibliography.....	29
	Capítulo II- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	33
1.	Introdução.....	33
2.	Organização da Farmácia.....	33
2.1.	Instalações e equipamentos.....	33
2.2.	Recursos Humanos.....	35
2.3.	Informação e Documentação Científica.....	36
2.4.	Sistema Informático.....	36
3.	Medicamentos e outros produtos de saúde.....	37
3.1.	Medicamentos sujeitos a receita médica e Medicamentos Não sujeitos a Receita Médica.....	38
3.2.	Medicamentos especiais: Psicotrópicos e Estupefacientes.....	38
4.	Aprovisionamento e Armazenamento.....	40
4.1.	Seleção de um fornecedor.....	40
4.2.	Aquisição de medicamentos e produtos de saúde.....	40
4.3.	Receção e Armazenamento de encomendas.....	41
4.4.	Devoluções.....	42
4.5.	Marcação de preços.....	42
4.6.	Controlo de prazos de validade.....	42
5.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	43
6.	Dispensa de Medicamentos sujeitos a receita médica.....	44

6.1.	Prescrição médica (leitura, avaliação e interpretação).....	44
6.2.	Análise Farmacêutica da Prescrição Médica, prévia à dispensa.	46
6.3.	Dispensa	47
6.3.1.	Prescrição por DCI:	47
6.3.2.	Prescrição por nome comercial ou por titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM)	48
6.3.3.	Outras situações que podem acontecer durante a prescrição:	49
6.3.3.1.	Entrega ao domicílio	49
6.4.	Posologia, modo de administração; precauções e contraindicações dos medicamentos a dispensar.	50
6.5.	Acordos, protocolos e entidades- regimes de participação.....	51
6.6.	Preenchimento da receita- verso da receita.....	52
6.7.	Verificação farmacêutica da receita médica após a dispensa	52
7.	Aconselhamento e dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).....	53
8.	Automedicação	54
9.	Aconselhamento e dispensa de produtos de saúde.	55
9.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	55
9.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial	56
9.3.	Produtos dietéticos infantis	56
9.4.	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....	57
9.5.	Medicamentos de uso veterinário	57
9.6.	Dispositivos Médicos.....	58
9.7.	Produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus.	58
10.	Preparação de medicamentos	59
11.	Outros cuidados de saúde prestados na <i>Farmácia da Alameda</i>	60
12.	Contabilidade e Gestão	61
12.1.	Faturação	61
13.	Conclusão	62
14.	Bibliografia	63
Capítulo III- Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar		69
1.	Introdução.....	69
2.	Organização dos Serviços Farmacêuticos	69
3.	Gestão de medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	70

3.1.	Farmácia Clássica.....	70
3.1.1.	Procedimentos de aquisição	71
3.1.2.	Receção, conferência e armazenamento de Medicamentos	72
3.1.3.	Controlo de Prazos de Validade	73
4.	Validação Farmacêutica de prescrições	74
5.	Circuitos de distribuição	75
5.1.	Distribuição Clássica ou Tradicional	75
5.2.	Distribuição Individual Diária por Dose Unitária (DIDDU).....	76
5.3.	Distribuição por <i>Pyxis</i> ®	76
5.4.	Outros tipos de distribuição	77
6.	Circuitos de medicamentos especiais	77
6.1.	Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas	77
6.1.1.	Distribuição	79
6.1.1.1.	Distribuição tradicional pelo anexo X.....	79
6.1.1.2.	Distribuição por Armazéns Avançados (AA).....	79
6.1.1.3.	Distribuição por <i>Pyxis</i> ®	80
6.1.1.4.	Distribuição para a unidade III	80
6.1.1.5.	Distribuição para os armazéns F3 e F2.....	80
6.1.2.	Outros aspetos relacionados com Estupefacientes/Psicotrópicos e Benzodiazepinas.	80
6.2.	Metadona	81
6.3.	Medicamentos Derivados do Plasma Humano	81
6.4.	Medicamentos de Justificação	82
7.	Farmácia de Ambulatório	83
7.1.	Dispensa em sistema RFID com auxílio de software	84
8.	Farmacotecnia	86
8.1.	Áreas de produção de medicamentos	86
8.1.1.	Sala de manipulação de citotóxicos	87
8.1.2.	Sala de preparação de Nutrição Parentérica	87
8.2.	Reconstituição de Citotóxicos	88
8.2.1.	Prescrição/ esquemas quimioterapia	88
8.2.2.	Manipulação Citotóxicos.....	89
8.3.	Preparação de bolsas de Nutrição Parentérica (NP)	90

8.3.1.	Bolsas nutricionais de adulto	91
8.3.1.1.	Aditivação de bolsas.....	91
8.3.2.	Bolsas de NP para a unidade de Neonatologia	92
8.3.2.1.	Preparação de bolsas de NP para neonatologia	93
8.3.3.	Controlo microbiológico	93
8.4.	Preparações estéreis injetáveis.....	93
8.5.	Produção não-estéril – medicamentos manipulados	94
8.6.	Reembalamento.....	95
9.	Ensaio Clínico	96
9.1.	Fases do Ensaio Clínico.....	97
9.1.1.	Visita de início	97
9.1.2.	Circuito do Medicamento Experimental	98
9.1.3.	Visita de monitorização.....	100
9.1.4.	Visita de Encerramento / Close Out.....	100
10.	Farmacovigilância.....	100
11.	Comissões com intervenção do Farmacêutico	101
12.	Informação e documentação	101
13.	Conclusão	102
14.	Bibliografia	103
	Anexo 1.....	108
	Anexo 2-	109
	Anexo 3	110
	Anexo 4	110
	Anexo 5	111
	Anexo 6	111
	Anexo 7	112
	Anexo 8	112
	Anexo 8	113
	Anexo 9	114
	Anexo 10	115
	Anexo 11	116
	Anexo 12	117
	Anexo 13	118

Anexo 13	119
Anexo 14	119
Anexo 15	120
Anexo 16	120
Anexo 17	121
Anexo 18	121
Anexo 19	122
Anexo 20	122
Anexo21-	123
Anexo 22	124
Anexo 23	125
Anexo 24	126
Anexo 25	127
Anexo 26	129
Anexo 27	130
Anexo 28	131
Anexo 29	131
Anexo 30	132
Anexo 31	132
Anexo 32	133
Anexo 33	134
Anexo34	134

Lista de Figuras

Scheme 1 - Steroid basic template	6
Scheme 2- Examples of bioactive steroids	7
Scheme 3- 17 α -methylandrostan-3 β ,17 β -diol green oxidation	9
Scheme 4 Oxidation of <i>trans</i> -androsterone (1) to 5 α -androstane-3,17-dione (2)	21
Scheme 5 Oxidation of androstane steroidal alcohols	25
Scheme 6. Oxidation of 5 α -cholestanol 9 and lithocholic acid 11.	26
Scheme 7 Oxidation of the non-steroidal compounds (+)-menthol 13 and benzoin 15....	26
Table 1. Twelve Principles of Green Chemistry (adapted from: http://www.epa.gov/sciencematters/june2011/principles.htm)	2
Table 2 Studies on the oxidation of <i>trans</i> -androsterone (1) to 5 α -androstane-3,17-dione (2)	21
Table 3 Oxidation of several secondary alcohols by the NaClO ₂ /NHPI system	27

Lista de Tabelas

Capítulo I

Table 1. Twelve Principles of Green Chemistry (adapted from: http://www.epa.gov/sciencematters/june2011/principles.htm)	2
Table 2 Studies on the oxidation of <i>trans</i> -androsterone (1) to 5 α -androstane-3,17-dione (2)	21
Table 3 Oxidation of several secondary alcohols by the NaClO ₂ /NHPI system	27

Capítulos II e III

Tabela 1. validação de prescrição (Portaria nº137-A/2012 de 11 de Maio)	52
Tabela 1. Armazéns informáticos dos SF do CHVNG/E, EPE	73
Tabela 2- ordem de adição de nutrientes em bolsas (solução1)	93

Lista de Acrónimos

[1linha de intervalo]

Capítulo I

AE	Atom Efficiency
CDCl ₃	Deuterated Chloroform
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DE	Diethyl ether
DHT	Dihydrotestosterone
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
EA	Ethyl Acetate
IBX	2-Iodoxybenzoic acid
IR	Infra-red
IUPAC-IUB	International Union of Pure and Applied Chemistry
MW	Molecular Weight
NHPI	N-Hydroxyphthalimide
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PCC	Pyridinium Chlorochromate
PE	Petroleum Ether
PINO	Phthalimide N-oxyl
Rf	Retention factors
TBHP	Tert- Butyl Hydroperoxide
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxy
TLC	Thin Layer Chromatography

Capítulo II

ADSE	Direção-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Função
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARS	Associação Regional de Saúde
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
HDL	Do Inglês “ <i>High-density lipoprotein</i> ”
INFARMED	Preço de Venda ao Público
LDL	Do Inglês “ <i>Low-density lipoprotein</i> ”
MG	Medicamento Genérico

MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MSRME	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial
RAM	Reação Adversa associada a Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Receita Especial
SNS	Sistema Nacional de Saúde

Capítulo III

DC	Diretor Clínico
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DS	Diretora dos Serviços Farmacêuticos
EC	Ensaio Clínico
FGN	Formulário Galénico Nacional
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
GMP	Good Manufacturing Practice
HDP	Hospital de Dia Polivalente
ICH- GCP	International Conference in Harmonization- Good Clinical Practice
IDT	Instituto da Droga e Toxicodpendência
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
IXRS	Interative Voice/Web Response System
ME	Medicamento Experimental
NP	Nutrição Parentérica
RAM	Reações Adversas aos Medicamentos
RFID	Radio-Frequency IDentification
SF	Serviços Farmacêuticos
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TDT	Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral
UCIC	Unidade de Cuidados intermédios de Cardiologia
UCICT	Unidade de Cuidados Intensivos Cardio-torácicos
UCIM	Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina
UI	Unidades Internacionais

Capítulo I- The oxidation of steroidal alcohols in the preparation of bioactive compounds and their synthetic intermediates

1. Introduction

1.1. Green pharmaceutical chemistry

Green chemistry, also known as sustainable chemistry, is defined as “*the design of chemical products and processes that reduce or eliminate the use or generation of hazardous substances.*”¹ and is a concept that was formulated around the 90s years of the past century.

The main objective of Green Chemistry is to achieve social, economic and environmental benefits through the improvement of new products and processes. In this context, Anastas and Eghbali wrote that “*the most important aspect of Green Chemistry is the concept of design*”.^{2, 3} In a general way, this can be done by the discovery of new synthetic pathways that use more selective chemistry or by the use of alternative reaction conditions and solvents. Furthermore is important to promote a reduction in the materials and energy intensity of chemical processes, eliminate the environmental risks of chemicals and encourage the use of recyclable products.⁴ Thus, green chemistry can provide advantages not only for environment but also to human health.²

Another relevant aspect is that Green Chemistry should be characterized by its capability to be implemented in all stages of chemical life-cycle, by its intention to reduce the hazard of chemical products and processes and by its efforts to be a solid system of principles. In this context, the twelve Principles of Green Chemistry (Table.1) were defined and can help chemists to design an ideal chemical synthesis and achieve sustainability goals.² The first principle of Green Chemistry is waste prevention. In fact, if the generation of unnecessary material is avoided, the impact in environment can be reduced. This impact can be different depending on its quantity, its toxicity and its nature.²

In this context there is a metric named E-factor, or Environmental Impact Factor, which allows the quantification of the amount of waste generated per kilogram of product produced.² However sometimes it is not possible to prevent waste production and, in this situation, the solution it's try re-use the waste in another process.² Obviously, due to the complexity of the molecules involved and the high costs of the starting-materials and of drug synthesis, the real E-factor values are very different in the pharmaceutical industry in comparison with the bulk chemistry industries.

1.Prevention	It's better to prevent waste than to treat or clean up waste afterwards
2.Atom Economy	Design synthetic methods to maximize the incorporation of all materials used in the process into the final product.
3.Less Hazardous Chemical Syntheses	Design synthetic methods to use and generate substances that minimize toxicity to human health and the environment.
4.Designing Safer Chemicals	Design chemical products to affect their desired function while minimizing their toxicity.
5.Safer Solvents and Auxiliaries	Minimize the use of auxiliary substances wherever possible make them innocuous when used
6.Design for Energy Efficiency	Minimize the energy requirements of chemical processes and conduct synthetic methods at ambient temperature and pressure if possible
7.Use of Renewable Feedstocks	Use renewable raw material or feedstock rather whenever practicable.
8.Reduce Derivatives	Minimize or avoid unnecessary derivatization if possible, which requires additional reagents and generate waste.
9.Catalysis	Catalytic reagents are superior to stoichiometric reagents.
10.Design for Degradation	Design chemical products so they break down into innocuous products that do not persist in the environment.
11.Real-time Analysis for Pollution Prevention	Develop analytical methodologies needed to allow for real-time, in-process monitoring and control prior to the formation of hazardous substances.
12.Inherently Safer Chemistry for Accident Prevention	Choose substances and the form of a substance used in a chemical process to minimize the potential for chemical accidents, including releases, explosions, and fires.

Table 1. Twelve Principles of Green Chemistry (adapted from: <http://www.epa.gov/sciencematters/june2011/principles.htm>)

Other metrics concept in Green Chemistry is Atom economy, also called Atom Efficiency (AE), that can be defined as the ratio of the molecular weight of the desired product over the molecular weights of all reactants used in the reaction.² The principal aim of AE is see if a final product contains the highest number of atoms from the reactants, i.e. that all atoms initially belonging to the reactant are incorporated in the final product.

$$AE = (MW \text{ desired Product}) / (MW \text{ of reagents})$$

Thus, efficient reactions, like those based on cycloaddition, rearrangements, C-H activation and metathesis and even enzymatic reactions can be a solution, because its reduced production of waste and even toxic products, having high AE.²

Molecular design, another principle associated with Green Chemistry, refers to the necessity to create new molecules that are not hazardous i.e. that have no negative impact on the environment.² In this context, authors have suggested that pharmaceutical chemistry, due its background, can help in the design of less toxic chemicals.²

Beyond the pollution consequences, the risk of workers 'exposure is a reality when using common solvents. In fact, the major quantity of waste have origin in solvents, so this is a very important target in Green Chemistry² and, thus, the design of reactions with "greener" solvents it's another relevant strategy in this field.² Examples of these green solvents are, water⁵, supercritical fluids and ionic liquids. If possible, reactions should be preferably performed in solventless systems.²

Energetic efficiency is another important topic on Green Chemistry. When possible, reactions should be performed at room temperature, or by using alternative energy sources such as microwaves, sonochemistry or photochemistry in alternative to conventional heating.^{2, 6}

The use of renewable feedstock and materials, for example the waste of bio-industries, it's another ecologic alternative for industries.² Furthermore, if unnecessary derivatization reactions were avoided, the reactions can be more "greener".⁷

Catalytic processes can, in several cases, prevent the use of high quantities of reagents and even energy. A catalyst agent acts lowering the necessary energy to perform a reaction and, with this strategy, the formation of waste can be reduced. This concept, which is probably the most important in Green Chemistry, can also be applied in oxidation and reduction reactions.²

In order to reduce problems of environmental pollution is important design biodegradable chemicals and by-products.² Thus, strategies like incorporation of chemical groups that can be recognized by enzymes are very relevant.² In the context of Pharmaceutical Green Chemistry this can be a debatable subject because drugs are constructed to act within a special place and in a defined time range.⁶

It is also important to design green analytic methods to measure chemicals in the context of Green Chemistry. The principal goal of this idea is avoid the generation of waste during the chemical analyses and consequently to control all the steps in the production processes. Obviously, these analytic procedures should be safe to humans and environment.²

In order to reduce or preventing accidents, it is also important to identify and access the hazards, like toxicity, flammability, and others in the chemical processes.²

The design of the processes, since the concept until the production of an API must also be applied into the pharmaceutical universe. For example, the E Factor for Pharmaceutical Industry have a value between 25 and 100.⁸ Furthermore some authors defend that there are a lack of awareness and instruction in Universities and Industry.⁴ Laird said that little efforts have been made in process optimisation at the Universities. He argues that the

number of unit operations should be reduced during the work-up in order to reduce waste production.⁹ Thus it is urgent to investigate environmentally acceptable processes namely avoiding harmful solvents. To achieve this, it is necessary to apply the twelve green principles in the pharmaceutical chemistry.

In the pharmaceutical industry, the major source of waste results from the use of stoichiometric inorganic reagents in organic reactions.⁸ The solution for this problem is an implementation of green catalytic alternatives, in order to reduce waste production.⁸ In general, catalysts can be classified as heterogeneous, homogeneous, organocatalysts and biocatalysts⁸. Biocatalysis reactions are performed in water, under mild conditions of temperature, pressure and pH. Furthermore, as enzymes are involved, the catalyst is biodegradable, which is an advantage in the pharmaceutical industry.¹⁰ Biocatalysis and organocatalysis can avoid the contamination of organic compounds, namely drugs, with metals.¹¹ The possibility to recovery and reuse is the major advantage of heterogeneous catalysts.¹² Another approach is the change of solvents used in the reactions in the pharmaceutical industry.⁸ In this way, the FDA (Food and Drug Administration) created a classification to group solvents used in this industry, according to their toxicity. Solvents from class 3 are the most acceptable due its less toxicity and risk for human health.¹³

Classically, pharmaceutical chemistry the majority of drugs were prepared through processes involving a lot of steps.¹⁰ With the emergence of green chemistry, several procedures for drug synthesis are being developed/revisited aiming to apply their principles, namely by reducing the number of steps necessary for their preparation. Relevant examples include the new processes for the synthesis of sertraline and paclitaxel.¹⁰

In conclusion, despite being necessary to reduce the environmental impact, it's also important that pharmaceutical industry are enable to produce life saving medicines.¹⁴ Tucker defines pharmaceutical green chemistry as *the quest for beginning synthetic processes that reduce the environmental burden within the context of enabling the delivery of our current standard of living*.¹⁴ So, it is necessary to produce lower cost medicines, in a short time, allowing to rapidly have available drugs in the market, with high standards of quality applying the principles of green chemistry.

1.2. Oxidative processes

1.2.1. General considerations

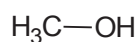
Oxidation is defined, in inorganic chemistry, as the loss of electrons and an increase in the oxidation number. In organic chemistry the definition is not so clear because, in most of cases, the reaction mechanism does not involve a direct electron transfer. Moreover, the

oxidation number applied to the organic reactions can be fractional and sometimes seems to lack sense. So, because of this, organic chemists developed a definition of oxidation: the conversion of a functional group in a molecule from one category to a higher one. The functional groups were, thus, arranged, in a quantitative way, by ascending order in their oxidation state. Oxidation can also be defined as the increasing in oxygen content or decreasing in hydrogen content of an organic molecule.¹⁵

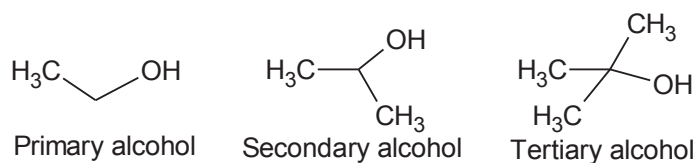
Oxidation reactions involved the use of a compound that is considered the oxidant. The choice of the oxidant depends not only on the reaction involved but also on environmental and economic factors and thus factors such as cost, ease of hand (e.g. a solid is easier to manipulate than a liquid), the nature of the by-product formed, the possibility of recycling, the selectivity of the reaction and the active oxygen content (Ratio between the quantity of oxygen that can be transferred to a substrate and molecular weight of the oxidant) are very relevant questions in this context. In bulk chemistry the most common oxidant is molecular oxygen, but the reaction conditions are usually drastic and involves radicalar processes. On other hand, fine and pharmaceutical chemistry also uses other oxidants mainly due to the high cost of raw-materials, lower quantities of products, the need for high conversions/ selectivities in complex and multi-functional molecules that usually have low stabilities and high boiling points (usually reactions are performed in liquid phase) and difficulty in the use of specialized enginery solutions - "traditional" processes. For this reasons, sometimes large quantities of metal/acid waste is generated. For this reasons, it is of major relevance the development of new procedures for oxidation reactions in the pharmaceutical industry.^{16, 17}

1.2.2. Alcohol oxidation methods

Alcohols compounds are characterized by the existence of an or more hydroxyl groups (-OH) that is usually attached to a sp³ hybridized carbon atom.



There are three types of alcohols: primary, secondary and tertiary - *this classification is based on the degree of substitution of the carbon to which the hydroxyl group is directly attached.*¹⁵



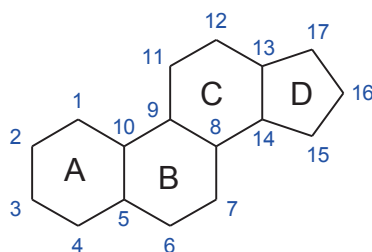
As previously referred, oxidative processes are carried out by oxidant agents. The chemical oxidants, that can allow the preparation of ketones/aldehydes/carboxylic acids from the oxidation of corresponding alcohols, can be mainly divided into general 4 groups:

- transition-metal based oxidants, like chromium(VI) reagents (e.g. CrO_3) as well as manganese (e.g. MnO_3), ruthenium (e.g. RuO_4), osmium (e.g. OsO_4), palladium, bismuth and silver reagents;
- oxygen-based oxidants such O_2 , O_2 /reductant, TBHP and peroxyacids, frequently associated with adequate catalysts;
- halogen based oxidants (Ex: Dess-Martin, IBX,...);
- other oxidation conditions, such as Swern and Oppenauer reactions and other cases involving the use of 2,3 dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), N_2O and other reagents;¹⁸⁻²⁰

1.3. Steroids

1.3.1. General considerations

Steroids are largely distributed in the nature and consist of four fused ring (named A, B, C and D).²¹ (Scheme 1) The steroid basic template is a cyclopentanoperhydrophenanthrene system, containing 17 carbons. Carbon atoms are numbered according to the universal convention according IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature.²²



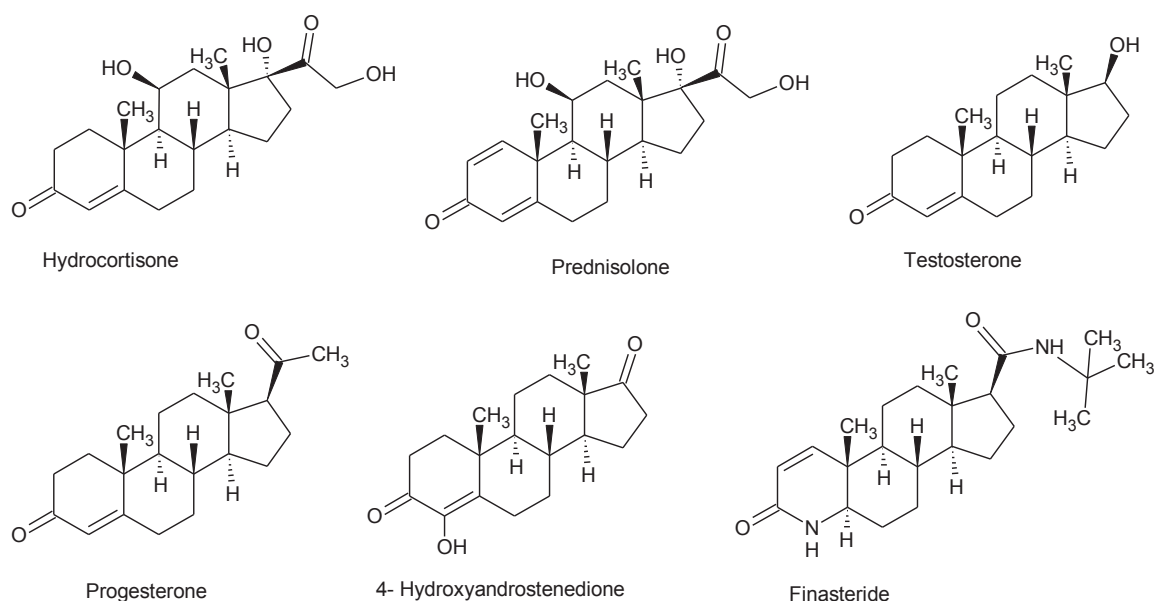
Scheme 1 - Steroid basic template

Methyl groups are usually present at the C-10 and C-13 of the skeleton, and are designated as 18-CH_3 and 19CH_3 . In several cases, an alkyl side chain is bound to C-17, e.g. in the structure of cholesterol. Mainly according to the substituents at C17, steroids can be grouped in several series (androstane, pregnane, cholane, cholestane,...). Atoms that are above the plane of steroid skeleton have β -configuration (like C18 and C19), and atoms below the plan have α -configuration.²²

1.3.2. Biological and pharmacological activities

A lot of biological activities have been associated with steroids (examples on scheme2)²³. In fact, steroids have different functions such as physiologic regulators in humans, animals plants, fungi, and can be hormones, pro-vitamins, and others.^{20 24} This group includes sexual and adrenocorticals hormones, cardiotoxic glycosides, vitamin D derivatives, bile acids and others.²⁵

Steroids have a lot of pharmacological applications. A relevant example of this fact is hydrocortisone, a corticosteroid used for replacement therapy in patients with adrenocortical insufficiency.²¹ Glucocorticoids, a class of adrenocorticoids, have also been used in treatment of rheumatoid diseases (e.g. prednisolone),^{26, 27} allergic manifestations and even severe asthma.²¹ Sexual hormones, like testosterone, are also used in male hypogonadism^{21, 28} and progesterone and analogues can be useful in the treatment of different gynaecological pathologies, as contraceptive agents and in assisted reproductive technologies.^{29, 30} In addition, many steroids are anticancer agents acting, for example, as enzyme inhibitors. Examples include aromatase inhibitors such as 4-hydroxyandrostenedione, and sulfatase inhibitors that can be used in treating breast cancer.²⁴ The 5 α -reductase inhibitors, such as finasteride, are used in treatment of benign prostatic hyperplasia and CYP17 inhibitors (e.g. abiraterone acetate) are useful in advanced prostate cancer therapy.²⁴



Scheme 2- Examples of bioactive steroids

In the preparation of several of these molecules, oxidation reactions are frequently involved¹⁷, and thus the development of new and efficient oxidative transformations is of high interest for the pharmaceutical industry.

1.3.3. Oxidation of steroidal alcohols

The oxidation of steroidal alcohols is an important transformation in steroid chemistry and is, perhaps, the most common oxidative process in the oxidation of steroids.^{18, 19}

The preparation of steroids with oxygenated functions on the steroid nucleus is very important and can be performed by different oxidative processes.¹⁹ One of the most common reactions is the oxidation of alcohols to ketones, which has a large application in the preparation of biological active compounds like the human organism endogenous steroids. Other examples of the application of this reaction is in the synthesis of clinically useful steroids like enzyme inhibitors, namely aromatase and sulfatase inhibitors.^{19, 31}

Within this context, the conversion of naturally occurring 3β -hydroxi- Δ^5 -steroids (e.g. cholesterol) into Δ^4 -3-ketones, is a very important transformation because this functionality is present in several steroidal hormones and represents the last step in the industrial synthesis of different compounds.

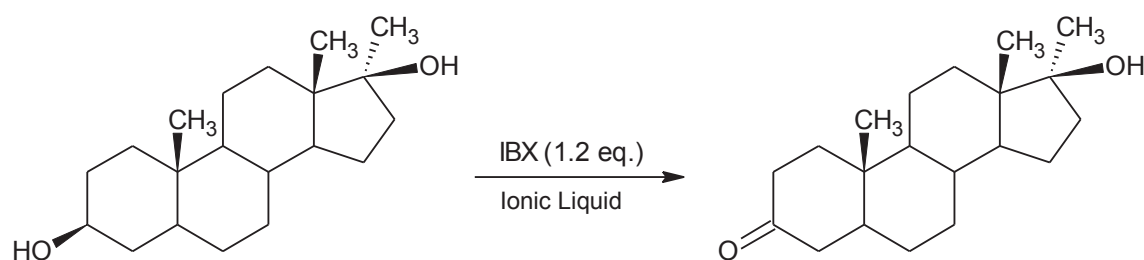
This transformation has been performed by using several oxidation systems, including, as previously described, the use of transition-metal based oxidants, oxygen-based oxidants, halogen based oxidants and even other oxidation conditions (e.g. Swern and Oppenauer). Over the years, and intending to apply the Green Chemistry principles previously mentioned, several sustainable processes for this transformation in steroid chemistry were also reported. For example, Zaccheria *et al* proposed an oxidation method for the conversion of several steroidal alcohols (as 3β -hydroxy- 5α -androstan-17-one) to ketones, by using the heterogeneous catalyst Cu/Al₂O₃, in presence of styrene as hydrogen acceptor.³² In this procedure, molecular oxygen was replaced by an hydrogen acceptor, which makes this reaction safer and the catalyst could be recovered and reused. Hydrotalcite-supported copper nanoparticles/mesitylene³³ or hydrotalcite-supported silver nanoparticles/*p*-xylene³⁴ are other combinations of catalyst/hydrogen acceptor that have shown to be efficient in the oxidation of cholestan-3 β -ol into cholestanone.

The use of ionic liquid-supported reagents is another strategy to recover and recycle reagents. In this context, Chan *et al* described the conversion of 5α -cholestan-3 β -ol into cholestanone by using a non-volatile and odorless organosulfoxide anchored on imidazolium ionic liquid scaffold.³⁵ The oxidation of the same steroid has also been made through Swern and Corey-Kim oxidation with ion-supported methyl sulfoxides and methyl sulphides, respectively. In this transformations, reactants can also be recovered and reused.³⁶

The oxidation of steroidal alcohols to the corresponding carbonyl functions was also described by using microwaves. This alternative energy source was used in cholesterol and

diosgenin oxidation, yielding their corresponding Δ^5 -3-ketone derivatives, with pyridinium chlorochromate (PCC) as oxidant.³⁷

Other relevant application is in the oxidation of 17 α -methylandrostan-3 β ,17 β -diol (Scheme 3) which can allow the synthesis of oxandrolone intermediates. This reaction was described by using an eco-friendly protocol with 2-iodoxybenzoic acid (IBX) as oxidant immobilized in the ionic liquid [bmim][Br] solvent, that can be recovered and reused.³⁸



Scheme 3- 17 α -methylandrostan-3 β ,17 β -diol green oxidation

The use of molecular oxygen combined with recoverable and reusable heterogeneous catalysts is highly desirable from both economic and environmental viewpoint. This combination has been used to oxidise alcohols (e.g. 5 α -cholestan-3 β -ol) to their corresponding carbonyl compounds. As catalysts of this reaction can be used gold nanoparticles immobilized in aluminium oxyhydroxide³⁹ or supported in hydrotalcite⁴⁰, and palladium nanoparticles entrapped in aluminium hydroxide.⁴¹ In addition, the catalytic oxidation of 5 α -cholestan-3 β ol into their ketone derivative can be performed in a fluorinated biphasic system composed of toluene and perfluorodecalin by using palladium (II) acetate in the presence of a perfluoroalkylated-pyridine ligand and molecular oxygen as oxidant. With this process it was possible to separate and reuse the fluorinated phase that contains the active palladium species.⁴² In addition, it was also described this oxidation under aerobic conditions but using in situ generated Pd nanoparticles from Pd(O₂CCF₃)₂ and neocuproine. Thus, 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one and nandrolone could be oxidized with this system and using an aqueous solvent.⁴³

Due to the expensive and toxic characteristics of many catalysts, traditionally used on alcohol oxidation reactions, and because the pharmaceutical interest on no metal contamination of products, reactions without metal catalysts have been required.¹¹ In this context, oxidation reactions using *N*-Hydroxyphthalimide (NHPI) as organocatalyst have been described. These reactions were usually performed using NHPI combined with oxygen as oxidant and with a radical initiator such as dibenzoyl peroxide, acetaldehyde, α,α' -azobisisobutyronitrile, anthraquinones and others. Additionally NHPI have also been used as a useful catalyst in the oxidation of steroids.⁴⁴ In fact, the use of NHPI can allow a reduction of

major oxidative processes costs and is associated with mild reaction conditions and environmental benefits.^{11, 45}

This work consists in the study of the reaction system composed by the combination of NaClO₂ as oxidant and NHPI as catalyst in the oxidation of steroid alcohols. This study was based in a previous system developed for the allylic oxidation of alkenes into enones, including on steroid substrates, with NHPI/NaClO₂.⁴⁶ In fact, assuming that in the reaction mechanism is involved the formation allylic alcohols that are oxidized to ketones, it was hypothesised that a similar reaction system could be applied in the oxidation of steroidal alcohols, giving rise to the respective ketones.⁴⁶

Sodium chlorite (NaClO₂) is a very cheap oxidant that is commonly used, for example, in whitening processes in the textile industry. This oxidant is a relatively stable solid, which makes it an oxidant easier to handle that would be, for example, O₂. Due to its advantages, in organic chemistry, over the years, several oxidations with NaClO₂ have been described, namely of aldehydes, primary alcohols, furanes and saturated hydrocarbons.⁴⁷

2. Experimental procedures

2.1. Reagents and solvents

NHPI, 2,2,6,6-tetrametilpiperidine N-oxyl radical (TEMPO), butylated hydroxytoluene (BHT) and NaClO₂ were purchased to Sigma-Aldrich. Steroids were also acquired to Sigma-Aldrich, with the exception of 3,17B-dihydroxyandrost-4-ene-17B-yl propionate and androst-4-ene-3,17B-diol that were prepared by us by a reduction reaction.

All the solvents used in the reactions and work up [petroleum ether (EP), ethyl acetate (EA), diethyl ether (DE) and dichloromethane] were acquired to Fisher Chemicals and were used as received.

2.2. Chromatography procedures

The reaction course was followed by Thin Layer Chromatography (TLC) analysis. For this, we used commercial Kieselgel 60 F254 silica gel plates from Merck. The elution was performed with a mixture of different organic solvents that are indicated as a v/v proportion. Some of the plates were observed under ultraviolet light (254nm) before the revelation by immersion in a solution of ethanol/sulphuric acid (95:5, v:v) followed by a heating at 120°C.

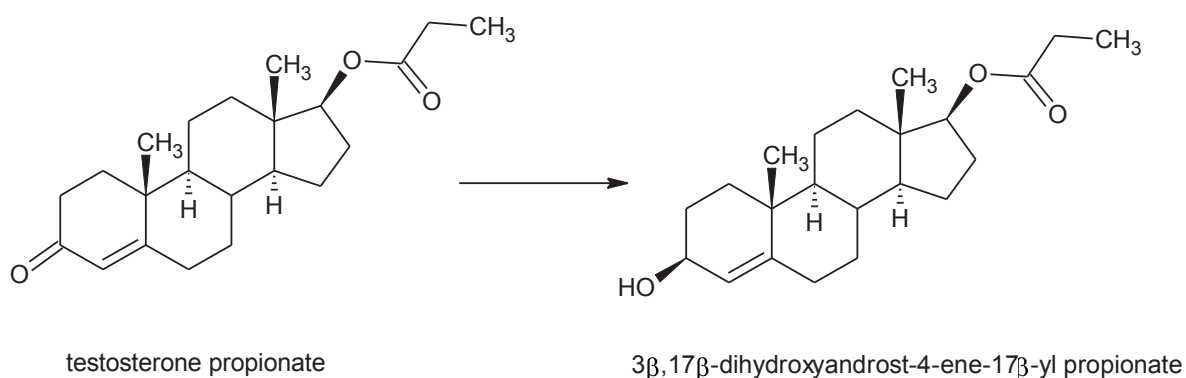
In the isolation and purification of products from several reactions we used column chromatography which was performed using silica-gel (0.063-0.200mm or 0.040-0.063mm), acquired to Merck. The eluent used are also indicated as a v/v proportion in the experimental procedure.

2.3. Equipment

The reactions were performed under heating and magnetic stirring using Heidolph plates. The UV revelatory chamber used was CN-15.LC. The evaporation of solvents was achieved by using a rotary vacuum drier from Büchi (R-215). For the analysis of the products were used a Avance III 400 Bruker spectrometer for NMR spectra. NMR spectra were registered at 400MHz for ^1H -NMR and at 100 MHz for ^{13}C -NMR, using CDCl_3 (deuterated chloroform) or DMSO (dimethyl sulfoxide) as solvents. Infrared (IR) spectra were obtained by a Smart IR Nicolet iS10 spectrometer.

2.4. Preparation of substrates⁴⁸

2.4.1. Synthesis of 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate



In a round bottom flask testosterone propionate (206.7mg; 0.6mmoles) was dissolved in methanol (10mL) and this was followed by NaBH_4 addition (45.396mg; 0.2eq.). The reaction took place at room temperature, during 2h30min., under magnetic stirring and was followed by TLC (eluent: PE:EA 1:1). When the reaction was finished, acetone was slowly added to the reaction mixture, followed by an extraction with ethyl ether (200mL). Then, the organic phase was washed with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (25mL) and water (25mL). The resulting solution was dried with anhydrous sodium sulphate, filtered and evaporated by a rotary vacuum drier and a solid product was obtained that was dried under a vacuum atmosphere.

A TLC analysis effected after the work-up two different products (R_f 0.32 and 0.65) and, for this reason, we performed a column chromatography (PE:AE, 1:1) to separate the compounds.

After the purification, both products were analyzed by ^1H - and ^{13}C -NMR:

Product 1: 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate⁴⁹ (132.6mg, 64% yield)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.738 (3H, s, CH₃-18), 0.987 (3H, s, CH₃-19), 1.064 (3H, t, J=7,6Hz, CH₂CH₃), 2.224 (2H, q, J=7,6Hz, CH₂CH₃), 4.071 (1H, m, H-3 α), 4.520 (1H, m, H-17 α), 5.400 (1H, s, H-4); (a very small quantity of the 3 α -OH isomer was also detected).

¹³C-NMR (CDCl₃) ppm: 68.11, 82.69, 123.82, 147.49 and 174.79. (Anexo 1)

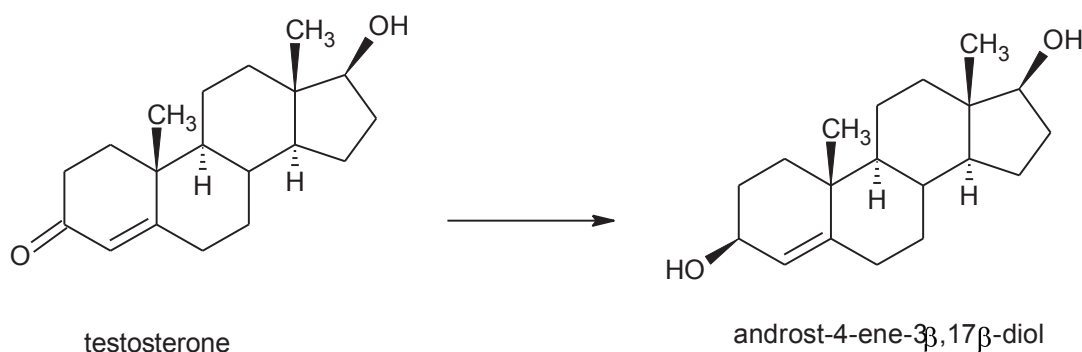
Product 2: androst-4-ene-3 β ,17 β -diol⁴⁹ (62.3mg, 30% yield)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.691 (3H, s, CH₃-18), 0.993 (3H, s, CH₃-19), 5.210 (1H, s, H-4), 3.554 (1H, m, H-3 α) and 4.071 (1H, m, H-17 α); (a very small quantity of the 3 α -OH isomer was also detected)

¹³C-NMR (CDCl₃) ppm: 68.10, 82.37, 123.76 and 147.62. (Anexo 2)

2.4.2. Synthesis of androst-4-ene-3 β ,17 β -diol

With the same procedure described on section 2.4.1., androst-4-ene-3 β ,17 β -diol was synthesized from testosterone (173.052mg, 0.6mmol).



The eluent for TLC analysis was PE:EA 1:2, and the work-up of this reaction was also similar to that was described on section 2.4.1. (with the exception of the chromatographic column separation) and the product was obtained in a pure form, in a 84.31% yield (146.9mg). NMR data obtained was similar to that was observed for the Product 2 in section 2.4.1.

2.5. Oxidation reactions

2.5.1. Oxidations of *trans*-androsterone

The system NaClO₂ and NHPI was described by Silvestre, S. M. et al for allylic oxidation.⁴⁶ In order to understand the possible application of this reaction conditions, in alcohols oxidation, was used *trans*-androsterone as substrate, and the reactions conditions was changed in a controlled fashion, with the aim of determine the optimal reactions conditions and perform basic mechanistic studies.

2.5.1.1. Oxidation of *trans*-androsterone using 1.5eq of NaClO₂ and 0.1eq of NHPI

In a round bottom flask *trans*-androsterone (1) (72.61mg; 0.25mmol) was dissolved in acetonitrile/water (2:1) (3mL). This was followed by NHPI addition (4.1mg; 0.025mmol) and the slow addition of NaClO₂ (solid, 80%) (42.4mg; 0.375mmol). The reaction took place at 50°C during 23 hours under magnetic stirring and was followed by TLC (eluent: PE:EA 1:1). After stopping the reaction, the reaction mixture was extracted with ethyl ether (100mL) and the organic phase was washed with a 10% aqueous sodium sulphite solution (25mL), followed by saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (25mL) and water (25mL). The resulting solution was dried with anhydrous sodium sulphate, filtered and evaporated by a rotary vacuum drier and a solid product was obtained that was dried under a vacuum atmosphere.

A TLC analysis performed after the work-up showed one product (Rf 0.88) and the substrate (Rf 0.56)

The crude mixture (72.9mg) was analyzed by ¹H-NMR:

Product: 5 α -androstan-3,17-dione (2) (70% yield: established by the relative integration of the signal of the 3 α -H (3.530 ppm) in the ¹H-NMR spectrum)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.766 (3H, s, CH₃-18 of the substrate), 0.791 (3H, s, CH₃-19 of the substrate), 0.821 (3H, s, CH₃-18 of the oxidized product), 0.973 (3H, s, CH₃-19 of the oxidized product), 3.530 (1H, m, H-3 α).⁵⁰ (Anexo 3)

2.5.1.2. Oxidation of *trans*-androsterone using 3eq of NaClO₂ and 0.2eq of NHPI

In order to try to increase the conversion of the substrate and the quantity of 5 α -androstan-3,17-dione (2), it was duplicated the oxidant and catalyst quantities.

In a round bottom flask *trans*-androsterone (1) (72.61mg; 0.25mmol) was dissolved in acetonitrile/water (2:1) (3mL) This was followed by NHPI addition (8.2mg; 0.05mmol) and the slow addition of NaClO₂ (solid, 80%) (84.8mg; 0.75mmol). The reaction took place at 60°C during 22 hours. The eluent for TLC analysis was PE:EA 1:1 and the work-up of this reaction was also similar to which was described on section 2.5.1.1., and the product was obtained in a pure form, in a 93% yield (67.5mg).

A TLC analysis performed after the work-up showed one product (Rf 0.89) and a very low quantity of the substrate (Rf 0.56)

Product: 5 α -androstan-3,17-dione (2) (67.5mg, 93% yield)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.819 (3H, s, CH₃-18), 0.971 (3H, s, CH₃-19),. (Anexo 4)

2.5.1.3. Oxidation of *trans*-androsterone using 0.2eq of NHPI

In a round bottom flask *trans*-androsterone (**1**) (72.61mg; 0.25mmol) was dissolved in acetonitrile/water (2:1) (3mL) and this was followed by NHPI addition (8.2g; 0.05mmol). The reaction took place at 50°C during 24hours.

A TLC analysis showed only substrate (Rf 0.55).

2.5.1.4. Oxidation of *trans*-androsterone using 3eq of NaClO₂

In a round bottom flask *trans*-androsterone (**1**) (72.61mg; 0.25mmo) was dissolved in acetonitrile/water (2:1) (3mL) and this was followed by the slow addition of NaClO₂ (solid, 80%) (84.8mg; 0.75mmol). The reaction took place at 50^o during 24hours.

A TLC analysis showed only substrate (Rf 0.56).

2.5.1.5. Oxidation of *trans*-androsterone using 3eq of NaClO₂ and 0.2eq of NHPI, at room temperature

To understand the temperature dependence, this reaction was performed at 25°C (room temperature).

Following the same procedure described on section 2.5.1.2., *trans*-androsterone (**1**) was oxidized, with the only difference on temperature: 25°C instead of 60°C.

The eluent for TLC analysis was PE:EA 1:1, and the work-up of this reaction was also similar to that was described on section 2.5.1.1., and the crude product (140.6mg) was as a mixture of the oxidized product (Rf= 0.85) (70%) and substrate (Rf=0.56). The yield was established by relative integration of the signal of the 3 α -H (3.528ppm) in the ¹H-NMR spectrum.

Product : 5 α -androstan-3,17-dione (**2**) (70% yield)

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 0.765 (3H, s, CH₃-18 of the substrate), 0.790 (3H, s, CH₃-19 of the substrate), 0.819 (3H, s, CH₃-18 of the oxidized product), 0.971 (3H, s, CH₃-19 of the oxidized product), 3.528 (1H, m, H-3 α).⁵⁰ (Anexo 5)

2.5.1.6. Oxidation of *trans*-androsterone using 3eq of NaClO₂ and 0.2eq of TEMPO

In a round bottom flask *trans*-androsterone (1) (72.61mg; 0.25mmol) was dissolved in acetonitrile/water (2:1) (3mL). This was followed by TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl) addition (7.813mg, 0.05mmol) and then the slow addition of NaClO₂ (solid, 80%) (84.8mg; 0.75mmol). The reaction took place at 60°C during 22hours.

A TLC analysis showed only substrate (Rf 0.56).

Trans-androsterone (1) (106.2mg):

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.766 (3H, s, CH₃-18), 0.791 (3H, s, CH₃-19), 3.529 (1H, m, H-3α). (Anexo 6)

2.5.1.7. Oxidation of *trans*-androsterone using 3eq of NaClO₂ and 0.2eq of NHPI, with BHT

In a round bottom flask *trans*-androsterone (1) (72.61mg; 0.25mmoles) was dissolved in acetonitrile/water (2:1) (3mL) This was followed by NHPI addition (8.2mg; 0.05mmol) and then the slow addition of NaClO₂ (solid, 80%) (84.8mg; 3eq). After this, BHT (11.01mg, 0.75mmol) was added. The reaction took place at 60° during 22 hours.

The eluent for TLC analysis was PE:EA 1:1 and the work-up of this reaction was also similar to that was described on section 2.5.1.1.. The product was obtained, in a mixture with substrate (crude weight: 113.7mg).

A TLC analysis effectuated after the work-up showed one product (Rf 0.84) and the substrate (Rf 0.60).

The yield of the product was established by the relative integration of the signal of the 3α-H (3.531ppm) in the 1H-NMR spectrum.

Product: 5α-androstan-3,17-dione (2). (70% yield)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.767 (3H, s, CH₃-18 of the substrate), 0.791 (3H, s, CH₃-19 of the substrate), 0.821 (3H, s, CH₃-18 of the oxidized product), 0.973 (3H, s, CH₃-19 of the oxidized product), 3.531 (1H, m, H-3α). ⁵⁰ (Anexo 7)

2.6. Alcohol oxidation to ketones with NaClO₂, in the presence of NHPI -application to different substrates

After the determination of optimal reaction conditions and mechanism studies, the optimized procedure was applied to different substrates in order to determine the reactivity and applicability of this system. In a general way, in a round bottom flask the substrate was dissolved in the indicated solvent. This was followed by NHPI addition (8.2mg; 0.05mmol) and the slow addition of NaClO₂ (solid, 80%) (84.8mg; 0.75mmol). The reaction took place at the indicated temperature, under magnetic stirring. Again, the reactions were followed by TLC control.

2.6.1. Oxidation of dihydrotestosterone (DHT) using NaClO₂ and NHPI

With the same procedure described on section 2.6., 5 α -androstan-3,17-dione (**2**) was synthesized from DHT (72.613mg; 0.25mmol) at 60°C during 23h. The eluent for TLC analysis was PE:EA 1:1, and the work-up of this reaction was also similar to that was described on section 2.5.1.1., and the product was obtained in a pure form, in a 82% yield (59.35mg).

NMR data obtained was similar to that was observed for the product obtained on section 2.5.1.2. ¹³C RMN and ¹H RMN spectra (CDCl₃) confirmed that we obtained 5 α -androstan-3,17-dione(**2**). (Rf=0.8)

Product : 5 α -androstan-3,17-dione (**2**)

IR analysis: 1731.81, 1731.51, 2936.88 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.821 (s, 3H, 18-H₃), 0.973 (s, 3H, 19-H₃).

¹³C NMR (CDCl₃): 11.66, 14.01, 20.91, 21.99, 28.82, 30.74, 31.69, 35.16, 36.02, 38.27, 38.64, 45.30, 46.81, 47.94, 48.90, 51.44, 54.10, 211.80 (Anexo 8)

2.6.2. Oxidation of testosterone using NaClO₂ and NHPI

I- With the same procedure described on section 2.6, androst-4-ene-3,17-dione (**5**) was synthesized from testosterone (**4**). (72.1mg; 0.25mmol).

This reaction took place at 50°C and the solvent mixture used was acetonitrile/water (2:1) (3mL). The total time of reaction was 44h.

The eluent for TLC analysis was PE:EA 1:1, and the work-up of this reaction was also similar to that was described on section 2.5.1.1. It was obtained a mixture of substrate and product. (56.9mg).

A TLC analysis performed after the work-up showed one product (Rf 0.57) and the substrate (Rf 0.44)

Product : androst-4-ene-3,17-dione (5) (80% yield- established by relative integration of the signal of the 3 α -H (3.584ppm) in the ¹H-NMR spectrum.)

¹H-NMR (CDCl₃): 0.853 (s, 3H, 18-H₃), 1.147 (s, 3H, 19-H₃) 3.584 (m, 1H, H-3) and 5.690 (s, 1H, H-4) (Anexo 9)

II- Due to the last result, the reaction was performed again, but with a decrease in the oxidant and catalyst concentrations: In a round bottom flask testosterone (72.1mg; 0.25mmoles) was dissolved in acetonitrile/water (2:1) (3mL). This was followed by NHPI addition (4.1mg; 0.025mmol) and the slow addition of NaClO₂ (solid, 80%) (42.4mg; 0.375mmol). The reaction took place at 50°C, during 48h hours under magnetic stirring. At 48h, it was again added acetonitrile/water (2:1) (3mL) and NHPI (4.1mg; 0.025mmol) and NaClO₂ (solid, 80%)(42.4mg; 0.375mmol).

The eluent for TLC analysis was PE:EA 1:1 .Due to the apparent reaction stop, and because of a mixture of substrate/product observed on TLC, the reaction was dropped.

III- With the same procedure described on section 2.6.2 (II) androst-4-ene-3,17-dione (5) was synthesized from testosterone (4). (72.1mg; 0.25mmol).

Work up was performed as described on 2.5.5.1. After a drying period, the product of reaction III was submitted to flash chromatography (eluent: PE:EA 3:2, followed by PE:EA 1:1) and it was obtained pure androst-4-ene-3,17-dione (5) (21.8mg, 30,34% yield).

Product: androst-4-ene-3,17-dione (5)

¹H-NMR: δ 0.853 (s, 3H, 18-H₃), 1.147 (s, 3H, 19-H₃), 5.685 (s, 1H, 4-H).

¹³C NMR (CDCl₃): 75.69, 76.21, 76.33, 12.69, 26.37, 19.31, 20.75, 29.75, 30.27, 31.55, 32.89, 34.15, 34.69, 34.73, 37.63, 46.49, 49.84, 52.82,123.14, 169.25, 198.26. (Anexo 10)

2.6.3. Oxidation of 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate using NaClO₂ and NHPI

With the same procedure described on section 2.6, testosterone propionate was synthesized from 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate (6)(85.625mg; 0.25mmol). The solvent used was acetonitrile/water (4:1) (5mL). The reaction was monitored by TLC analysis (eluent PE:EA, 1:1) and the work-up was performed as described on section 2.5.5.1.

The TLC analysis effectuated after the work-up showed one product (Rf 0.57).

Product: testosterone propionate⁴⁹ (77.1mg, 89% yield)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.769 (3H, s, CH₃-18), 1.123 (3H, s, CH₃-19), 1.070 (3H, t, J=7,6Hz, CH₂CH₃), 2.294 (2H, q, J=7.6Hz, CH₂CH₃), 4.542 (1H, m, H-17α), 5.663 (1H, s, H-4) (Anexo 11)

2.6.4. Oxidation of androst-4-ene-3β,17β-diol using NaClO₂ and NHPI

With the same procedure described on section 2.6. androst-4-ene-3β,17β-diol (8) (72.6mg, 0.25mmol) was oxidized. The solvent mixture used was acetonitrile/water (3:1) (4mL)

The eluent for TLC analysis was PE:EA 1:2, and the work-up of this reaction was also similar to that was described on section 2.5.1.1.

A TLC analysis effected after the work-up revealed two different products (Rf 0.45 and 0.56) and, for this reason, we performed a column chromatography (PE:AE, 1:1) to separate the compounds.

The yield was established by relative integration of the signal of the 3α-H (3.584ppm) in the 1H-NMR spectrum of similar reaction produced, before column chromatography separation.

Product 1: androst-4-ene-3,17-dione (5).⁵¹ (24.5mg, 70% yield)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.859 (3H, s, CH₃-18), 1.147 (3H, s, CH₃-19), 5.670 (1H, s, H-4); (a few quantity of H-3 was also detected)

¹³C NMR (CDCl₃): 124.16, 170.30, 199.31, 220.37 (Anexo 12)

Product 2: testosterone(4)⁵² (71.11mg, 30% yield)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.726 (3H, s, CH₃-18), 1.128 (3H, s, CH₃-19), 3.583 (1H, t, H-17), 5.685 (1H, s, H-4); (a few quantity of H-3 was also detected)

¹³C NMR (CDCl₃): 81.88, 124.22, 171.63, 199.79 (Anexo 13)

2.6.5. Oxidation of 5α-cholestanol using NaClO₂ and NHPI

In a round bottom flask 5α-cholestanol (9) (97.17mg, 0.25mmol), was dissolved in 1,4-dioxane/water (3:1) (4mL). This was followed by NHPI addition (8.2mg; 0.05mmol) and the slow addition of NaClO₂ (solid, 80%) (84.8mg; 0.75mmol). The reaction took place at 60°C during 46 hours under magnetic stirring and was followed by TLC (eluent: PE:EA 4:1). After stopping the reaction the mixture was extracted with dichloromethane (100mL). Then, the organic phase was washed with a 10% aqueous sulphite sodium solution (25mL), followed by a

saturated aqueous sodium bicarbonate solution (25mL) and water (25mL). The reaction was then dried, filtered and evaporated as described in the section 2.5.1.1.

The same reaction was made but with readdition of NHPI (8.2mg; 0.05mmol) and NaClO₂ (solid, 80%) (84.8mg; 0.75mmol), after 26h of reaction.

A TLC analysis showed the presence of two different products: substrate and product (R_f 0.46 and 0.9, respectively).

The crude mixture (88.8mg) was analysed and ¹H RMN spectra (CDCl₃) confirmed that we obtained 5 α -cholestan-3-one (**10**)

Product: 5 α -cholestan-3-one (**10**) (67% yield)

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.577 (3H, s, CH₃-18 of **10**), 0.607 (3H, s, CH₃-19 of **10**)⁵³, 0.732 (3H, s, CH₃-18 of (**9**)), 0.936 (3H, s, CH₃-19 of (**9**))⁵⁴, 0.792 (6H,d, CH₃-26 and CH₃-27), 0.831 (3H, m, CH-20), 3.518 (1H, m, H-3). (Anexo 14)

This reaction was also performed with a different solvent, acetone:water (4:1), but, apparently, by TLC analysis, the reaction was the same performance that was observed with 1,4-dioxane/water as solvent.

2.6.6. Oxidation of litocholic acid using NaClO₂ and NHPI

With the same procedure described on section 2.6.5., litocholic acid (**11**) was oxidized. (94.43mg, 0.25mmol). The solvent mixture used was dioxane/water (3:1) (4mL) but this reaction took place at 50°C.

The reaction was followed by TLC (eluent: dichloromethane:diethyl ether (2:3) After stopping the reaction, the mixture was extracted with ethyl acetate (150mL). The organic phase was washed with 5% HCl aqueous solution (25mL), followed by brine (25mL). The resulting solution was dried with anhydrous sodium sulphate, filtered and evaporated by a rotary vacuum drier and it was obtained a solid product that was dried under vacuum atmosphere (104.07mg)

¹H NMR spectra (DMSO-d₆) confirmed that no considerable product was formed. The signals are very similar to those described on literature for litocholic acid.⁵⁵

2.6.7. Oxidation of menthol using NaClO₂ and NHPI

With the same procedure described on section 2.6. menthol (**13**) was oxidized. (39.07mg, 0.25mmol). This reaction took place at 50°C.

Reaction was followed by TLC (eluent: chloroform:methanol 50:1). Reaction mixture was extracted, filtered, evaporated and dried as described on 2.5.1.1..

¹H NMR spectra (CDCl₃) showed that near 15% was oxidized and formed menthone (**14**).

Product: menthone (**14**) (22.3mg, 15% yield).

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.741 (3H, d), 0.852 (6H, t) 1.899 (1H, m), 2.04 (1H, m). (Anexo 15)

2.6.8. Oxidation of benzoin using NaClO₂ and NHPI

Bzoin (**15**) was oxidized under the same conditions described on section 2.6.. The reaction was followed by TLC (eluent: EA:PE, 1:1) and visualized under UV light (254 nm) before then destructive revelation with sulphuric acid/ethanol and heating. After stopping the reaction, th reaction mixture was extracted, filtered, evaporated and dried as described on 2.5.1.1.

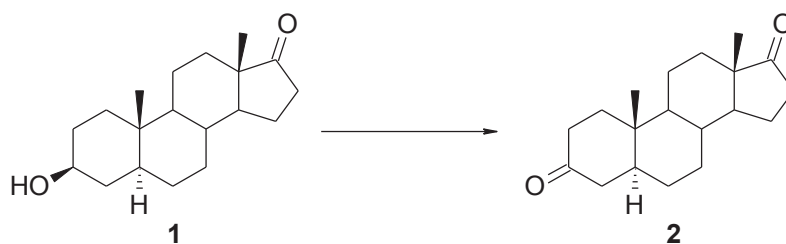
A TLC analysis performed after the work-up showed only one product (Rf 0.814).

Product: 1,2-diphenyldione (**16**) (46.3mg, 88% yield).

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.7440 (2H, t), 0.758 (1H, t), 7.90 (2H, d) . (Anexo 16)

3. Results and Discussion

As previously referred, the system NaClO₂ and NHPI was described by Silvestre, S. M. *et al* for the allylic oxidation of steroids. In order to understand the possible application of these reaction conditions in alcohol oxidation, we used *trans*-androsterone (**1**) as substrate (Scheme 4, table 2) and the study began by applying the same reaction conditions that were described for this allylic oxidation.



Scheme 4 Oxidation of *trans*-androsterone (**1**) to 5 α -androstane-3,17-dione (**2**)

Entry	Substrate (mmol)	NaClO ₂ ^a (mmol)	Promoter (mmol)	Solvent (v/v)	Temp. (°C)	Time (h)	Product	Isolated yield ^b (%)
1	1 (0.25)	0.375	NHPI (0.025)	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	50	29	2	(n.d.) ^c
2	1 (0.25)	0.75	NHPI (0.05)	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	60	22	2	93
3	1 (0.25)	--	NHPI (0.05)	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	60	24	--	--
4	1 (0.25)	0.75	--	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	60	24	--	--
5	1 (0.25)	0.75	NHPI (0.05)	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	25	112	2	(n.d.) ^c
6	1 (0.25)	0.75	TEMPO (0.05)	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	60	24	--	--
7 ^d	1 (0.25)	0.75	NHPI (0.05)	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	60	24	2	(70) ^c

Table 2 Studies on the oxidation of *trans*-androsterone (**1**) to 5 α -androstane-3,17-dione (**2**)

^aSolid, 80% (Aldrich).

^bTraces of starting material and a by-product are visible in TLC plates but not detectable in ¹H-NMR spectrum (300 MHz).

^c-70% product formation, established by the relative integration of the signal of the 3 α -H (3.53 ppm) in the ¹H-NMR spectrum.

^dReaction performed in the presence of BHT (20 mol%).

Under these reaction conditions, by TLC analysis we observed some reactivity, in that a spot with a R_f higher than that of the substrate was detected. After stopping the reaction and purification, the reaction product was submitted to ¹H- and ¹³C-NMR analysis and the ¹H NMR spectrum showed that around 70% *trans*-androsterone **1** has reacted (Table 2; entry 1). This conclusion was mainly based on the relative integration of the signal centred at 3.53 ppm, that is in agreement with the 3 α -H signal described for *trans*-androsterone **1**.⁵⁰ In addition, the other main signals in the spectra were also similar to those that are characteristic of the oxidation product of *trans*-androsterone (**1**).⁴⁶ According to our expectations, this result

evidenced that the system have some reactivity in alcohol oxidation, which encouraged us to further study improved reaction conditions to increase the conversion and yields. Thus, when doubling the quantities of the oxidant/catalyst and increasing the temperature to 60°C, we observed total substrate consumption by TLC analysis. This reaction product was submitted to IR, ¹H- and ¹³C-NMR characterization, which confirmed us that the reaction was complete. In fact IR data evidenced that the signal attributed to OH stretching (3000-3500 cm⁻¹) is not present and in the ¹H NMR spectra the signal of the 3α-H almost disappeared. The other results also confirmed that the ketone was formed and thus we obtained 5α-androstane-3,17-dione (**2**) in 93% yield (Table 2, entry 2). In conclusion, an increase in oxidant and catalyst quantities and in the temperature demonstrated to be advantageous for this reaction.

Then, the effect of the presence of the oxidant (Table 2, entry 3) and of the catalyst (Table 2, entry 4) was also studied and it was demonstrated that both must be present in the reaction system for the occurrence of the reaction. In fact, the reaction did not occurred after 24 h at 60°C and under vigorous magnetic stirring, in the absence of either the oxidant or the catalyst.

The temperature dependence of this reaction was studied by performing a reaction at 25°C (room temperature) instead 60°C and it was observed a slower reaction, that was stopped after 112h (Table 2, entry 5). ¹H-NMR analysis showed us that approximately 70% of the substrate was transformed into the product as could be confirmed by the presence of the characteristic signal of the 3α-H centred at 3.53 ppm. (Anexo 5) Thus, the temperature increase have a clear effect on the efficiency of this reaction system. This temperature dependence can be associated with the formation of the chlorine dioxide radical (ClO₂) by heating of NaClO₂ at 55-65°C that was previously demonstrated.⁵⁶

Considering that TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl) is a known radical scavenger,⁵⁷ in order to determine if it was implicated a radicalar mechanism in this reaction, NHPI was replaced by TEMPO (0,2 eq) within the same reaction conditions. In this reaction it was observed that 24h after the starting time no detectable conversion of the substrate occurred (Table 2, entry 6), according to TLC analysis and, later, through the ¹H-NMR spectrum of the compound isolated by the work-up. In this context, another experience was also effected, in that in the beginning of the reaction BHT (0,2eq) was added. This compound is also a famous radicalar inhibitor and has also been used to understand the basic mechanism of oxidation reactions.⁴⁶ After 24h, it was observed that the reaction was not complete (Table 2, entry 7) and was stopped. The ¹H NMR spectra of the crude product showed that there was near 30% of unreacted substrate. This conclusion was again supported by the relative integration of the intensity of the 3α-OH signal (centred at 3.53ppm). (Anexo 7) These two different experiences evidenced that a radical mechanism can be involved in this oxidation reaction. In this context, it is worth mentioning that Geng *et al* previously demonstrated

the formation of the chlorine dioxide radical (ClO_2) by heating of NaClO_2 at 55-65°C⁵⁶ and that later²⁰ it was also showed the concomitant PINO radical formation when combining NaClO_2 and NHPI. These observations we obtained are in agreement with the proposed mechanism for the allylic oxidation of steroids previously reported and, probably, through the heating of NaClO_2 in the reaction medium, ClO_2 is formed and this radical can transform NHPI into PINO, which was also described as an active agent in other known oxidations of alcohols.⁵⁸

After the determination of optimized reaction conditions and after a basic study of the basic reaction mechanism, this procedure was applied to different substrates in order to determine the reactivity and applicability of this system (Schemes 4, 5 and 6 and Table 3). These studies also allowed us to explore the effect of the variation of the solvent composition on the reactivity of the system.

When applied to dihydrotestosterone (**3**) (Table 3, entry 1), it was observed a reactivity similar to that was observed to *trans*-androsterone (**1**) (Table 3, entry 2) and thus the 3 β - and 17 β -OH groups revealed similar reactivities. After the isolation of the product, its IR spectrum did not present the broad OH absorption, around 3330-3400 cm^{-1} . IN addition, ¹³C- and ¹H-RMN spectra (in CDCl_3) confirmed that we obtained 5 α -androstan-3,17-dione (**2**) in 82% yield after 23 h of reaction.

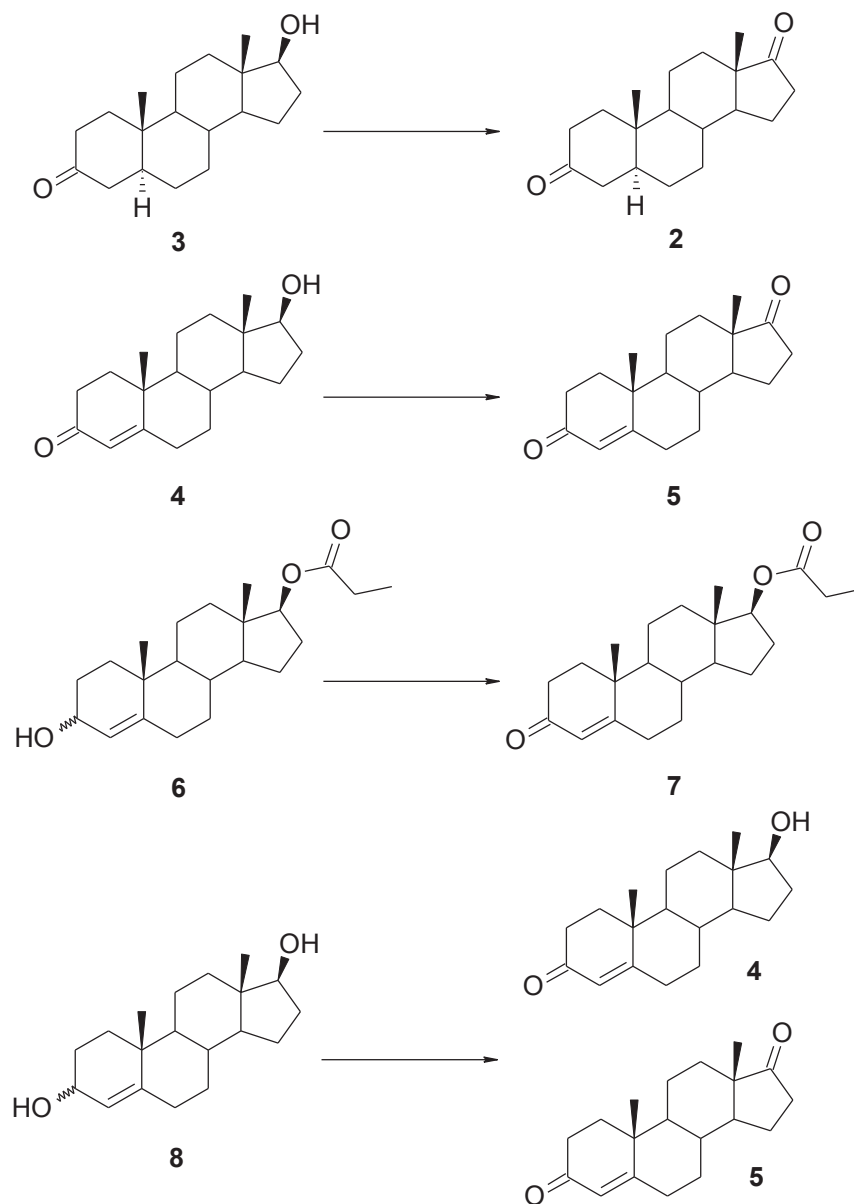
Under these conditions, testosterone (**4**) also reacted affording androstenedione (**5**), however it was not possible to completely convert the substrate into the product and the formation of by-products was observed. Possibly, concomitant allylic oxidation could occur with this substrate. After 44h under the best reaction conditions, according to the ¹H-RMN spectrum near 85% androstenedione (**5**) was present in the crude product (Table 3, entry 2). In order to see if the selectivity of the reaction can be improved, we performed the oxidation using half of the quantities of oxidant/catalyst and it was observed a better selectivity but a lower substrate consumption. After chromatographic column it was possible to isolate pure androstenedione (**5**) in a 30% yield (Table 3, entry 3).

The application of this system for the oxidation of allylic alcohols was also explored. For this, we used firstly the substrate 3,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate (**6**). This compound was prepared by us through a successful NaBH_4 reduction of testosterone propionate (**7**). This reaction revealed to be stereoselective, and the 3 β -OH isomer was the main diastereomer formed and only a very small quantity of the 3 α -OH derivative was detected in the ¹H-RMN spectrum. Interestingly, after this reduction, in addition to 3,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate (**6**) as the main reaction product, androst-4-ene-3,17 β -diol (**8**) was also formed and these two products were separated by chromatographic column. The oxidation of 3,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate (**6**) also succeeded, but, on contrary to our expectations, only after 23h of reaction, we observed total substrate consumption (Table 3, entry 2).

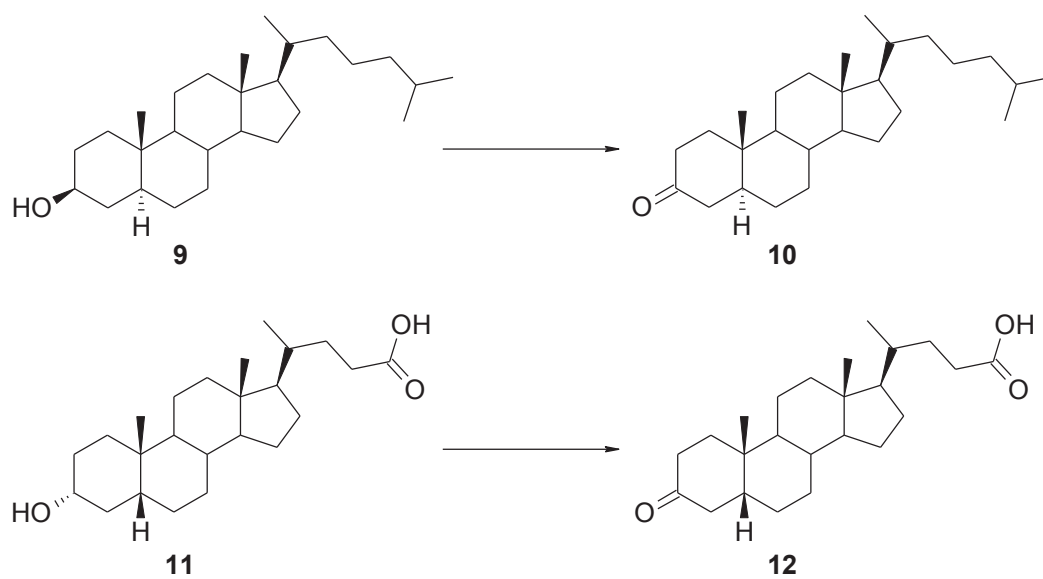
The next challenge was to study the oxidation selectivity in a molecule with the simultaneous presence of a 3-OH and 17-OH, androst-4-ene-3,17 β -diol **8**. When applied to this substrate, that was also prepared by us through a NaBH₄ reduction of testosterone (**4**), it was observed an initial conversion to testosterone (**4**) (TLC analysis), but a more apolar and predominant product also appeared, which was shown to be androstenedione (**5**). Unfortunately, the selective allylic alcohol oxidation was not possible to achieve and after chromatographic isolation, we could obtain BBB% of pure androstenedione (**5**) (Table 3, entry 5). As usually allylic alcohols are more reactive than saturated alcohols⁵⁸ due to the resonance observed in the enone products these results with the two studied steroidal allylic alcohols are surprising and until now we do not have a clear explanation to this fact.

The reactivity of non-androstane steroids such as 5 α -cholestanol (**9**) and lithocholic acid (**11**) was also studied (Table 3, entries 6 and 7). In these reactions, other solvents were explored due to observed solubility problems of the substrates. In the reaction of 5 α -cholestanol **9**, a partial reaction occurred, with the corresponding ketone obtained in a 68% proportion according to the relative integration of the signal of the 3 α -H in the ¹H-RMN spectrum (Table 3, entry 6). The change of the solvent to acetone/water did not improve the conversion of this alcohol to the ketone derivative. Probably, the changes of the reaction solvent, the low solubility of the substrate and even the presence of more tertiary carbons could explain this lower reactivity of the oxidation of its 3 β -hydroxyl group in comparison to androstane steroids. In the case of lithocholic acid (**11**), a very low reactivity was observed (Table 3, entry 7) - probably the change of the solvent as well as the stereochemistry of the hydroxyl group (wich is 3 α in this case) can explain this result.

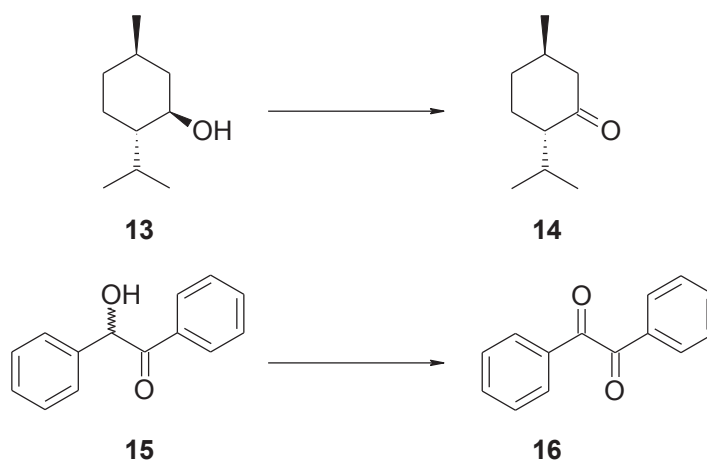
In order to study the applicability of this reaction to non-steroidal secondary alcohols, we used menthol (**13**) and benzoin (**15**) as substrates (Table 3, entry 9). The analysis of the ¹H-NMR spectrum of the crude product obtained after the reaction showed that menthone (**14**) was formed in about 15%. This poor yield can possibly be explained by the menthone (**14**) volatility as well as the presence of other oxidable points in the structure of mentol **13**. On other hand, the oxidation of benzoin (**15**), a benzylic secondary alcohol (Table 3, entry 10) successfully occurred and the corresponding ketone was obtained in a yield around 87%. This reaction can be favoured by the resonance of the benzylic ketone formed with the benzene ring.



Scheme 5 Oxidation of androstane steroidal alcohols



Scheme 6. Oxidation of 5α-cholestanol 9 and lithocholic acid 11.



Scheme 7 Oxidation of the non-steroidal compounds (+)-menthol 13 and benzoin 15

Entry	Substrate (mmol)	NaClO ₂ ^a (mmol)	NHPI (mmol)	Solvent (v/v)	Temp. (°C)	Time (h)	Product	Isolated yield ^b (%)
1	3 (0.25)	0.75	0.05	CH ₃ CH/H ₂ O (3:1)	60	23	2	82
2	4 (0.25)	0.75	0.05	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	50	44	5	(80) ^c
3	4 (0.25)	0.375	0.025	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	50	22	5	30
4	6 (0.25)	0.75	0.05	CH ₃ CH/H ₂ O (4:1)	50	23	7	89
5	8 (0.25)	0.75	0.05	CH ₃ CH/H ₂ O (3:1)	50	24	4	(30) ^d
							5	(70) ^d
6	9 (0.25)	0.75 ^d	0.05 ^f	1,4-dioxane/H ₂ O (3:1)	60	34	10	(67) ^e
7	9 (0.25)	0.75 ^d	0.05 ^f	CH ₃ COCH ₃ /H ₂ O (4:1)	60	37	10	--- ^g
8	11 (0.25)	0.75	0.05	1,4-dioxane/H ₂ O (2:1)	60	86	12	--- ^h
9	13 (0,25)	0.75	0.05	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	50	24	13	15
10	14 (0.25)	0.75	0.05	CH ₃ CH/H ₂ O (2:1)	60	24	15	88

Table 3 Oxidation of several secondary alcohols by the NaClO₂/NHPI system

^aSolid, 80% (Aldrich).

^bTraces of starting material and a by-product are visible in TLC plates but not detectable in ¹H-NMR spectrum (300 MHz).

^cEstablished by the relative integration of the signal of the 3 α -H (3.588 ppm) in the ¹H-NMR spectrum.

^dEstablished by the relative integration of the signal of the 3 α -H (3.584 ppm) in the ¹H-NMR spectrum.

^eEstablished by the relative integration of the signal of the 3 α -H (3.188 ppm) in the ¹H-NMR spectrum.

^fReaddition of the same quantity at 22h00

^gNot determined, due to TLC similarities with the result described in entry 6

^hNo considerable product was formed

4. Conclusions

A new reaction process for the oxidation of alcohols to ketones, consisting on the combination of sodium chlorite as oxidant and NHPI as catalyst in an aqueous solvent was developed and optimized.

This new system has the advantages of using a solid and economical oxidant that only originates NaCl as co-product, and an organocatalyst, which avoids the metal contamination of the reaction products. In addition, the reaction system works under mild reaction conditions and using an aqueous solvent, which can constitute a green approach to perform this transformation.

This system has interesting applications within the steroidal field, and it was observed that several steroidal alcohols, including allylic alcohols, were transformed to the corresponding ketones in high yields and purities. In addition, the non-steroidal benzylic alcohol benzoin was also successfully converted to the corresponding diketone derivative. Other alcohols, such as lithocholic acid and menthol, however, did not significantly reacted under these reaction conditions. From these studies it become clear that the best results were observed for androstane steroids and that this system is equally efficient to 3-OH and 17-OH alcohols. Interestingly, the results also points to a higher reactivity of 3 β -OH groups in comparison with for 3 α -OH alcohols.

The potential reaction mechanism was also studied by using known radical inhibitors, and it was observed that this reaction probably involves the formation of free radicals as intermediates.

In conclusion, an environmentally friendly approach for alcohol oxidations was developed, having several relevant advantages, including an interesting potential in the preparation of bioactive steroids.

5. Bibliography

1. Basics of Green Chemistry. <http://www2.epa.gov/green-chemistry/basics-green-chemistry#definition> (accessed 04 outubro 2013).
2. Anastas, P.; Eghbali, N., Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (1), 301-312.
3. Anastas, P.; Kirchoff, M., Origins, current status, and future challenges of green chemistry. *Accounts Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 686-694.
4. Clark, J, Green chemistry: challenges and opportunities. *Green Chem.* **1999**, *1* (1), 1-8.
5. Simon M.; Li C., Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1415-1427.
6. Strauss, C., A Strategic, 'Green' Approach to Organic Chemistry with Microwave Assistance and Predictive Yield Optimization as Core, Enabling Technologies. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62* (1), 3-15.
7. Gupta, M.; Paul, S.; Gupta, R., General aspects of 12 basic principles of green chemistry with applications. *Curr. Sci.* **2010**, *99* (10), 1341-1360.
8. Sheldon, R., Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1437-1451.
9. Laird, T, Green Chemistry is Good Process Chemistry. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16* (1), 1-2.
10. Dunn P., The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1452-1461.
11. Adam W.; Saha-Moller C.; Ganeshpure, P., Synthetic applications of nonmetal catalysts for homogeneous oxidations. *Chemical Reviews* **2001**, *101* (11), 3499-3548.
12. Ranu, B; Bhadra, S; Saha, D., Green Recyclable Supported-Metal Catalyst for Useful Organic Transformations. *Current Organic Chemistry* **2011**, *8*, 146-171.
13. *Guidance for Industry*. Food and Drug Administration, **2012**.
14. Tucker, J., Green Chemistry, a Pharmaceutical Perspective. *Organic Process Research and Development* **2006**, *10*, 315-319.
15. Solomons, T.W; Fryhle, C., *Organic Chemistry*. Tenth Edition ed.; Wiley: 2011.
16. Brégeault, J, Transition-metal complexes for liquid-phase catalytic oxidation: some aspects of industrial reactions and of emerging technologies. *Journal of Chemical Society* **2003**, *2003*, 3289-3302.

17. Caron, S.; Dugger, R.; Ruggeri, S.; Ragan, J.; Ripin, D., Large-Scale Oxidations in the Pharmaceutical Industry†. *Chemical Reviews* **2006**, *106* (7), 2943-2989.
18. Salvador, J., Silvestre, S.; Moreira, V., Recent Developments in Oxidative Processes in Steroid Chemistry. *Current Organic Chemistry* **2012**, *16*, 1243-1276.
19. Salvador, J.; Silvestre, S.; Moreira, V., Catalytic Oxidative Processes in Steroid Chemistry: Allylic Oxidation, . *Current Organic Chemistry* **2006**, *10*, 2227-2257.
20. Silvestre, S., Novos processos de oxidação ambientalmente aceitáveis usando esteróides como substratos. *Universidade de Coimbra, Coimbra*, **2007**.
21. Lemke, T.; Williams D; Roche V.; Zito, W., *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Seventh Edition ed.; 2013.
22. *Nomenclature of Steroids*. Joint Commission on Biochemical Nomenclature, **1989**.
23. Hanson, J., Steroids: partial synthesis in medicinal chemistry. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27* (6), 887-899.
24. Salvador, J.; Carvalho J.; Neves, M.; Silvestre, S.; Leitao, A.; Silva M.; Sa e Melo, M., Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30* (2), 324-374.
25. Daniel Lednicer, *Steroid Chemistry at a Glance*. 2011.
26. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/rheumatoid-arthritis-treatment-beyond-the-basics> (accessed 14.10.13).
27. Bijlsma, J., Disease control with glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2012**, *51*, iv9-iv13.
28. Smith, R.; Khanna, A.; Coward, R.; Rajanahally, S.; Kovac, J.; Gonzales, M.; Lipshultz, L., Factors Influencing Patient Decisions to Initiate and Discontinue Subcutaneous Testosterone Pellets (Testopel) for Treatment of Hypogonadism. *Journal of Sexual Medicine* **2013**, *10* (9), 2326-2333.
29. Sitruk-Ware, R.; El-Etr, M., Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric* **2013**, *16*, 69-78.
30. Sitruk-Ware, R.; Nath, A., Metabolic effects of contraceptive steroids. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* **2011**, *12* (2), 63-75.
31. Angela, M.; Brodie; Njar, V., Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment. *Steroids* **2000**, *65*, 171-179.
32. Zaccheria, F.; Ravasio, N.; Psaro, R.; Fusi, A., Synthetic scope of alcohol transfer dehydrogenation catalyzed by Cu/Al₂O₃: A new metallic catalyst with unusual selectivity. *Chemistry-a European Journal* **2006**, *12* (24), 6426-6431.

33. Mitsudome, T.; Mikami, Y.; Ebata, K.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., Copper nanoparticles on hydrotalcite as a heterogeneous catalyst for oxidant-free dehydrogenation of alcohols. *Chemical Communications* **2008**, (39), 4804-4806.
34. Mitsudome, T.; Mikami, Y.; Funai, H.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., Heterogeneous catalysis - Oxidant-free alcohol dehydrogenation using a reusable hydrotalcite-supported silver nanoparticle catalyst. *Angewandte Chemie-International Edition* **2008**, *47* (1), 138-141.
35. He, X.; Chan, T., New non-volatile and odorless organosulfur compounds anchored on ionic liquids. Recyclable reagents for Swern oxidation. *Tetrahedron* **2006**, *62* (14), 3389-3394.
36. Tsuchiya, D.; Tabata, M.; Moriyama, K.; Togo, H., Efficient Swern oxidation and Corey-Kim oxidation with ion-supported methyl sulfoxides and methyl sulfides. *Tetrahedron* **2012**, *68* (34), 6849-6855.
37. Chakraborty, V.; Bordoloi, M., Microwave-assisted oxidation of alcohols by pyridinium chlorochromate. *Journal of Chemical Research* **1999**, (2), 118-119.
38. Chhikara, B.; Chandra, R.; V. Tandon, IBX in an ionic liquid: eco-friendly oxidation of 17 alpha-methylandrostan-3 beta,17 beta-diol, an intermediate in the synthesis of anabolic oxandrolone. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (41), 7585-7588.
39. Kim, S.; Bae, S.; Lee, J.; Park, J., Recyclable gold nanoparticle catalyst for the aerobic alcohol oxidation and C-C bond forming reaction between primary alcohols and ketones under ambient conditions. *Tetrahedron* **2009**, *65* (7), 1461-1466.
40. Mitsudome, T.; Nouchi, A.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., Efficient Aerobic Oxidation of Alcohols using a Hydrotalcite-Supported Gold Nanoparticle Catalyst. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351* (11-12), 1890-1896.
41. M. S. Kwon; N. Kim; C. M. Park; J. S. Lee; K. Y. Kang; J. Park, Palladium nanoparticles entrapped in aluminum hydroxide: Dual catalyst for alkene hydrogenation and aerobic alcohol oxidation. *Organic Letters* **2005**, *7* (6), 1077-1079.
42. Nishimura, T.; Maeda, Y.; Kakiuchi, N.; Uemura, S., Palladium(II)-catalysed oxidation of alcohols under an oxygen atmosphere in a fluorous biphasic system (FBS). *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I* **2000**, (24), 4301-4305.
43. Mifsud, M.; Parkhomenko, H.; Arends, I.; Sheldon, R., Pd nanoparticles as catalysts for green and sustainable oxidation of functionalized alcohols in aqueous media. *Tetrahedron* **2010**, *66* (5), 1040-1044.
44. Z.; Hu Yao, X. B.; Mao, J. Y.; Li, H. R., An environmentally benign catalytic oxidation of cholesteryl acetate with molecular oxygen by using N-hydroxyphthalimide. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *11* (2013-2017).

45. Rajabi ,F.; Karimi, B., Efficient aerobic oxidation of alcohols using a novel combination N-hydroxy phthalimide (NHPI) and a recyclable heterogeneous cobalt complex. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2005**, 232 (1-2), 95-99.

46. Silvestre, S.; Salvador, J., Allylic and benzylic oxidation reactions with sodium chlorite. *Tetrahedron* **2007**, 63 (11), 2439-2445.

47. Krapcho, A., Uses of sodium chlorite and sodium bromate in organic synthesis. A review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2006**, 38 (177-216).

48. Šťastná, E; Černý, I.; Pouzar, V.; Chodounská,H., Stereoselectivity of sodium borohydride reduction of saturated steroidal ketones utilizing conditions of Luche reduction. *Steroids* **2010**, 75 (10), 721-725.

49. BDG Synthesis, Certificate of propionate testosterone analysis.

50. ¹H NMR trans androsterone. http://www.hmdb.ca/spectra/nmr_one_d/1347 (accessed 16.10.2013).

51. ¹H NMR Androstenedione. http://www.hmdb.ca/spectra/nmr_one_d/1055 (accessed 14.10.2013).

52. ¹H NMR Testosterone. http://www.hmdb.ca/spectra/nmr_one_d/1252 (accessed 14.10.2013).

53. ¹H NMR cholestanone. http://www.hmdb.ca/spectra/nmr_one_d/1576 (accessed 14.10.2013).

54. ¹H NMR cholestanol. http://www.hmdb.ca/spectra/nmr_one_d/1600 (accessed 14.10.2013).

55. Waterhous,D.; Barnes,S.; Muccio, D., Nuclear magnetic resonance spectroscopy of bile acids. Development of two-dimensional NMR methods for the elucidation of proton resonance assignments for five common hydroxylated bile acids, and their parent bile acid, SP-cholanoic acid. *Journal of Lipid Reserch* **1985**, 26.

56. Geng, X.;Wang,Z; Li,X.; Zhang, C., A Simple Method for Epoxidation of Olefins Using Sodium Chlorite as an Oxidant without a Catalyst. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70 (23), 9610-9613.

57. Shi, E.; Shao, Y.; Chen, S.; Hu, H.; Liu, Z.; Zhang, J; Wan, H, Tetrabutylammonium Iodide Catalyzed Synthesis of Allylic Ester with tert-Butyl Hydroperoxide as an Oxidant. *Organic Letters* **2012**, 14, 3384-3387.

58. *Modern Oxidation Methods*. 2nd Edition ed.; 2010.

The Bibliography according ACS style-guide.

Capítulo II- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

Uma das áreas de atuação do farmacêutico é a Farmácia Comunitária. As farmácias são locais por excelência de defesa da Saúde Pública, dada a sua privilegiada localização. Na Farmácia comunitária são prestados serviços de alta diferenciação técnico-científica que podem ser divididos em dois grupos: (a) serviços essenciais- como são a dispensa de medicamentos ou de outros produtos de saúde, a promoção do uso racional do medicamento e todos os aspetos de segurança e eficácia inerentes aos mesmos¹⁻³, a prevenção da doença/melhoria saúde, testes bioquímicos; (b) serviços diferenciados- seguimento farmacoterapêutico do doente.⁴

No capítulo I do presente relatório pretende-se descrever o estágio curricular realizado entre os dias 4 de Fevereiro e 3 de Maio de 2013, na *Farmácia da Alameda*, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

A *Farmácia da Alameda* situa-se na Alameda Pêro da Covilhã, na cidade da Covilhã, Portugal.

2. Organização da Farmácia

2.1. Instalações e equipamentos

Na *Farmácia da Alameda* realizam-se atividades de saúde e de interesse público dirigidas para o doente e dirigidas para o medicamento, nas quais se inclui a dispensa de medicamentos.² Esta obedece a uma série de disposições inscritas na lei que preveem as características físicas de uma Farmácia.^{1, 5} Assim, no cumprimento da lei, a *Farmácia da Alameda* possui instalações e equipamentos apropriados para o pleno desempenho das funções do farmacêutico.¹

A *Farmácia da Alameda* garante a acessibilidade a todos os utentes, independentemente do seu estado fisiopatológico. Possui condições de acesso a deficientes motores, como rampas de acesso em desníveis e balcões de atendimento adaptados, tal como previsto na lei.^{2, 6}

A *Farmácia da Alameda* cumpre pontos previstos na lei como a existência no exterior de um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA DA ALAMEDA” e o símbolo “cruz verde”, iluminados durante a noite.² Está presente, no exterior, o nome da farmácia e o nome completo do Diretor Técnico da mesma, o horário de funcionamento e a escala das farmácias de turno no

município.² A *Farmácia da Alameda* possui um horário alargado, funcionando de segunda a sábado, das 9h00 às 22h00. Para além deste horário, encontra-se aberta em caso de turno de serviço permanente.

No interior da *Farmácia da Alameda* está presente uma placa com o nome do Diretor Técnico, o Dr. Jacinto Figueiredo Campos. Além disso os Farmacêuticos e os colaboradores possuem um cartão contendo o nome e o título profissional para sua identificação, tal como previsto.^{1, 2} A *Farmácia* possui também afixados os serviços farmacêuticos de que dispõe com os respetivos preços, bem como a informação visível sobre a proibição de fumar e a existência de livro de reclamações (e de um procedimento específico para atender as reclamações passíveis de existir).²

As áreas das diferentes divisões da *Farmácia* são outro dos parâmetros legislados.⁵ A *Farmácia da Alameda* possui uma área total superior à área mínima útil obrigatória de 95m². A área de atendimento ao público possui balcões de atendimento com separação entre eles o que permite que seja mantida a privacidade no atendimento de cada utente. Além disso os balcões da *Farmácia* permitem um atendimento onde se mantém a comunicação entre o Farmacêutico e o utente, sem elementos dificultadores.¹ Na área de atendimento ao público encontram-se diversos lineares dedicados a dermocosmética, ortopedia, podologia, puericultura, vida saudável, vida sexual, medicamentos de uso veterinário, entre outros. A *Farmácia* disponibiliza cadeiras para os utentes esperarem pelo seu atendimento. Esta área de espera é diferente do espaço da cedência farmacêutica. Para o serviço noturno a *Farmácia da Alameda* possui um postigo de atendimento.¹

Anexa ao local de cedência existe uma sala de consulta farmacêutica com dimensão que obedece à prevista na lei, que possibilita um atendimento mais personalizado e a prestação de outros serviços farmacêuticos.^{2, 5} A sala é ventilada, livre de perturbações que possam interromper a comunicação.

Faz parte também da *Farmácia da Alameda* um outro gabinete dedicado aos exames complementares, onde é possível realizar testes bioquímicos como glicémia, hemoglobina, colesterol total, entre outros.

O laboratório da *Farmácia da Alameda* cumpre os requisitos legais, possuindo área mínima e todo o equipamento necessário à preparação de medicamentos manipulados.^{5, 7}

A zona de armazenamento é uma área exclusiva dos colaboradores da *Farmácia da Alameda* e nela tem lugar a receção de medicamentos e produtos de saúde, assim como realização de gestão de stocks, compras e outras tarefas características do aprovisionamento. Esta área cumpre igualmente a área mínima legalmente exigida.⁵

A *Farmácia da Alameda* tem uma sala destinada a formações onde decorrem as formações internas dos colaboradores assim como formações destinadas aos seus utentes e ao público em geral.

Possui também instalações sanitárias adaptadas a indivíduos portadores de deficiência.⁵

Os equipamentos da *Farmácia da Alameda* permitem o normal e correto desenvolvimento das funções do Farmacêutico na Farmácia. Cabe ao Diretor Técnico garantir a presença e preservação de todo este equipamento assim como a calibração de equipamentos quando necessário.¹

A *Farmácia da Alameda* cumpre os requisitos de segurança. Possui câmaras de vigilância (e o aviso de que o público está a ser filmado), ligado a entidades de segurança pública. Possui uma central de incêndios, sinalização de saídas de emergência, caminhos de evacuação devidamente identificados, extintores e primeiros socorros. Cada colaborador é responsável por conhecer e colocar em prática, em caso de necessidade, diversos procedimentos de evacuação.

2.2. Recursos Humanos

A *Farmácia da Alameda* possui nos seus quadros um total de cinco colaboradores do qual faz parte o Diretor Técnico, Dr. Jacinto Figueiredo Campos, Farmacêutico; Dr. Miguel Reis, Farmacêutico-substituto; Eugénio Gonçalves, Auxiliar Técnico de Farmácia; José Alberto Pais, Auxiliar Técnico de Farmácia; José Manuel Santos, Auxiliar Técnico de Farmácia. A Farmácia dispõe de um Diretor Técnico e de outro Farmacêutico, no mínimo, tal como consta na legislação.² A função de Diretor Técnico, ou de Farmacêutico substituto não é compatível com outras funções como Diretor Técnico de outra farmácia, entre outras situações previstas na lei.²

O Diretor Técnico desempenha uma variedade de funções. É o Diretor Técnico que assume a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na Farmácia, entre muitas outras funções descritas em anexo (anexo 17).²

Todos os colaboradores da Farmácia são obrigados a sigilo acerca da informação que conheceram decorrente da sua atividade, salvo quando estes fatos sejam preciso para “salvaguardar interesse de sensível superioridade”.²

A *Farmácia da Alameda* não é propriedade de um Farmacêutico. De acordo com a lei, o proprietário da Farmácia não tem de ser obrigatoriamente Farmacêutico, podendo ser uma pessoa singular ou sociedades comerciais.² Existem limites e incompatibilidades à propriedade

da farmácia a detenção de mais de 4 Farmácias. Considera-se como incompatibilidade o fato de ser médico, ser uma empresa grossista, ser empresa da Indústria Farmacêutica entre outras.² Contudo, na *Farmácia da Alameda*, tanto o Diretor Técnico como o Proprietário trabalham em conjunto pelo uso racional do medicamento.

2.3. Informação e Documentação Científica.

A *Farmácia da Alameda* possui uma biblioteca básica de Farmácia. Encontra-se no gabinete do Diretor Técnico e está acessível a todos os colaboradores da Farmácia. Esta biblioteca é um elemento de extrema importância uma vez que é dotada de publicações atualizadas que se podem demonstrar muito úteis no dia-a-dia do Farmacêutico Comunitário. Permite esclarecer dúvidas relativas aos medicamentos e ao seu bom uso. Existem publicações de carácter obrigatório, que estão presentes na *Farmácia da Alameda*, do qual fazem parte o Prontuário Terapêutico e a Farmacopeia Portuguesa.⁸ Também de carácter obrigatório são o livro de reclamações e o livro de registo de manipulados/ ficha de preparação. Existem outros documentos de natureza opcional como são o Guia Nacional de Medicamentos, o Índice Nacional Terapêutico, o Simpósio Terapêutico, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o dicionário de Termos médicos entre outras publicações.

2.4. Sistema Informático

O sistema informático é uma ferramenta de apoio ao trabalho do farmacêutico. Na *Farmácia da Alameda* o software utilizado é o *SIFARMA2000*. Este é um software direccionado a farmácias que permite acompanhar toda a parte do atendimento, sendo uma valiosa ajuda no aconselhamento e faturação, assim como no processo de gestão de stocks e compras.

O *SIFARMA2000* contempla um primeiro menu de atendimento, onde se torna possível realizar atendimento, consultar vendas anteriores, calcular o total de caixa, entre outros.

Outro dos menus é o de encomendas onde é possível encomendar produtos, escolhendo fornecedor, o medicamento e a quantidade. É igualmente possível fazer a receção dos produtos, e a sua devolução. A faturação é auxiliada por este instrumento, sendo possível consultar os lotes das receitas, o operador que efetuou a venda, a emissão de verbetes e outras aplicações. A gestão de utentes fica facilitada com a ajuda deste instrumento pois é possível criar fichas de utentes e ter acesso a todos os dados fisiopatológicos do utente. Por último permite a gestão de produtos, sendo possível a pesquisa de stocks de todos os produtos da Farmácia.

Durante o meu estágio não existiu necessidade de executar todas estas tarefas de forma manual, contudo é necessária a existência destas alternativas quando o sistema falha para prosseguir com o normal funcionamento da Farmácia.¹

O *SIFARMA2000* é periodicamente atualizado quer a nível de produtos/preços como da informação científica que disponibiliza. O Diretor Técnico atualiza o programa e as alterações produzidas são validadas

Outra temática de extrema importância no contexto do sistema informático é a proteção de dados. É importante respeitar as informações confidenciais do utente e garantir a utilização adequada da informação por parte dos colaboradores.

3. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na *Farmácia da Alameda* encontram-se disponíveis diferentes tipos de medicamentos^a. Existem ainda na *Farmácia da Alameda* produtos de saúde como são os dispositivos médicos, os produtos fitoterapêuticos, os produtos de alimentação especial e dietéticos, os produtos de dermocosmética, os medicamentos de uso veterinário, entre outros.

Em Farmácia comunitária utilizam-se sistemas de classificação de medicamentos como são a classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica. Os medicamentos podem ser classificados também como alopáticos e homeopáticos, sendo que ambos se encontram disponíveis na *Farmácia da Alameda*. Existem medicamentos sujeitos a circuitos especiais como são os estupefacientes/psicotrópicos e benzodiazepinas.

Os medicamentos genéricos^b têm sido alvo de diferenciação pelos utentes, tendo sido referenciados como oponentes aos medicamentos originais. Na cartonagem do medicamento consta a indicação que se trata de um medicamento genérico através da sigla MG. Segundo o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos genéricos são submetidos às mesmas disposições legais que os outros medicamentos. Se for demonstrada a bioequivalência do medicamento genérico este está dispensado da apresentação de ensaios pré-clínicos e clínicos.¹⁰ Uma vez que os medicamentos genéricos possuem substâncias ativas que estão no mercado há longos anos, podem ser considerados eficazes. Além disso possuem um perfil de segurança já conhecido. O preço dos genéricos é bastante mais reduzido (entre 20 a 35% mais baratos) sendo esta uma vantagem.¹⁰

Pude constatar a existência de algumas dúvidas, relativamente aos medicamentos genéricos, por parte dos utentes. Com regularidade, os utentes diziam que não queriam

^a “Medicamento: 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.”⁹ Estatuto do Medicamento, *Decreto-Lei nº 176/2006, de 20 de Agosto, 2006*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_1/035-E_DL_176_2006_VF.pdf (accessed 25.04.13).

^b “medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência”.

genéricos, mas sim o que “o médico mandou”. Uma situação curiosa acerca desta temática foi uma abordagem de um senhor que me perguntava onde eram feitos os genéricos de cada laboratório: “ se vierem lá da Índia não quero”.

Esclareci vários utentes que me interrogaram acerca dos genéricos, com perguntas como: “se dizem que são iguais, porque é que há uma diferença de preço tão grande?”. Concluí, durante o meu estágio que a maioria dos utentes não teve acesso a informação fidedigna sobre o assunto, sendo algumas “crenças” prevalentes e deturpadoras da realidade.

3.1. Medicamentos sujeitos a receita médica e Medicamentos Não sujeitos a Receita Médica.

Os medicamentos podem ser classificados em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamento Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Os MSRM não podem ser cedidos sem receita médica uma vez que o uso deste tipo de medicamento pode traduzir-se num risco para a saúde do doente, se não existir vigilância médica, mesmo quando o medicamento é usado para o fim a que se destina. Além disso o seu uso também pode constituir um risco para a saúde, pelo seu uso repetido, quando usado para um fim diferente. Os medicamentos também podem ser classificados de MSRM quando possuam substâncias cujas reações adversas sejam relevantes, assim como no caso de serem medicamentos formulados para administração via parentérica.⁹

Assim os MNSRM são definidos como sendo aqueles que não obedeçam aos requisitos expostos acima para os MSRM.¹¹

3.2. Medicamentos especiais: Psicotrópicos e Estupefacientes

Na prática farmacêutica deparei-me com receitas em que estavam prescritos medicamentos sujeitos a receita médica especial (MSRME). Estes medicamentos, estupefacientes e psicotrópicos, são sujeitos a controlo mais restrito dada a sua associação a atos ilícitos.¹²

Desde a publicação do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, alterado pela Lei n.º 45/96, de 3 de setembro, é exigido o cumprimento das normas definidas para controlo destas substâncias. A necessidade desta vigilância e monitorização é imposta aos medicamentos que contêm uma substância estupefaciente ou psicotrópica constantes nas tabelas I e II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que são constantemente

sujeitos a aditamento, assim como as substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.^{13, 14}

A prescrição destes medicamentos é feita através de uma receita eletrónica com identificação de receita especial (RE). Há que ter em conta algumas considerações durante a dispensa deste tipo de receita. Esta não pode conter a prescrição de outros medicamentos,¹⁵ sendo as restantes regras de prescrição mantidas (por exemplo no que toca ao número de embalagens por receita).¹⁶ A dispensa destes fármacos deve ser feita por farmacêuticos, e exige a prestação de informações adicionais por parte do utente durante a dispensa. É necessário fazer o preenchimento de um formulário que aparece no sistema informático aquando o cedência destes medicamentos. Deste fazem parte campos referentes ao nome de utente, número e data do documento identificativo (que pode ser passaporte no caso de cidadãos estrangeiros, ou outro documento com fotografia, na ausência dos documentos referidos, desde que requerida assinatura do adquirente).^{16, 17} São também registadas informações relativas à idade do adquirente, morada do utente, nome do médico, entre outros. Esta dispensa apenas é efetuada quando o adquirente é maior de 18 anos e se encontra em plenas funções psíquicas. No verso da receita devem constar as seguintes informações sobre o adquirente: nome; número e data do documento de identificação; assinatura do vigilante/responsável, no caso de se tratar de uma receita destinada a um menor; data da dispensa e assinatura legível do Farmacêutico.^{14, 16}

Depois de fotocopiar a receita, esta é colocada no local destinado à conferência de receituário. Depois da conferência esta é arquivada, juntamente com as restantes, durante um período de 3 anos na *Farmácia da Alameda*.¹⁵

O Diretor Técnico tem ainda que enviar trimestralmente, ao INFARMED, o registo de entradas dos psicotrópicos e estupefacientes e mensalmente o registo de saídas, para controlo de receituário. Segundo a Portaria nº137-A/2012 de 11 de Maio a Farmácia deve enviar até ao dia 8 do segundo mês seguinte aquele a que respeite, a lista relativa às receitas materializadas da prescrição eletrónica onde sejam prescritos estupefacientes ou psicotrópico. Nesta listagem deve ser incluídos os dados relativos ao adquirente. Contudo, quando se trata de uma receita manual, a fotocópia da receita com dispensa deste tipo de substâncias deve ser enviada ao INFARMED, até ao dia 8 do mês seguinte àquele a que diz respeito.¹⁵ Além disso, no final do ano tem de enviar também um balanço da entrada e saída destes medicamentos.

As benzodiazepinas também são sujeitas a controlo sendo necessário o envio do balanço anual das entradas e saídas na Farmácia, ao INFARMED.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

Estas são etapas essenciais do circuito do medicamento. O farmacêutico desempenha um papel crucial na gestão de stocks, para que os utentes vejam as suas necessidades satisfeitas e em simultâneo a farmácia mantenha a sua estabilidade económica.

4.1. Seleção de um fornecedor

A *Farmácia da Alameda* tem um fornecedor habitual a quem compra medicamentos e outros produtos de saúde. Para compras mais específicas, como material ortopédico, a *Farmácia da Alameda* tem outro fornecedor especializado na área. Estas últimas, são chamadas vendas diretas uma vez que são feitas diretamente ao fornecedor, sem passar pelo distribuidor. Não são realizadas diariamente mas apenas quando tal se justifica. O mesmo acontece com outros produtos como linhas de dermocosmética. Por vezes existe necessidade de fazer compras diretas aos laboratórios produtores de determinados medicamentos. Isto acontece em duas situações: quando o volume de vendas justifica a compra de um número de unidades elevado, beneficiando de produtos como bónus, ou quando existe dificuldade em obter diretamente os medicamentos pelo grossista habitual.

4.2. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde

A aquisição de medicamentos e produtos de saúde deve ser realizada tendo em conta critérios de gestão adequados para que não sejam desperdiçados recursos económicos. Dada a sazonalidade de alguns produtos (protetores solares, antigripais, antihistamínicos) torna-se essencial a gestão de stocks diária e a aquisição de um número correto dos medicamentos e produtos de saúde. Além deste fator, as características dos utentes da *Farmácia da Alameda* condicionam muito a eleição de produtos de saúde, na altura da aquisição.

Pelo que observei e face ao panorama atual, a gestão de compras é o ponto fulcral para o equilíbrio financeiro da farmácia. Os *stocks* estão reduzidos a números que permitam satisfazer no imediato as necessidades dos utentes. O facto de existirem várias entregas ao longo do dia pelo distribuidor permite a adequação dos *stocks* em tempo real, consoante as necessidades.

A aquisição de medicamentos e produtos de saúde é da responsabilidade do Diretor Técnico da *Farmácia da Alameda*. As encomendas diárias são feitas duas vezes ao dia, normalmente, com a ajuda do programa *SIFARMA2000* que propõe a encomenda de produtos tendo em conta o *stock* máximo e mínimo anteriormente definido pelo Diretor Técnico. Surge assim o conceito de Ponto de Encomenda, que se pode definir como um valor estabelecido com base nos níveis máximos e mínimos, a partir do qual se propõe uma nova encomenda. Contudo o ato da encomenda não se limita a aprovação da proposta. É importante a consulta cuidadosa do histórico de vendas de cada produto bem como a sua media mensal de vendas. É

importante ter em conta a sazonalidade do produto e o orçamento da Farmácia para compras. Após a conclusão da encomenda esta é enviada via *modem* ao fornecedor.

Contudo, para além da encomenda diária e devido aos reduzidos *stocks*, a aquisição de medicamentos, era feita pelos colaboradores, por telefone ao longo do dia, mediante as necessidades. Senti essa necessidade de realizar encomendas, durante o atendimento, pois nalguns casos eram precisas mais unidades do medicamento do que as que estavam disponíveis na farmácia. Assim, satisfaziam-se todas as necessidades dos utentes, salvo rutura de *stock* por parte do armazenista.

4.3. Receção e Armazenamento de encomendas.

Assim que a encomenda chega via transportadora do fornecedor, ou por correio, esta dá entrada na área de aprovisionamento da *Farmácia da Alameda*. Aí é rececionada, com base nas encomendas realizadas. Os produtos acondicionados em contentores de plástico são transferidos para as gavetas de receção. O colaborador responsável por esta tarefa confere se os produtos recebidos correspondem aos encomendados. Além disso verifica, por exemplo a integridade das embalagens, entre outros fatores.

A armazenagem da maior parte dos medicamentos é feita com a ajuda de um *robot* na *Farmácia da Alameda*. Este equipamento permite a armazenagem de medicamentos durante a receção. Através da leitura do código de barras o *robot* deteta o produto e armazena-o de forma aleatória, isto é, não organiza nas prateleiras por ordem alfabética ou de grupo terapêutico. Sempre que se introduz um produto é necessário inserir o prazo de validade, para que o *robot* faça a dispensa do produto com o prazo de validade mais curto em primeiro lugar. Este equipamento torna o espaço de armazenamento mais reduzido e permite minimizar erros de armazenagem e de dispensa.

As faturas que acompanham os produtos são conferidas e assinadas pelo colaborador que efetuou a receção. As faturas são posteriormente arquivadas e enviadas para a contabilidade, ficando o duplicado na farmácia.

O armazenamento dos medicamentos não sujeitos a receita medica é feito de forma tradicional, por ordem crescente de validade, da frente para trás, para que o primeiro medicamento seja o de validade mais curta. O mesmo acontece com os produtos de dermocosmética, de puericultura, de saúde sexual e de ortopedia, entre outros

Observei que alguns medicamentos, como vacinas, necessitam de um armazenamento especial. Estes medicamentos são armazenados em frigoríficos, sob condições de temperatura controladas através de sensores de temperatura. Existe também na *Farmácia da Alameda* um

sistema de ventilação em toda a Farmácia de temperatura ajustável e sondas de registo de temperatura e humidade (termohigrómetros) nos locais de armazenamento.² Acompanhei o controlo de temperaturas e humidade feito semanalmente pelo farmacêutico. Observei também que a calibração dos sensores é realizada periodicamente.

Observei também que existem produtos cuja receção é sujeita a determinadas exigências, como é o caso de medicamentos psicotrópicos/estupefacientes e benzodiazepinas. É necessária a existência de um registo de requisição destes medicamentos que deve vir junto com a fatura enviada pelo fornecedor. Esta requisição vem em duplicado, sendo que, depois de assinada e carimbada pelo diretor técnico deve permanecer uma guia na farmácia durante 3 anos e a outra guia (duplicado) deve ser enviada ao fornecedor.

4.4. Devoluções

Por vezes surge necessidade de emitir notas de devolução, isto é de devolver o produto recebido. Efetuei notas de devolução de produtos recebidos com embalagens danificadas, prazos de validade expirados, alterações na conservação de produtos entre outros motivos. O motivo deve ser devidamente justificado. O fornecedor pode trocar o produto ou emitir uma nota de crédito referente ao produto.

4.5. Marcação de preços

Depois de registados os produtos e confirmada a encomenda, são verificados e corrigidos se houver tal necessidade, os preços de custo. Estes devem ser sempre introduzido de acordo com a fatura da respetiva encomenda para equivalência de valores totais da fatura. A marcação do Preço de Venda ao Público (PVP) é feita de maneira diferente consoante o tipo de medicamento. Quando se trata de um medicamento sujeito a receita médica, o PVP vem assinalado na fatura de acordo com as respetivas margens legais.¹⁸ No caso de ser um medicamento não sujeito a receita médica não participado (medicamento de venda livre) ou de outro produto de saúde, o cálculo do preço tem em conta o preço de compra do dito produto ou medicamento, o valor do IVA aplicado (6% para medicamento, 23% para outros produtos) e a margem da farmácia, definida pelo Diretor Técnico e pelo proprietário. Estes últimos produtos são etiquetados de acordo com o preço definido e devidamente arrumados.

4.6. Controlo de prazos de validade

Todos os meses, na *Farmácia da Alameda* é retirada uma listagem dos medicamentos e produtos de saúde cujos prazos de validade se aproximam do fim. São retirados todos os produtos com validade inferior a 3 meses. Estes são armazenados numa zona diferente, própria para este tipo de produtos, fora dos lineares de acesso ao utente. Quando os produtos apenas têm dois meses de validade são devolvidos ao fornecedor para troca por outros produtos ou crédito, de acordo com as normas de cada fornecedor.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O atendimento é o momento mais importante da prática farmacêutica no palco da Farmácia Comunitária. Na *Farmácia da Alameda* é muito valorizado o atendimento com qualidade, em que se pretende conceder toda a informação adequada ao bom uso do medicamento para a promoção da saúde e qualidade de vida do utente. Segundo o código deontológico é dever do Farmacêutico assegurar que “na dispensa do medicamento, o doente recebe informação correta sobre a sua utilização”¹⁹

Uma das metas da *Farmácia da Alameda* é aproximar a Farmácia do utente, tornando o utente o foco da farmácia e de todos os profissionais.

A comunicação em saúde, e em particular na Farmácia, reveste-se de elevada importância. Na comunicação intervêm elementos linguísticos, e não linguísticos como são o tom de voz, os gestos e movimentos corporais. No processo de comunicação intervêm o emissor e o recetor. Contudo existem barreiras para a comunicação que podem ser originadas quer no emissor, como no recetor ou no seu entorno. Aplicando estes conceitos à prática farmacêutica pode dizer-se que é essencial que o Farmacêutico utilize uma linguagem adequada ao utente, concreta, sem excesso ou falta de informação. Contudo podem existir erros de comunicação quando o utente ou o Farmacêutico não possuem capacidade de escuta e possuem filtros à informação cedida. A Farmácia deve, também por este motivo, possuir um reduzido ruído ambiental, e devem ser evitadas as interrupções à comunicação.²⁰

Ao ser utilizado um discurso adequado aumenta-se a probabilidade de o utente cumprir as medidas farmacológicas e não farmacológicas.²¹

Foi-me ensinado que, durante o atendimento não devemos esquecer a regra dos 4 C's: *Contactar; Conhecer; Convencer; Concluir*. Quando o utente chega devemos *Contactar*, isto é cumprimentar e colocarmo-nos à disposição do utente. De seguida vamos *Conhecer* o utente, percebendo o que deseja e tentando conhecer o seu historial fisiopatológico, a sua condição e necessidades. O terceiro “C” diz respeito ao aconselhamento, ou seja o momento em que tentamos “*Convencer*” que determinado medicamento é mais adequado do que outro naquela situação concreta daquele utente com aquele determinado perfil e antecedentes, no caso de medicamento não sujeito a receita médica. Por último existe a *Conclusão*. Esta etapa não se trata de efetuar o pagamento apenas. Este é o momento em que se explica a posologia, as precauções que o utente deve tomar durante a toma daquele fármaco, assim como a forma de conservação do medicamento. Depois deste processo o Farmacêutico deve disponibilizar-se para responder a eventuais dúvidas sobre a terapêutica.

Além da transmissão de informação acerca dos medicamentos é importante estar atento ao que os utentes comunicam. Existiram situações em que os utentes reportaram uma reação

adversa associada a medicamento(s) (RAM) isto é a “resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos”²² que não constava do Resumo das Características do Medicamento (RCM), ou que apareceu numa frequência superior à descrita. Face a esta situação o Farmacêutico deve notificar ao Sistema Nacional de Farmacovigilância^c a ocorrência. Contudo, a notificação de reações adversas pode ser feita também pelos utentes através do *Portal RAM* que se encontra disponível através da internet. Esta plataforma permite recolher informação acerca das suspeitas de RAM que podem ser feitas tanto por utentes como por profissionais de Saúde.²³

Outro dos papéis do Farmacêutico, inserido na tríade farmacêutico-medicamento-utente, é a consciencialização ambiental. A *ValorMed®* concretiza o conceito de sistema integrado de recolha de embalagens e medicamentos fora de uso. É importante alertar os utentes da especificidade do medicamento em termos ambientais. Estes resíduos devem ter uma triagem adequada e seguir um circuito especial de destruição.²⁴ Assim deve aconselhar-se a entrega dos medicamentos na Farmácia após o término do seu uso ou por se encontrarem fora de validade. Este procedimento ajuda a diminuir possíveis equívocos entre embalagens anteriormente utilizadas e a terapêutica atual.

6. Dispensa de Medicamentos sujeitos a receita médica

6.1. Prescrição médica (leitura, avaliação e interpretação)

Muitas das vezes os utentes da *Farmácia da Alameda* trazem consigo uma prescrição médica. Diferentes modelos de receitas entraram em vigor dia 1 de abril de 2013, durante o meu estágio.²⁵ São elas: a receita médica materializada e guia de tratamento; a receita médica renovável materializada e guia de tratamento e; a receita médica pré-impressa. O novo modelo de receita médica aplica-se à prescrição de medicamentos e inclui outros medicamentos e produtos de saúde.

A maioria das prescrições com que me deparei eram feitas eletronicamente. As prescrições manuais apenas se realizam em exceções como as seguintes:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação do prescritor, previamente confirmada pela Ordem dos Médicos;
- Prescrição ao domicílio;
- Outras situações até um máximo de 40 receitas.¹⁵

^c A Farmacovigilância tem como objetivo a deteção, avaliação e prevenção de RAM, com vista ao aumento da qualidade e segurança na utilização de medicamentos. ²² INFARMED. Farmacovigilância. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA (accessed 04.07.2013).

Contudo, a prescrição manual deve contemplar a vinheta respetiva à identificação do prescriptor. No caso de a prescrição ser feita em instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS) ou instituições com acordos com as administrações regionais, é necessária a presença de uma vinheta identificativa do local de prescrição. No caso de se tratar de uma prescrição destinada a um pensionista, com regime de comparticipação diferente, a vinheta é de cor verde.¹⁵

Observei também que algumas receitas podem ser renováveis contendo até 3 vias, desde que nela estejam presentes medicamentos contemplados pela da tabela nº2 da Portaria nº1471/2004, de 21 de dezembro. Estas receitas são válidas por 6 meses.

Em cada receita podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo ser excedido o valor de 2 embalagens por medicamento nem um total de 4 embalagens. Excetuam-se as situações de prescrição para dispensa em quantidade individualizada. Podem ser dispensadas 4 embalagens do mesmo medicamento quando este se apresentar sob a forma de embalagem unitária.¹⁵ A prescrição é feita por Denominação Comum Internacional (DCI), forma farmacêutica, dosagem, apresentação e posologia.¹⁵ A prescrição também pode ser feita por nome comercial de medicamento ou por titular de AIM em três situações:

1. no caso de não existirem medicamentos similares do medicamento de marca;
2. quando medicamento não disponha de genérico similar comparticipado
3. mediante justificação técnica do médico.

Do ponto 3, fazem parte as seguintes justificações constantes nas alíneas do ponto 3 do artigo 6 da portaria nº137-A/2012 de 11 de maio:

- a) “Prescrição de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED;
- b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I.P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substancia ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.”¹⁵

A guia de tratamento é um documento emitido juntamente com a receita eletrónica destinado ao utente. Além de conter informação respeitante à receita, local de prescrição, prescriptor e utente contém também informação relativa ao medicamento prescrito e sobre os encargos dos utentes. As novas guias de tratamento apresentam também o código de acesso que permite autorizar a farmácia a ter acesso à receita para dispensa dos medicamentos e o código do direito de opção, que é utilizado pelo utente quando este exerce o direito de opção por medicamento (em utilização apenas após a desmaterialização da receita).^{16, 26}

6.2. Análise Farmacêutica da Prescrição Médica, prévia à dispensa.

Prescrição eletrônica

Aprendi, durante o estágio, que é importante analisar a prescrição médica antes de proceder ao ato da dispensa. Importa verificar antes de efetuar a dispensa: número da receita, identificação do local de prescrição, identificação do prescritor (vinheta do médico no caso de receita pré-impressa); nome do utente; entidade financeira responsável, identificação do medicamento, justificação técnica (se aplicável); identificação do regime especial de comparticipação; data da prescrição; assinatura do médico prescritor; assinatura do utente.²⁶

Se o medicamento for identificado por DCI, é importante analisar os medicamentos prescritos e verificar se contempla:

1. DCI ou nome da substancia ativa;
2. Dosagem;
3. Forma farmacêutica;
4. Dimensão da embalagem;
5. Posologia;
6. Número de embalagens;
7. Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM): este agrupa (1), (2), (3), tipo embalagem, (6).

Se o medicamento for identificado através de prescrição por marca, deve conter o nome comercial do medicamento e do titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), e o número de registo do medicamento representado em dígitos e código de barras.¹⁶

Aprendi também que se deve perceber se existe comparticipação especial de medicamentos. Esta está assinalada pela letra “O” e deve conter o despacho que estabelece esse regime especial.¹⁶

A prescrição pode ser válida por 30 dias ou por 6 meses dependendo se se trata de uma receita não renovável ou renovável respetivamente.

Vivenciei situações em que a prescrição não era clara. Face a esta situação estabeleceu-se contacto com o médico para obter o dito esclarecimento. Numa dessas situações a prescrição feita era de um produto de dermocosmética, em que a sua denominação era dúbia, existindo dois produtos com aquela designação. Após esclarecimento pelo médico, foi dispensado o produto correto.

Prescrição manual

Embora tenham sido situações pontuais, também me deparei com prescrições manuais. Nestas é importante verificar a presença da identificação do prescriptor e local de prescrição, incluído vinheta(s) e cor da mesma. Deve ser verificar a existência da exceção legal aplicável. Além disso também devem ser verificados os dados do utente e de identificação de medicamentos e de participações especiais (iguais aos descritos para a receita eletrónica). A receita manual é válida por 30 dias seguidos, a partir da data de prescrição. Existem algumas particularidades relativas à prescrição manual e à sua validação. Em primeiro lugar estas não podem estar rasuradas nem possuir caligrafias diferentes ou serem utilizadas canetas diferentes. Em segundo lugar a receita manual não pode ser renovável.

A falta de alguns elementos implica a recusa da dispensa do medicamento, tal como experienciei. Contudo, a ausência de dados como nome ou número de utente, data, entidade responsável pelo pagamento e assinatura do utente na frente da receita, não invalida a dispensa dos medicamentos constantes na mesma. Isto é aplicável tanto a receitas eletrónicas como manuais.¹⁶

6.3. Dispensa

O utente deve ser informado pelo Farmacêutico acerca do medicamento com o menor preço, que cumpre a prescrição. A Farmácia tem de ter em *stock* 3 medicamentos de cada grupo homogéneo, no mínimo, que façam parte dos 5 medicamentos como preço mais baixo. Se não tiver, dispõe de um prazo de 12h para repor o *stock* e efetuar a dispensa.^{16, 27}

6.3.1. Prescrição por DCI:

Após a verificação da receita e se o medicamento for prescrito por DCI podem ocorrer duas situações que exigem um procedimento diferente. O medicamento pode possuir grupo homogéneo^d ou não. Os grupos homogéneos são atualizadas trimestralmente, bem como o cálculo do preço de referência^e.²⁹

Durante a dispensa surgiram algumas receitas com prescrição por DCI. O primeiro passo é perguntar ao utente se tem preferência no medicamento, isto é, se o utente deseja exercer o seu direito de opção. Observei durante o meu estágio que esta questão levanta muitas dúvidas aos utentes uma vez que existe uma larga oferta de medicamentos do mesmo grupo homogéneo, de uma forma geral. Além disso, constatei que alguns utentes não entendem ainda o conceito de medicamento genérico. Se o utente exercer o seu direito de opção, e

^d um conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, forma farmacêutica, dosagem e via de administração, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico existente no mercado” 28. Sistema de preços de referência aplicável à comparticipação do Estado no preço de medicamentos prescritos e dispensados aos utentes do Serviço Nacional de Saúde, *Decreto-Lei n.º 270/2002, 2002*. <http://www.dre.pt/pdf/s/2002/12/278A00/75207522.pdf> (accessed 03.05.13).

^e “o valor sobre o qual incide a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos incluídos em cada um dos grupos homogéneos, de acordo com o escalão ou regime de comparticipação que lhes é aplicável” 28. *Ibid.*

existir grupo homogéneo, pode optar por qualquer medicamento que possua a mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similares ao que consta na receita, isto é, que tenha o mesmo CNPEM. Desta forma o doente deve assinar em como assume a diferença de preço, no verso da receita.¹⁶ No caso de o utente não exercer o seu direito de opção, e existir grupo homogéneo, deve ser dispensado o medicamento mais barato dos 3 medicamentos do grupo homogéneo, que existem obrigatoriamente na Farmácia (que pertencem aos 5 medicamentos com os preços mais baixos, dentro daquele grupo homogéneo)¹⁶.

Se não existir grupo homogéneo, como é o caso do ácido fólico, e o doente não exercer o seu direito de opção, então deve ser cedido o medicamento mais barato que cumpre a prescrição.²⁹ No caso de o utente exercer o seu direito de opção, pode escolher um medicamento com o mesmo CNPEM (assinando em conforme exerceu o seu direito).¹⁶

6.3.2. Prescrição por nome comercial ou por titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

Perante este tipo de prescrição tive de identificar uma das duas seguintes situações:

1. Trata-se de um medicamento de marca, sem similar ou cujo genérico similar participado não existe;
2. Existe prescrição com justificação técnica do médico.

No caso 1, apenas um único medicamento prescrito pode ser prescrito dessa forma, não podendo a receita possuir prescrição de mais medicamentos. Face a esta situação dispensava o medicamento indicado. No caso de existirem mais medicamentos similares aprendi que a dispensa deve ser efetuada como se a prescrição fosse feita por DCI.

No caso 2, a prescrição apenas pode contemplar um medicamento prescrito por nome comercial ou por titular de AIM. Se forem incluídas as exceções das alíneas a) e b), apenas pode ser dispensado o medicamento prescrito. Se for apresentada a alínea c) (continuidade de tratamento), o utente pode escolher um medicamento com preço inferior ao do medicamento prescrito. Durante o meu estágio, da mesma receita não podia constar mais do que um medicamento com alínea c), sendo dispensado o medicamento se a prescrição fosse por DCI.^{15, 16}

Variadas vezes, a prescrição médica não era feita por DCI mas sim com indicação de titular de AIM, onde estava indicado um nome de um medicamento genérico de um determinado laboratório. Contudo não estava especificada nenhuma exceção. Causava muita admiração aos utentes dizer que o médico tinha indicado um genérico de uma determinada marca. Nestas situações, os utentes ficavam indecisos, havendo quem optasse pelo “medicamento que o médico mandou” e quem optasse pelo medicamento “de marca”. A

maioria das pessoas perguntava-me qual a diferença de preço. Se se tratasse de uma diferença substancial, muitas vezes optavam por um genérico, se a diferença fosse “só 5 euros” ou menor, normalmente optavam pelo medicamento “de marca”.

Em resumo, aquando da dispensa, é dever do Farmacêutico perguntar qual dos medicamentos o utente deseja, desde que estes estejam incluídos no mesmo grupo homogéneo. Esta etapa requer atenção do Farmacêutico para que não ceda um medicamento, que embora possa ter o mesmo princípio ativo e dosagem, não faça parte do grupo homogéneo.

Contudo existem exceções. O utente não tem direito de optar pelo medicamento que cumpre a prescrição quando apenas existe um medicamento comercializado com aquela substância ativa (comparticipado ou não, dependendo do tipo de medicamento prescrito). Outra exceção surge quando nas receitas são apresentadas as justificações técnicas supracitadas.

6.3.3. Outras situações que podem acontecer durante a prescrição:

Durante o atendimento ocorreram situações em que a receita não apresentava a dimensão da embalagem prescrita. Perante esta omissão dispensei a embalagem de menor dimensão. Além disso, caso o utente não pretenda adquirir todos os medicamentos constantes na receita, deve-se riscar o dito produto da receita, na presença do utente.¹⁶

Depois de o utente ter optado pelo medicamento (se aplicável), procede-se à dispensa do(s) medicamento(s).

Na *Farmácia da Alameda* existe um *robot* de armazenamento e dispensa de medicamentos. Este é um elemento que potencia a relação entre o farmacêutico e o utente, uma vez que não é necessário sair da presença do utente. Além disso, o compasso de espera entre o pedido de dispensa ao *robot* e a chegada efetiva permite prestar esclarecimentos acerca da posologia, ou em relação a precauções relativas ao medicamento em questão.

6.3.3.1. Entrega ao domicílio

A entrega ao domicílio é um dos serviços que presta a *Farmácia da Alameda*. O pedido é feito através de telefone ou e-mail e a dispensa e entrega é realizada pelo pessoal da Farmácia no domicílio do utente.² Tive oportunidade de registar pedidos feitos telefonicamente, durante o meu estágio. Depois de receber os pedidos, colocava o medicamento ou produto em questão na área destinada às entregas para que outro colaborador efetuasse a distribuição. Este serviço permite que alguns utentes que possuam,

por exemplo, problemas de mobilidade, tenham acesso aos medicamentos e produtos de saúde.

6.4. Posologia, modo de administração; precauções e contraindicações dos medicamentos a dispensar.

Durante o ato da dispensa é essencial assegurar que o doente entende o efeito do medicamento que lhe foi prescrito, ou no caso de medicação crónica, que o doente reconhece a sua medicação. Entendi, durante o estágio que é importante explicar de forma adequada e com um discurso perceptível pelo utente o esquema terapêutico a seguir, isto é, a quantidade e a hora de cada toma, bem como o modo de administração, de acordo com a indicação médica. Para evitar esquecimentos, inscrevia a posologia em etiquetas personalizadas, preenchidas através do software. Estas são impressas por uma impressora de etiquetas o que permite uma leitura correta da forma de tomar o medicamento, evitando esquecimentos e enganos por letra não legível.

Existem medicamentos que necessitam de precauções adicionais durante a sua utilização, quer por necessidade de acondicionamento especial, quer por necessidade de cuidados especiais. É por isso imprescindível transmitir estes cuidados para que o sucesso terapêutico seja atingido.

Deparei-me nalgumas situações com doentes polimedicados. Neste grupo de utentes as interações podem acontecer, o que me exigiu uma atenção especial para detetar e resolver este tipo de problemas.

Nalguns casos existem contraindicações que devem ser consideradas, aquando da dispensa. Não detetei contraindicações do fármaco para o doente. Contudo, se tal acontecesse deveria contactar o médico antes de efetuar a dispensa do medicamento ao utente.

Em diversas patologias as medidas farmacológicas devem ser acompanhadas de medidas não-farmacológicas de elevada relevância. Foram-me colocadas questões acerca da alimentação mais correta em doentes com níveis de colesterol elevado. Conversei com o doente acerca de alimentos a evitar, e forneci suporte escrito (revistas) sobre alimentação saudável. Além disso sugeri o início de uma atividade física através da caminhada. Aconselhei um controlo dos níveis de colesterol regular.

6.5. Acordos, protocolos e entidades- regimes de comparticipação

A fase seguinte do processo de atendimento e dispensa é a aplicação da comparticipação, quando tal existe. Atualmente a comparticipação pode acontecer por regime geral ou por regime especial.¹⁶ No regime geral, a maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica são comparticipados, sendo que o utente apenas paga uma parte do custo total do medicamento à Farmácia. Os diferentes escalões de comparticipação correspondem a diferentes percentagens de comparticipação. Os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que fazem parte de cada escalão são definidos pelo Ministério da Saúde.^{16, 30}

Os regimes especiais de comparticipação podem dividir-se em dois grupos:

- Beneficiários;
- Patologias ou grupos especiais de utentes.

Do primeiro grupo fazem parte os pensionistas em regime especial que são contemplados por uma comparticipação adicional. Os medicamentos que possuam um preço de venda menor ou igual ao 5º preço mais baixo do grupo homogéneo respetivo são comparticipados em 95%, para o conjunto dos escalões, no caso de utentes pensionistas.¹⁶ Existe também um regime de comparticipação para medicamentos utilizados em patologias especiais, de dispensa exclusiva em farmácia de oficina. É o caso de patologias como Paramiloidose, Lupus, Hemofilia, Hemoglobinopatias, doença de Alzheimer, Psicose maniaco-depressiva, Doença Inflamatória intestinal, Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante, Dor oncologia moderada a forte, Dor crónica não oncológica moderada a forte, procriação medica assistida e Psoríase.³¹

Durante o estágio as entidades de faturação foram alteradas. A Assistência na doença da Policia de Segurança Publica, a Assistência na doença de Militares das Forças Armadas e a Direção-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas (ADSE) passaram a ser faturadas ao Sistema Nacional de Saúde (SNS), por exemplo. Deparei-me com prescrições de determinados medicamentos em que o utente apresentava um cartão alusivo a protocolo com a Indústria Farmacêutica. Neste caso a Indústria Farmacêutica comparticipa a medicação, reduzindo assim a despesa para o utente.

A *Farmácia da Alameda*, dada a sua localização na Covilhã, está muito familiarizada com os utentes que pertencem aos Pensionistas da Indústria dos Lanifícios. Este organismo comparticipa na totalidade todos os medicamentos sujeitos a receita médica. Nesta situação é necessário fotocopiar a prescrição e juntar o recibo relativo à dispensa dos mesmos. Estes documentos são depois entregues pelos utentes para reembolso do valor pago.³²

6.6. Preenchimento da receita- verso da receita

Após todo o processo de atendimento/dispensa, descrito anteriormente executava os comandos necessários à impressão do verso da receita. Este é da responsabilidade da farmácia. Nele deve constar a identificação da farmácia, a informação relativa ao medicamento em caracteres e código de barras, o preço total de cada medicamento, o valor total da receita, encargo do utente e comparticipação do estado em valor por medicamento e relativo ao total assim como data da dispensa. Toda esta informação é organizada e impressa, através do software existente. Adicionalmente existe uma zona onde são impressas as declarações do utente cujas expressões variam consoante a situação. As expressões são apresentadas em anexo. (anexo 18) É obrigatória a assinatura do utente, no local destinado ao efeito. Quando o doente não sabe assinar, a assinatura é feita a rogo. ¹⁶ Por último assinava o verso da receita e colocava o carimbo da farmácia.

6.7. Verificação farmacêutica da receita médica após a dispensa

Após a dispensa da medicação que consta na receita médica, esta permanece na Farmácia e é sujeita a verificação.

Tabela 1. validação de prescrição (Portaria nº137-A/2012 de 11 de Maio)

Receita eletrónica		Receita manual	
a)	número da receita	Identificação da exceção	a)
b)	Local de prescrição;	Vinheta identificativa do local de prescrição (se aplicável)	b)
c)	Identificação do médico prescriptor;	Vinheta do médico; Identificação da especialidade médica (se aplicável e contato telefónico.	c)
d)	Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;		d)
e)	Entidade financeira responsável;		e)
f)	Referência ao regime especial de comparticipação (se aplicável);		f)
g)	DCI;		g)
h)	Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;		h)
i)	Designação comercial (se aplicável);		i)
j)	Justificação técnica (se aplicável);		j)
k)	Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação (se aplicável);		k)
l)	Data da prescrição;		l)
m)	Assinatura do prescriptor.		m)

Quando se trata de uma receita eletrónica é importante conferir se os pontos e), f), g), h), i), da prescrição correspondem aos inscritos no verso da receita, ou seja, se os medicamentos dispensados são os prescritos, e se a entidade a que foi faturado está correta. Além disso verifica-se a correção da aplicação do ponto j) e k). A validade da receita é também revista, assim como a presença do parâmetro m).

Na presença de uma receita manual, a verificação deve contemplar a confirmação da existência do correto preenchimento dos campos a), b), c), d), e) e f), para além das validações descritas acima, comuns às receitas eletrónicas.

Realizei esta verificação durante o meu estágio. Durante a verificação detetei alguns erros de prescrição como a falta da identificação da exceção no caso das receitas manuais e a falta de assinatura médica. Além disso por vezes detetei erros associados à Farmácia, como a dispensa de um medicamento que não estava incluído no grupo homogéneo de uma determinada substância, quer pela faturação a uma entidade errada. A verificação é feita por pelo menos duas pessoas, na *Farmácia da Alameda*, de forma a garantir a correção do trabalho efetuado pelos colaboradores. Tenta-se a correção dos erros detetados junto dos respetivos intervenientes, para que não haja devolução de receitas por parte do Centro de Conferência. A faturação é remetida a diferentes entidades que após verificação das receitas fazem o reembolso à Farmácia.

7. Aconselhamento e dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Deparei-me, diariamente, com pedidos de dispensa de MNSRM por parte de utentes da *Farmácia da Alameda*. Por isso, é importante a intervenção do Farmacêutico de forma a conhecer e ponderar uma serie de questões:

- Sintomas contínuos?
- Sintomas agravaram-se?
- Utilização de um medicamento, sem benefício visível?
- Utente sofre de outras patologias? Quais?
- Utente toma outra medicação? Qual?
- Existem alergias? Se sim, a quê?

Estas e muitas outras questões são colocadas na *Farmácia da Alameda* de forma a que o aconselhamento seja seguro e eficaz. Estas situações devem ser analisadas com responsabilidade e reencaminhadas para o médico quando assim é recomendado. Se a situação pudesse ser resolvida através de um MNSRM, prestava o dito aconselhamento e informava os utentes das precauções a tomar, posologia, entre outros aspetos. Além disso por vezes sugeria outras medidas não farmacológicas.

8. Automedicação

No contexto do atendimento em farmácia comunitária fui confrontada em algumas situações com episódios de aquisição de medicação que se podem traduzir episódios de automedicação. Em automedicação são utilizados MNSRM para fazer face a situações sem gravidade de algumas condições.³³ Em 2003 foi criado um grupo de consenso sobre automedicação, que define listas de situações clínicas em que se pode recorrer à automedicação.³⁴ Estas situações estão listadas de acordo com os diferentes sistemas. A título de exemplo, uma situação de estomatite aftosa é passível de automedicação, assim como a tosse e rouquidão.³⁵

A automedicação pode trazer alguns benefícios quer para o próprio indivíduo que vê assim o seu problema resolvido, assim como para o próprio Serviço Nacional de Saúde, que assim direciona a sua atenção para situações onde seja uma intervenção rápida e efetiva. Contudo esta situação implica que todo o circuito do medicamento se corresponsabilize, incluindo autoridades de Saúde, Profissionais de Saúde e a própria Indústria.³³

Se não houver um papel ativo por parte dos Profissionais de Saúde, na educação para a automedicação, esta pode acarretar riscos para o utilizador.

Além disto, é necessário ter em atenção situações de automedicação em populações especiais como são as grávidas, as mulheres a amamentar, os insuficientes renais e hepáticos, as crianças, os idosos, entre outros grupos de doentes com condições próprias que exijam controlo.

Na *Farmácia da Alameda* tentei acompanhar e aconselhar o utente sobre as diferentes opções existentes nas situações passíveis de automedicação. Desta forma pretendia-se a educação dos utentes para prevenir e evitar situações de automedicação nocivas para o utente como as que são apresentadas a seguir. Numa situação fui abordada por uma senhora que apresentava sintomatologia de gripe, com febre como principal preocupação. Perguntei se já se encontrava a tomar alguma medicação e a senhora alegava estar à 6 dias a tomar paracetamol, de forma contínua. Perante esta situação reencaminhei a senhora para o médico. Outra senhora solicitou-me Ben-u-Ron 1g e Ilvico®. Tentei entender qual o fim a que se destinava a medicação. A senhora disse que era para a constipação. Eu questionei-a acerca do destinatário da medicação e da posologia, ao que a senhora me respondeu que era para o marido e que costumava tomar 1 comprimido de cada ao pequeno almoço, almoço, jantar e por vezes ao deitar. Eu adverti para o princípio ativo comum e para os riscos que trazia essa toma. Aconselhei a redução da dosagem de paracetamol.

9. Aconselhamento e dispensa de produtos de saúde.

No quotidiano do trabalho do farmacêutico surgem episódios que envolvem produtos de saúde, tanto a pedido do utente como por consequência do aconselhamento farmacêutico, situações estas que vivenciei durante o meu estágio.

9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Os produtos de dermofarmácia, cosmética^f e higiene são ainda requisitados pelos utentes da *Farmácia da Alameda*.

A *Farmácia da Alameda* põe à disposição dos seus utentes uma variada gama de produtos de dermocosmética destinada a diferentes fins, sejam eles meramente cosméticos ou destinados a áreas da dermatologia.

As afeções mais comuns, para as quais os utentes procuram ajuda, são as da pele acneica. Procuram sobretudo solução para reduzir a visibilidade das borbulhas, pontos negros e manchas. Face a isto, é importante aconselhar uma limpeza e hidratação da pele, adequada não só ao estado da patologia como também a possível medicação concomitante.

Também são frequentes as abordagens por utentes cuja pele é intolerante e necessitam de cuidados especiais com formulações hipoalergénicas adequadas.

As linhas dermocosméticas pediátricas são outro grupo de produtos cosméticos disponível na *Farmácia da Alameda*. As peles deste grupo, dadas as suas características particulares devem ser tratadas de maneira apropriada.

Assim, na *Farmácia da Alameda* é extremamente importante o aconselhamento ao utente na área da dermocosmética de forma a obter os melhores resultados decorrentes do uso de produtos de dermocosmética. Fui questionada várias vezes por utentes que procuravam “um sérum para as rugas”. É importante nestas situações tentar entender qual o creme mais apropriado para a pele em questão, tendo em conta também a idade do utente. Torna-se necessário explicar que os “cremes” não têm ação milagrosa e que existem gestos durante a aplicação do creme que podem ajudar a redução da perda de firmeza.

^f Produto Cosmético : “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais.” 36. INFARMED, Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal. <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS> (accessed 24.05.13).

A entidade responsável pela regulação destes produtos é o INFARMED. O Decreto-Lei nº 189/2008 de 24 de Setembro, alterado pelos decretos-lei nº115/2009, de 18 de Maio, nº113/2010 de 21 de Outubro, nº63/2012, de 15 de março e nº245/2012, de 09 de novembro, regulam os produtos cosméticos.

9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

A Farmácia da Alameda devido à sua localização não recebe com frequência prescrições de produtos dietéticos destinados a doentes afetados de erros congénitos do metabolismo pelo que o seu stock é reduzido devido à baixa ou nula rotatividade de alguns produtos. Contudo tenho conhecimento de que a prescrição destes produtos deve ser feita de forma isolada, isto é, a receita não pode conter outros medicamentos ou produtos.²⁶ Na receita deve constar a indicação de que se trata de uma receita de produtos dietéticos através da sigla MD.

Foram estabelecidos os produtos dietéticos indicados para doentes que sofrem de erros congénitos do metabolismo, no despacho nº14319/2005, de 29 junho. Foi então publicada uma lista de produtos sujeitos a comparticipação, que se encontra em constante atualização no site da Direção geral da Saúde, por meio do Despacho nº 25822/2005 de 15 de dezembro, alterado pelo despacho nº4326/2008 de 23 de janeiro. São exemplos de erros do metabolismo as aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, doenças do ciclo da ureia, entre outros.³⁷

Este tipo de produtos é legislado pelo gabinete de planeamento e políticas, do Ministério da Agricultura, do desenvolvimento Rural e das Pescas.³⁸

9.3. Produtos dietéticos infantis

A Farmácia Comunitária pode também dispensar algum tipo de produtos destinados a situações onde é necessária uma alimentação especial. Existem assim, disponíveis nas Farmácias diferentes formulas, que diferem consoante a idade, patologias ou intolerâncias do bebé. Os leites diferem em marcas comerciais. Os produtos dietéticos infantis mais solicitados na *Farmácia da Alameda* são os preparados para lactentes, leites de transição e outros alimentos para bebés. Durante o estágio foram-me solicitadas algumas fórmulas que tinham sido aconselhadas pelo médico. Nalgumas situações estavam disponíveis, sendo que por vezes existiu necessidade de encomendar algumas formulações específicas que foram solicitadas.

Estes produtos utilizados como substitutos do leite materno são regulados pelo Ministério da Agricultura, do desenvolvimento Rural e das Pesca.³⁹ Estão legislados pelo Decreto-Lei nº217/2008 de 11 de Novembro. É papel do Farmacêutico aconselhar e promover o aleitamento materno pelos benefícios demonstrados. Contudo, nalgumas circunstâncias, as fórmulas para lactentes tornam-se os únicos produtos que satisfazem as necessidades desta

faixa etária, durante um determinado momento. Tornou-se, então, importante a legislação destas fórmulas, com base em requisitos essenciais destes, sob ponto de vista nutricional.

Após os 4 ou 6 meses de idade são introduzidas as farinhas, que também alteram as suas constituições de forma a poderem atender as necessidades de diferentes crianças e que estão igualmente disponíveis na Farmácia. Verifiquei que estes produtos não apresentam uma procura considerável.

9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

A área da fitoterapia e dos suplementos nutricionais está cada vez mais presente na vida dos Farmacêuticos Comunitários, pelo que a formação nesta área é determinante. Podem ocorrer um grande tipo de interações decorrentes da utilização concomitante deste tipo de produtos com medicamentos, como por exemplo entre o hipericão e outros medicamentos. O aconselhamento farmacêutico torna-se um ponto fulcral nesta esfera, de forma a garantir a segurança e eficácia da utilização de medicamentos, maximizando assim o seu potencial terapêutico e minimizando as reações adversas.

Na *Farmácia da Alameda* existem alguns lineares destinados a estes produtos, onde se incluem diferentes preparados à base de plantas, com diversas apresentações.

Tive oportunidade de verificar que os suplementos nutricionais são produtos de elevada procura, sendo que, dentro destes, os destinados ao aumento do rendimento físico e psíquico são os mais frequentes. É por isso importante adequar os diferentes suplementos às necessidades e características fisiopatológicas de cada utente, de forma a reduzir os riscos que podem estar associados a uma má utilização dos mesmos.

Estes produtos são regulados pelo Ministério da Agricultura, do desenvolvimento Rural e das Pescas.⁴⁰

9.5. Medicamentos de uso veterinário

Os produtos e medicamentos de uso veterinário^g foram-me solicitados nalgumas situações. Dispensei medicamentos coadjuvantes de ações de tratamento ou profilaxia nos animais (tal como antiparasitários) assim como condicionantes de comportamento fisiológico e reprodutivo dos animais (anti-concepcionais por exemplo).

^g “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” 41. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, 2008. <http://dre.pt/pdf1sdip/2008/07/14500/0504805095.PDF>; 42. Medicamentos veterinários, *Decreto-Lei n.º 37/2013, de 13 de Março 2013*. <http://dre.pt/pdf1sdip/2013/03/05100/0160801619.pdf> (accessed 25.05.13).

No linear existente na *Farmácia da Alameda*, para além dos medicamentos de uso veterinário encontram-se Produtos destinados à higiene, embelezamento e proteção dos animais e das suas instalações (shampoos por exemplo). Todos estes se encontram separados dos restantes medicamentos e produtos de saúde, e estão corretamente identificados.

Os medicamentos veterinários são regulados pelo Ministério da Agricultura, do desenvolvimento Rural e das Pescas e legislados pelo Decreto-lei nº148/2008 de 29 de julho.⁴³

9.6. Dispositivos Médicos

Para além dos medicamentos, por vezes é aconselhada a utilização de determinados dispositivos médicos. Do grupo de dispositivos médicos fazem parte uma diversidade de produtos, destinados a fins comuns aos dos medicamentos, como são prevenção, diagnóstico ou tratamento. A principal diferença entre estes tipo de produtos e medicamentos é o mecanismo de ação, uma vez que os primeiros não possuem ações farmacologias, metabólicas ou imunológicas.⁴⁴

Existe uma classificação de dispositivos médicos, regulada, que tem como objetivo a sistematização dos diferentes dispositivos de acordo com os potenciais riscos inerentes ao dispositivo em questão. Segundo o Decreto-lei nº145/2009 de 17 de Junho, os dispositivos médicos dividem-se em quatro categorias:

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco
- Dispositivos médicos de classe IIa - médio risco
- Dispositivos médicos de classe IIb - médio risco
- Dispositivos médicos de classe III - alto risco

Esta classificação tem em conta os riscos de conceção técnica e fabrico dos dispositivos médicos, assim como da vulnerabilidade do corpo humano aos mesmos.

O nível de risco é estipulado de acordo com a duração do contacto com o corpo humano (se é temporária, curta ou longa), com a invasibilidade do corpo humano, com a anatomia afetada pela utilização e com os potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico.⁴⁵ As seringas são um exemplo de um dispositivo médico vendido na farmácia.

9.7. Produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus.

A vigilância da Diabetes mellitus é de extrema importância no contexto da farmácia comunitária. Dispensei tiras-teste para determinação da glicémia assim como as agulhas, e lancetas destinadas ao controlo dos doentes com diabetes, durante o estágio. Observei que as

prescrições deste tipo de produtos não podem conter outros medicamentos/produtos, sendo as restantes regras de prescrição comuns aos medicamentos.²⁶

A portaria nº364/2010, de 23 de Junho estabelece o regime de preços e comparticipações aplicadas aos produtos necessários ao autocontrolo da Diabetes pelos doentes, de modo a estarem disponíveis aos doentes a custo reduzido. No artigo 3 da referida portaria estão definidos os PVP das tiras teste, agulhas, seringas e lancetas. Recentemente, o despacho nº4294-A/2013 ditou uma diminuição em 15% dos preços previstos no artigo 3 da portaria nº364/2010, de 23 de junho. As farmácias tiveram até 30 de Junho para escoar o stock com o preço anterior.⁴⁶

Dado o elevado número de utentes da *Farmácia da Alameda* medicados para a Diabetes, surgiu a necessidade de promover uma sessão de esclarecimentos sobre esta patologia, na Farmácia. Para essa sessão foram convidadas, como palestrantes, as enfermeiras responsáveis pela consulta da Diabetes no Centro de Saúde da Covilhã. Esta palestra estava destinada a utentes diabéticos e às suas famílias, assim como a profissionais de saúde. Decorreu com a participação de utentes e alguns estudantes de Ciências Farmacêuticas.

10. Preparação de medicamentos

Apesar do baixo número de prescrições que chega à *Farmácia da Alameda*, a preparação de medicamentos é uma das áreas de atuação do Farmacêutico, pelo que tive oportunidade de preparar alguns medicamentos manipulados. Estes são qualquer fórmula magistral^h ou preparado oficialⁱ preparado e dispensado sob a responsabilidade de um Farmacêutico.⁴⁷

A *Farmácia da Alameda* está apetrechada com todo o equipamento de laboratório necessário à sua preparação, tal como é exigido na Deliberação nº1500/2004, 7 de Dezembro.⁷ Essa lista encontra-se no anexo 19.

Interpretei algumas prescrições de chegavam a farmácia. A prescrição e preparação de medicamentos manipulados estão reguladas pelo Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de Abril.

A vaselina salicilada foi o medicamento manipulado mais prescrito durante o meu estágio. Tive inclusive a oportunidade de preparar este medicamento. Durante a preparação é necessário o preenchimento de uma ficha de preparação onde deve ser registado: o número de lote, as substâncias utilizadas e respetivo lote, o modo de preparação, os dados do utente e do prescriptor, o controlo de qualidade, os prazos de utilização e as condições de

^h «Fórmula magistral», qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado;

ⁱ «Preparado oficial», 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;

conservação. Junto com este documento vem uma página destinada ao cálculo do respetivo preço de venda ao público. Calculei o preço do medicamento tendo em conta o valor dos honorários da preparação, no valor das matérias primas e o valor dos materiais de embalagem. Os medicamentos manipulados podem ser também comparticipados em 30% do seu preço. Esta condição aplica-se aos preparados officinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e também às formulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados, de acordo com o Decreto-Lei nº48-A/2010. O despacho nº18694/2010, 18 de Novembro define a lista de medicamentos comparticipados. Esta comparticipação apenas é válida se na receita for prescrito isoladamente o medicamento manipulado. Além disso o medicamento manipulado comparticipado deve ser prescrito através de indicação da(s) substância(s) ativa(s) , concentração das mesma, excipiente(s) e forma farmacêutica. Quando na prescrição existe referência a marcas de medicamentos, produtos de saúde ou outros produtos, a receita não é comparticipada.⁴⁸

Toda a preparação foi feita de acordo com as Boas Práticas na preparação de Medicamentos Manipulados, estabelecidas pela Portaria nº594/2004, de 2 de junho. Nesta, estão contempladas algumas normas sobre a preparação e supervisão do processo, assim como sobre as instalações e equipamentos.

A dispensa do manipulado elaborado foi feita numa embalagem apropriada e devidamente rotulada. No rótulo incluí informações como:

- Identificação da farmácia;
- Identificação do Diretor Técnico;
- Nome do doente;
- Formulação do medicamento;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de validade;
- Condições de conservação do medicamento;
- Instruções especiais (por exemplo, uso externo);
- Via de administração;
- Posologia.

11. Outros cuidados de saúde prestados na *Farmácia da Alameda*

Cada vez mais a farmácia se tem tornado um espaço de saúde que dispõe de diversos serviços que promovem o bem-estar e a saúde dos utentes. Uma dessas ferramentas é a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A *Farmácia da Alameda* possui tanto infraestruturas como recursos humanos que permitem a prestação destes testes.

Durante o estágio determinei o peso, altura e gordura e medi a tensão arterial a alguns utentes. Além disso utilizei um equipamento disponível que permite a medição do colesterol total, LDL; HDL, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, ureia, glicémia, hemoglobina, transaminases hepáticas e outros parâmetros que estão disponíveis mediante a aquisição de tiras próprias. Previamente à determinação destes parâmetro, surgia a necessidade de colocar algumas questões, que dependem do tipo de teste: se está em jejum, se praticou algum tipo de exercício físico ou tomou café, se veio até à Farmácia a andar, etc. Esta avaliação é fundamental para a correta interpretação de valores.

Estas são ferramentas muitas vezes utilizadas pelos utentes para complementar o controlo de uma terapêutica instituída. Exemplos disso são o controlo do perfil lipídico por doentes que tomam estatinas e a medição da tensão arterial em pessoas com terapêutica antihipertensora.^{49, 50}

Observei também os procedimentos executados pelo Farmacêutico durante a administração de vacinas. Depois da publicação da Portaria nº1429/22007 tornou-se possível a administração de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação. Confirmei que a *Farmácia da Alameda* possuía uma sala devidamente apetrechada onde se incluíam os equipamentos e materiais constantes na Deliberação nº139/CD/2010 do INFARMED. Além disso, possuía os meios necessários para o tratamento de uma possível reação anafilática que surgisse em consequência da administração de vacinas.⁵¹

A *Farmácia da Alameda* aposta na formação não só dos seus colaboradores mas também na dos utentes. Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a três formações, que muito contribuíram para a minha aprendizagem. Foram proporcionadas outras ações destinadas aos utentes como foi o caso do rastreio da osteoporose realizado na Farmácia, que permitiu alertar para prevenção de determinados comportamentos de risco. Foi uma iniciativa muito participada. Também tive oportunidade de participar na sessão de esclarecimento sobre a Diabetes onde aprendi bastante após ter conhecido as dúvidas dos utentes.

12. Contabilidade e Gestão

O Farmacêutico tem um papel de extrema importância na gestão da farmácia pelo que deve estar familiarizado com diversos conceitos de documentos contabilísticos. (anexo 20)

12.1. Faturação

A faturação é também uma das funções do Farmacêutico na *Farmácia da Alameda*. No final do mês, é enviada a faturação para cada uma das entidades responsáveis pelo reembolso relativo às comparticipações.

O programa informático atribui um número de receita e um lote a cada receita processada. Assim, as receitas são organizadas por lotes, tornando mais fácil a sua conferência. Após completar o lote, é emitido um verbete de identificação de lote, onde consta o número de lote, a quantidade de receitas do lote, o número de embalagens de cada receita, assim como o PVP, o encargo do utente e o valor a pagar pela entidade. No último dia do mês, após o fecho dos lotes é emitido um resumo dos verbetes de lote. Todos estes documentos são enviados às entidades competentes.

Relativamente ao receituário do SNS, são impressos 2 resumos verbete sendo 1 para envio à ARS (Associação Regional de Saúde) e outro para a contabilidade da farmácia. O original e duplicado das faturas são enviados a ARS, o triplicado é enviado para a ANF (Associação Nacional de Farmácias), ficando o quadruplicado na farmácia.⁵²

Se as receitas tiverem sido faturadas a outras entidades tanto o resumo do lote como a fatura são enviados em triplicado à ANF que reembolsará o dinheiro. O quadruplicado fica na farmácia.

O documento de entrega, é enviado para a ANF, ficando a farmácia com uma via do mesmo documento, para a contabilidade.

13. Conclusão

A Farmácia comunitária é a face mais visível ao público em geral, da profissão Farmacêutica. É um ponto essencial de manutenção da saúde pública, o que torna o papel do Farmacêutico um enorme desafio que exige muito da nova geração de profissionais.

O estágio superou as expectativas devido à conduta ética praticada. Na *Farmácia da Alameda* valoriza-se o utente e o seu estado fisiopatológico, nunca tendo como objetivo a transação comercial e o valor que pode advir dela. Zela-se sempre pela resposta às reais necessidades do utente e não pela geração de necessidades com vista ao consumo. Esta forma humilde de trabalhar ensinou-me muito. Foram-me transmitidos valores por parte de toda a equipa, ao contrário do que sucede com muitas outras Farmácias, onde o único valor que se pretende alcançar é o monetário.

14. Bibliografia

1. *Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*. 2ª edição ed.; Ordem dos Farmacêuticos: 2009.
2. Regime jurídico das farmácias de oficina, *Decreto-Lei nº307/2007 de 31 de Agosto, 2007*.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_IV/22-A_DL_307_2007.pdf (accessed 03.03.13).
3. INFARMED, Serviços aos utentes.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FARMACIAS/SERVICOS_AOS_UTENTES (accessed 21.03.2013).
4. Associação Nacional de Farmacias, Farmácia e a Comunidade.
http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=17&Itemid=98 (accessed 28.02.2013).
5. Áreas mínimas das farmácias de oficina e requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis., *Deliberação nº 2473/2007, de 28 de Novembro, 2007*.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_IV/023-D_Delib_2473_2007_1%AAALT.pdf (accessed 03.03.13).
6. Acessibilidade dos edifícios, *Decreto-Lei nº163/2006 de 8 de Agosto, 2006*.
<http://dre.pt/pdfs/2006/08/15200/56705689.pdf> (accessed 03.03.13).
7. Lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, *Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro, 2004*.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/deliberacao_1500-2004.pdf (accessed 22.09.2013).
8. *Regulamentação do Decreto-Lei nº 307/2007*. INFARMED, **2007**; Vol. Deliberação 414/CD/2007.
9. Estatuto do Medicamento, *Decreto-Lei nº 176/2006, de 20 de Agosto, 2006*.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf (accessed 25.04.13).
10. INFARMED, Medicamentos Genéricos.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_MEDICAMENTOS_GENERICOS (accessed 04.07.2013).
11. INFARMED, Classificação quanto a dispensa ao Público.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HU

MANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO_QUANTO_A_DISPENSA (accessed 21.05.2013).

12. INFARMED, Estupefacientes e psicotrópicos.

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICO/S/SAIBA_MAISSOBRE/SAIBA_MAISSARQUIVO/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf (accessed 25.04.2013).

13. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, 1993*.

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/068-DL_15_93_VF.pdf (accessed 09.07.2013).

14. Regulamentação do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, *Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro, 1994*.

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/070-DR_61_94_2ALT.pdf (accessed 05.07.2013).

15. Regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes, *Portaria n.º 137-A/2012, 2012*.
<http://dre.pt/pdf1sdip/2012/05/09201/0000200007.pdf>.

16. *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde*. INFARMED; Administração Central de Sistemas de Saúde, **2013**.

17. Procedimento de Pagamento de comparticipação do Estado, *Portaria n.º 193/2011 de 13 de Maio, 2011*.

<http://dre.pt/pdf1s%5C2011%5C05%5C09300%5C0271702722.pdf> (accessed 15.05.2013).

18. Regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados, *Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro, 2011*.

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_V/083-G_DL_112_2011.pdf (accessed 23.09.13).

19. *Código Deontológico dos Farmacêuticos*. Ordem dos Farmacêuticos.

20. Sociedad Española de Farmácia Comunitaria, Comunicación Interpersonal en Atención Farmacéutica. In *Aula de Farmacia, 2011*.

21. Monica R. Lopez; Fermín Q. Jimenez, Comunicación Farmacéutico-paciente-médica. In *Aula de Farmacia, 2007*.

22. INFARMED. Farmacovigilância.

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES

[/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA](#) (accessed 04.07.2013).

23. Sistema Nacional de Farmacovigilância, Portal RAM.

24. ValorMed. Enquadramento.
http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84 (accessed 04.07.2013).

25. Aprovação dos modelos de receita médica, *Despacho n.º 15700/2012*, **2012**.
<http://dre.pt/pdf2sdip/2012/12/238000000/3924739250.pdf> (accessed 03.05.13).

26. *Normas técnicas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde*. INFARMED; Administração Central de Sistemas de Saúde, **2012**.

27. *Regras de prescrição e dispensa de medicamentos- disposições transitórias*. INFARMED; ACSS, **2012**.

28. Sistema de preços de referência aplicável à comparticipação do Estado no preço de medicamentos prescritos e dispensados aos utentes do Serviço Nacional de Saúde, *Decreto-Lei n.º 270/2002*, **2002**.
<http://www.dre.pt/pdf1s/2002/12/278A00/75207522.pdf> (accessed 03.05.13).

29. *Lista grupos homogéneos*. INFARMED: **2013**; Vol. Deliberação N.º 143/CD/2013.

30. Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho alterado por Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/105-D_-DL_118_92_11ALT-REV_MOV.pdf (accessed 11.05.2013).

31. INFARMED. Dispensa exclusiva em farmácia comunitária.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina (accessed 05.07.13).

32. Comparticipação dos medicamentos para o pessoal da Indústria de Lanifícios, *Despacho conjunto de 2 de Maio de 1995* **1995**.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/despacho_conj_2_5_1995.pdf (accessed 28.09.13).

33. INFARMED, Saiba mais sobre... Automedicação. **2010**, folheto informativo.

34. Grupo de consenso sobre automedicação *Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro*, **2003**.

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_I/011-D_Desp_2245_2003_1AltVF.pdf (accessed 21.05.2013).

35. *Lista de situações passíveis de automedicação*. Grupo de consenso sobre automedicação, **2013**.

36. INFARMED, Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal.
<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS> (accessed 24.05.13).

37. Direção Geral da Saúde, Produtos dietético com caracter terapeutico.
<http://www.dgs.pt/pagina.aspx?back=1&mid=5005&codigono=651266676670AAAAA> (accessed 07.07.2013).

38. Alimentos dietéticos com fins medicinais, *Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de Novembro*, **2008**. <http://dre.pt/pdf1s/2008/11/21900/0787407879.pdf> (accessed 24.05.13).

39. Estabelece regime juridico de fórmulas para lactentes e fórmulas de transição, *Decreto-Lei n.º 217/2008 de 11 de Novembro*, **2008**.
<http://www.dre.pt/pdf1sdip/2008/11/21900/0787907892.PDF> (accessed 30.09.2013).

40. Regulamentação suplementos alimentares, *Decreto-Lei n.º 296/2007 de 22 de Agosto*, **2007**. <http://dre.pt/pdf1sdip/2007/08/16100/0558405585.PDF> (accessed 30.09.13).

41. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, **2008**.
<http://dre.pt/pdf1sdip/2008/07/14500/0504805095.PDF>.

42. Medicamentos veterinários, *Decreto-Lei n.º 37/2013, de 13 de Março* **2013**. <http://dre.pt/pdf1sdip/2013/03/05100/0160801619.pdf> (accessed 25.05.13).

43. Medicamentos de uso veterinário, *Decreto-lei n.º 148/2008 de 29 de jullho*, **2008**.
<http://dre.pt/pdf1sdip/2008/07/14500/0504805095.pdf> (accessed 30.09.13).

44. INFARMED, Dispositivos Médicos.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS (accessed 25.05.13).

45. INFARMED, Dispositivos Médicos.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/CLASSIFICACAO_E_FRONTIERS/CLASSIFICACAO_FRONTIERS_INTRODUCAO (accessed 01.06.2013).

46. Produtos destinados ao autocontrolo da diabetes, *Portaria n.º 364/2010 de 23 de junho*, **2010**.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/PROGRAMA_CONTROLO_DIABETES_MELLITUS/Portaria_diabetes.pdf (accessed 01.10.13).

47. INFARMED, Inspeção de Medicamentos Manipulados. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS (accessed 25.05.13).

48. Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista, *Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro, 2010*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/067-A01_Desp_18694_2010doc.pdf (accessed 08.09.13).

49. Centers for Disease Control and Prevention, How to Prevent High Blood Pressure. http://www.cdc.gov/bloodpressure/what_you_can_do.htm (accessed 01.10.2013).

50. Centers for Disease Control and Prevention, Cholesterol - what you can do. http://www.cdc.gov/cholesterol/what_you_can_do.htm (accessed 01.10.2013).

51. INFARMED, **2010**; Vol. Deliberação nº139/CD/2010.

52. Formas de pagamento, às farmácias, da comparticipação do Estado no preço dos medicamentos, **2006**. <http://www.dre.pt/pdf1s/2006/12/24904/04030405.pdf> (accessed 11.10.13).

Capítulo III- Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos hospitalares revelam-se uma importante ferramenta na prestação de cuidados de saúde em meio hospitalar, sendo um dos locais onde o Farmacêutico exerce a sua atividade.¹

O Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE (CHVNG/E, EPE) possui diferentes especialidades médicas e serve preferencialmente o concelho de Vila Nova de Gaia. Contudo serve também, para determinadas especialidades, os concelhos entre Douro e Vouga e concelhos do norte do País a norte do rio Vouga. O CHVNG/E, EPE possui cerca de 560 camas e é visitado diariamente por mais de dois mil utentes. Está dividido em 3 unidades, separadas geograficamente.

A Unidade I localiza-se no monte da Virgem, em Vila Nova de Gaia. É composta por diferentes pavilhões com a maioria das especialidades médicas. É nesta unidade que se situam os Serviços Farmacêuticos Centrais.

A Unidade II localiza-se no centro de Vila Nova de Gaia. Dela fazem parte especialidades como Ortopedia e o Departamento Materno-Infantil. Nesta unidade localiza-se a Farmácia Satélite, apoiada pela Farmácia Central da Unidade I.

Em Espinho localiza-se a Unidade III, onde se encontra a unidade de Cirurgia de Ambulatório e a unidade de Convalescença. A unidade III não possui Farmácia.

O presente relatório tem como objetivo a descrição dos conhecimentos adquiridos durante o estágio nos Serviços Farmacêuticos Centrais (unidade I) de 6 de maio a 21 de junho de 2013, sob orientação da Dra. Cláudia Neto.

2. Organização dos Serviços Farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são uma unidade de apoio clínico do CHVNG/E, EPE (segundo o regulamento interno em vigor). Os SF, regulamentados pelo Decreto-Lei nº44 204/1962, possuem autonomia técnica e científica.

Dos SF do CHVNG/E, EPE, fazem parte 16 Farmacêuticos, 16 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), 3 Assistentes Técnicos (AT) e 17 Assistentes Operacionais (AO).

Os Farmacêuticos hospitalares são responsáveis pela terapêutica medicamentosa e asseguram a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Os Farmacêuticos do CHVNG/E, EPE estão divididos pelas diversas valências dos SF, desempenhando funções diferentes consoante a área na qual desenvolve as suas atividades, num determinado dia.

Os SF dos CHVNG/E, EPE possuem 5 áreas funcionais principais: Direção, Gestão, Distribuição, Produção e manipulação, e Ensaio Clínicos. Além destas áreas, os Farmacêuticos também exercem funções em algumas Comissões Técnicas.² (tema a desenvolver no Capítulo 11).

A direção dos SF do CHVNG/E, EPE é assegurada por um Farmacêutico, tal como previsto na lei.³

3. Gestão de medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

A seleção, aquisição, armazenagem, distribuição e administração do medicamento ao doente fazem parte da gestão de medicamentos.¹

Os procedimentos de gestão de medicamentos, realizados nos SF, são fundamentais para garantir o bom uso dos medicamentos, permitindo diminuir os custos, maximizando a disponibilidade dos medicamentos no local onde são necessários.^{1, 4} Torna-se então necessária a aquisição de produtos baseada numa seleção otimizada.

3.1. Farmácia Clássica

A Farmácia Clássica localiza-se numa extensa área dos SF e compreende o Armazém Central, a zona de receção de medicamentos e produtos farmacêuticos e as zonas de trabalho do Farmacêutico responsável pela Farmácia Clássica e do TDT.

Nesta área o Farmacêutico é responsável pela aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos estando por isso incumbido da gestão de *stocks*: avaliação da necessidade de medicamentos e produtos farmacêuticos, elaboração de pedidos de compra e confirmação da receção de medicamentos.

Os indicadores de gestão e a observação *in loco* das prateleiras, assim como o programa GSFarma (programa informático interno que permite o registo de faltas) permitem estudar a necessidade de iniciar o processo de aquisição de um determinado produto. São analisados os consumos prévios de um determinado produto e a quantidade existente, sendo posteriormente elaborada uma proposta de pedido de compra. Neste contexto são

determinantes alguns fatores como necessidade, ou não, da compra de um número mínimo de unidades e a existência de espaço físico para o armazenamento do produto nos SF.

A seleção de medicamentos é facilitada pelo Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM) que é “um texto orientador que traduz a escolha seletiva perante uma larga oferta de medicamentos”⁵. Trata-se de um documento de utilização obrigatória dos hospitais integrantes do Sistema Nacional de Saúde (SNS). No CHVNG/E, EPE são também adquiridos medicamentos que fazem parte das adendas ao Formulário. Estas adendas traduzem a necessidade de prescrição de medicamentos que não constam do FHNM mas que se consideram essenciais para algumas situações.

Para a introdução de novos medicamentos é necessária a elaboração de um pedido de introdução, que é sujeito a um parecer da CFT e autorização do Conselho de Administração. Estes medicamentos podem ser introduzidos nas adendas ou podem ser sujeitos a justificação caso a caso.

Do FHNM constam medicamentos que não possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal. Sendo estes medicamentos igualmente necessários, torna-se fundamental o pedido ao INFARMED de uma Autorização de Utilização Especial (AUE)¹⁰, tal como previsto na lei.⁶ A AUE, apenas pode ser concedida para a utilização de medicamentos que possuam AIM em país estrangeiro, ou para medicamentos que embora não possuam AIM, tenham uma eficácia e segurança fortemente presumida.² O INFARMED pode autorizar a utilização dos medicamentos que se encontram nas situações supracitadas quando estes sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de uma patologia ou, quando estes sejam necessários para dar resposta à propagação de agentes que possam causar efeitos nocivos.⁶ A AUE pode ser requerida por entidades que possuam autorização de aquisição direta e por fabricantes devidamente autorizados. Pode igualmente ser requerida pelos titulares de AIM, quando seja necessária a colocação de lotes no mercado para colmatar ruturas de *stock* (esta situação apenas se aplica a medicamentos sem alternativa terapêutica).

Durante o período em que estagiei presenciei um pedido de AUE, para a dobutamina, medicamento que não possuía fornecedor em Portugal.

3.1.1. Procedimentos de aquisição

O Farmacêutico gera um pedido de compra que é posteriormente validado pela diretora dos SF, que é responsável pelas aquisições dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos¹. O passo seguinte é o envio desta informação ao serviço de

¹⁰ Autorização, por parte do INFARMED, da utilização em Portugal de medicamentos não possuidores de nenhuma autorização previstas.

Aprovisionamento do hospital, que realiza todos os passos necessários à criação de uma nota de encomenda.

Os procedimentos pré-contratuais sejam eles de ajuste direto ou concurso público por exemplo, são da responsabilidade do serviço de Aprovisionamento, devendo o Farmacêutico ter conhecimento destes. No caso de se tratar de um concurso público a aquisição é feita através da consulta do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde^{11 7} que contém informação sobre os diferentes fornecedores. A escolha do fornecedor é realizada de acordo com os critérios estabelecidos que dizem respeito principalmente ao seu custo. Estes concursos públicos são celebrados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde para determinadas categorias de medicamentos, serviços e produtos de consumo clínico.⁸ No caso de não existir nenhum contrato público pode ser realizada uma aquisição por ajuste direto. O anexo 21 apresenta, sob forma de fluxograma, os diversos procedimentos executados nesse local.

Por vezes torna-se necessária a aquisição de produtos a Farmácias Comunitárias devido ao consumo anormalmente elevado de um determinado produto, ou por rutura de *stock*. Quando se trata de medicamentos de uso exclusivo hospitalar surge a necessidade de pedido de empréstimo a outro hospital.

3.1.2. Receção, conferência e armazenamento de Medicamentos

Depois da chegada dos medicamentos ou produtos farmacêuticos aos SF estes são rececionados numa área destinada ao efeito, por um AO. Um TDT verifica os produtos recebido e confere-os quantitativa e qualitativamente, verificando a quantidade, prazo de validade, lote, condições de transporte entre outros. A entrada informática dos produtos é realizada por um AT.

Os procedimentos de receção, conferência e armazenamento de medicamentos Derivados do Plasma Humano e os Estupefaciente/Psicotrópicos e Benzodiazepinas serão especificados no capítulo referente aos Medicamentos Especiais (Capítulo 6- Circuitos de Medicamentos Especiais).

O armazenamento é feito em diferentes armazéns de acordo com o tipo de medicamento. A tabela 1 contempla os armazéns existentes nos SF

¹¹ “instrumento facilitador da aquisição de bens e serviços, através de Contratos Públicos de Aprovisionamento, utilizando a Internet como meio de comunicação.”

Tabela 2. Armazéns informáticos dos SF do CHVNG/E, EPE

	Armazém
F2	Farmácia unidade 2;
F3	Armazém Central;
F4	Farmácia de Ambulatório
F5	Citotóxicos;
F7	Armazém de soros
F8	Estupefacientes/Psicotrópicos e Benzodiazepinas;
F9	RFID®: Radio-Frequency IDentification).
Q1	Armazém de medicamentos em Quarentena

Dentro do Armazém Central os medicamentos são armazenados, regra geral, por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), respeitando o princípio *First Expire First Out* nas diferentes prateleiras, devidamente rotulados.¹ Os medicamentos de uso oftálmico e os produtos de nutrição entérica e parentérica são armazenados noutra local, também por ordem alfabética, segundo o princípio *First Expire First Out*. Os medicamentos inflamáveis são armazenados em locais apropriados⁹ e os medicamentos fotossensíveis são armazenados sob proteção da luz. A medicação que necessita de refrigeração é armazenada em câmaras frigoríficas de forma a manter a cadeia de frio.

Toda a área armazenamento é monitorizada pelo sistema VIGIE®, através de termo-higrómetros distribuídos pelos SF. Quando se ultrapassa a temperatura máxima de 25°C (para medicamentos não termolábeis) ou a humidade é superior a 60% são emitidos alertas.¹⁰ Este sistema permite também o registo das temperaturas e humidade.¹ Além disso, os desvios de pressão registados nas salas de manipulação de medicamentos são também registados e geram igualmente um alerta. Em caso de deteção de alguma eventual alteração deve ser verificada a origem da ocorrência, sendo efetuados os procedimentos necessários à correção da mesma.

3.1.3. Controlo de Prazos de Validade

O controlo dos prazos de validade é uma tarefa que se revela crucial na gestão de medicamentos, permitindo evitar os desperdícios financeiro e ambiental. Este controlo é realizado periodicamente por um Farmacêutico, de forma a determinar a existência de medicamentos ou outros produtos, que estejam próximos do prazo de validade. Quando estes se encontram próximos do prazo de validade tenta-se o seu consumo junto dos serviços, ou a devolução ao laboratório, de preferência com crédito do valor do mesmo. Quando tal não é possível, é necessário abater o produto.⁴

Nos SF do CHVNG/E, EPE existe um Armazém específico (Q1) para onde são transferidos os produtos que expiraram a validade ou que possuem qualquer outra situação anormal.

Os AA são alvo de verificação de prazos de validade durante a reposição de *stocks* e os carros de emergência devolvem medicação a 3 meses de expirar.

Durante o estágio acompanhei o procedimentos de gestão, desde a seleção, passando pela receção e armazenamento. Elaborei pedidos de compra sob a supervisão de um Farmacêutico. Contatei com o FHNM e assisti a um processo de aquisição de medicamentos de AUE. Participei na concessão e devolução de empréstimos assim como me foi proporcionada a oportunidade de observar o trabalho realizado no Serviço de Aprovisionamento. Tive também oportunidade de visitar um dos AA verificando a existência de diferentes compartimentos, corretamente identificados por DCI e com o Código Nacional Hospitalar do Medicamento(CNHM).

4. Validação Farmacêutica de prescrições

É instituída uma terapêutica medicamentosa aos doentes internados no CHVNG/E, EPE, através da prescrição médica realizada informaticamente. O sistema informático existente, CPC, permite que sejam introduzidas prescrições pré-definidas (correspondentes aos protocolos terapêuticos aprovados), podendo os SF monitorizar, desta forma, a política medicamentosa implementada no hospital. Apesar de o Médico puder prescrever através de prescrições pré-definidas, é reservada a liberdade para prescrever fora do protocolo.

Nesta prescrição constam dados relativos à terapêutica medicamentosa, onde se indica a dose e posologia de cada fármaco. É possível adicionar observações e incluir terapêuticas não medicamentosas. Desta consta também o serviço em que se encontra o doente, bem como a informações relativas ao doente, ao médico prescritor e à data e hora da prescrição. Este programa permite a consulta do histórico de prescrições possibilitando uma visão global da terapêutica. É possível também o registo de alergias.

As prescrições médicas são sujeitas a validação pelos Farmacêuticos. A validação Farmacêutica, um dos passos do circuito de distribuição de medicamentos, permite verificar o cumprimento das regras de prescrição previstas no CHVNG/E, EPE. Adicionalmente, permitem que sejam efetuados ajustes da medicação a distribuir aos serviços, de acordo com as dosagens disponíveis nos SF.^{1, 10, 11} Nesta etapa de validação é feita uma revisão da prescrição médica, de forma a minimizar erros de medicação como por exemplo doses inapropriadas, medicação incorreta, duplicação de medicação, frequências desajustadas, possíveis interações ou medicamentos em rutura de *stock*.¹⁰ A prescrição deve ser vista na sua totalidade e de forma integrada, ficando à responsabilidade do Farmacêutico o esclarecimento de todas as dúvidas sobre a prescrição junto do Médico prescritor.¹¹

Toda a medicação é dispensada pelos SF à exceção dos medicamentos que os doentes fazem em regime de ambulatório, e que o hospital não possui, sendo essa medicação trazida do domicílio. No caso do serviço requisitante possuir Distribuição Individual em Dose Diária Unitária (DIDDU), toda a medicação vai distribuída para cada doente, de acordo com a posologia prescrita.

Foi-me explicada como é feita, em termos gerais, a prescrição bem como a validação Farmacêutica no SF, durante o estágio, através de uma apresentação.

5. Circuitos de distribuição

Em contexto hospitalar, a distribuição de medicamentos é o elemento mais visível da atividade dos SF Hospitalares.¹⁰ O principal objetivo da distribuição é disponibilizar o medicamento pretendido de forma a garantir o cumprimento da prescrição médica.¹⁰ Além disso permite racionalizar a distribuição de medicamentos e garantir a sua correta administração, diminuindo os erros relacionados com esta. A distribuição é coordenada por Farmacêuticos e tem lugar numa área adaptada aos sistemas de distribuição utilizados e às necessidades particulares desta tarefa, tal como previsto.¹⁰ A distribuição da medicação para o internamento pode ser feita, de formas diferentes, dependendo do serviço, da especificidade do medicamento ou do tipo de pedido (Anexo 22).

5.1. Distribuição Clássica ou Tradicional

Os serviços clínicos podem requerer a distribuição de medicamentos, com vista à satisfação de necessidades pontuais ou para reposição de stocks, sendo esta uma situação que tende a perder expressão nos SF, devido às vantagens da distribuição personalizada.

A distribuição pode também ser feita por Armazém Avançado (AA). Os AA são extensões dos armazéns da Farmácia, que existem na maior parte dos serviços. O objetivo destes é possibilitar o acesso mais rápido à medicação necessária em cada serviço. A constituição, quantitativa e qualitativa, dos AA varia, para que seja possível a adequação da mediação às necessidades específicas dos doentes de cada serviço.

De modo a cumprir uma prescrição médica de cada doente, os enfermeiros dão saída do medicamento, através da leitura ótica do seu código de barras. Os níveis máximos e mínimos do *stock* de cada AA são definidos pelos serviços clínicos e pelos SF. Diariamente são repostos os *stocks* a níveis mínimos nos AA, excetuando-se o caso do serviço de urgência, para o qual a reposição é feita a máximos, diariamente. Em serviços como Nefrologia e Medicinas, a reposição a máximos é realizada apenas em dias definidos.

No CHVNG/E, EPE é utilizado um equipamento do tipo Kardex que facilita a preparação da medicação para distribuição aos AA.

5.2. Distribuição Individual Diária por Dose Unitária (DIDDU)

A DIDDU possibilita o aumento da segurança do circuito do medicamento, uma vez que é precedida pela validação farmacêutica da prescrição. Permite assim a redução da probabilidade de ocorrência de interações, a redução do desperdício e a correta atribuição de custos.¹ Este sistema de distribuição permite preparar em dose unitária, a terapêutica direcionada a um doente, para um período de 24h. Sempre que possível este processo de preparação e distribuição deve ser apoiado por equipamentos semiautomáticos, permitindo uma redução de erros e dos tempo destinado à tarefa.¹

No caso de DIDDU no CHVNG/E, EPE a medicação é preparada segundo os mapas de distribuição gerados pelos TDT (Anexo 23). A hora da geração do último mapa de distribuição varia consoante o serviço. No caso dos serviços do Pavilhão Satélite¹² e de Pneumologia, Otorrinolaringologia e Oftalmologia, o último mapa de distribuição é retirado pelos TDT pelas 14h30, sendo que este contempla medicamentos a tomar por cada doente, das 16h01 do próprio dia até às 16h00 do dia seguinte. Se existirem alterações às prescrições entre as 14h30 e as 17h30, estão são contempladas no mapa das alteradas, sendo o último retirado as 17h30. Estas alterações apenas acontecem para os serviços do Pavilhão Satélite, sendo que em Pneumologia e Otorrinolaringologia não existe ajuste da medicação.

Para os serviços do Pavilhão Central¹³ é retirado o último mapa de medicação pelas 19h30. A distribuição é feita para as tomas realizadas entre as 21h01 de um dia até às 21h00 do dia seguinte. As alterações feitas às prescrições e as necessidades de medicação que surjam fora dos horários definidos são atendidas por um Farmacêutico, que está disponível 24h por dia.

As malas de medicação de cada serviço possuem um compartimento para cada doente/cama e aí são colocados os medicamentos necessários para período respetivo, dependendo do serviço. São preparadas para 24h exceto às sextas-feiras e nas vésperas de feriado. Após a administração, as malas voltam aos SF, sendo elaborada uma contagem da medicação não administrada e esta é revertida para o stock dos SF.

5.3. Distribuição por *Pyxis*[®]

Relativamente à distribuição por *Pyxis*[®] (sistema semi-automatizado de dispensa de medicação) pode dizer-se que se trata de uma distribuição especial uma vez que aumenta a segurança comparativamente com a distribuição por AA, permitindo diminuir erros de medicação e custos. Este é constituído por uma zona de armazenamento (armário) e por um

¹² O Pavilhão Satélite inclui os seguintes serviços: Medicina, Neurologia, Nefrologia, UCIM, UAVC, Unidade de Doenças Infecciosas, Gastrologia.

¹³ O Pavilhão Central inclui os serviços de Cardiologia, UCIC, Cirurgia Cardiotorácica, Cirurgia Homens, Cirurgia Mulheres, Cirurgia Vascular, Neurocirurgia, Cirurgia Plástica, Urologia e CIC

computador com um *software* especial. A zona de armazenamento do *Pyxis*® possui diferentes compartimentos que variam no grau de segurança consoante o tipo de medicamento. A medicação de uso geral é armazenada em cubis de baixa segurança. Nesta situação, quando é selecionado o medicamento, toda a gaveta é aberta, tendo-se acesso a toda a medicação. No capítulo apropriado será feita referência aos restantes compartimentos do sistema *Pyxis*® (Capítulo 6).

O circuito de dispensa através do *Pyxis*® inicia-se com a prescrição eletrónica feita pelo sistema informático do hospital sendo seguida pela validação Farmacêutica. Nos serviços clínicos, o enfermeiro acede ao *Pyxis*® por meio de autenticação com *username* e *password*. Após a visualização da prescrição validada, retira a medicação do doente e regista o consumo ao doente.

Os níveis *stocks* máximos e mínimos são definidos pelos Serviços Clínicos em conjunto com os SF. A reposição a níveis mínimos do *Pyxis*® é realizada todos os dias úteis por TDT, sendo os níveis máximos repostos a dias previamente definidos, consoante o serviço.

5.4. Outros tipos de distribuição

Existem algumas exceções a estes procedimentos como são os medicamentos dispensados para a unidade de Cirurgia de Ambulatório (na unidade 3). Medicamentos como celecoxib, ibuprofeno e paracetamol, por exemplo, são dispensados quinzenalmente. Esta medicação é dispensada para o doente em regime de Ambulatório para 3 ou 5 dias de acordo com o estabelecido pelo Diretor do Serviço e aprovado pela CFT, tendo em conta a legislação em vigor.^{12, 13} Para este fim foi criada uma embalagem própria, devidamente identificada, tal como imposto pela lei.^{12, 13}

Durante o estágio tive oportunidade de preparar a medicação para repor os níveis máximos de *stocks* dos AA de alguns serviços. Acompanhei também a distribuição por DDDU feita pelos TDT, preparando uma mala, sob supervisão. Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar a reposição da medicação de uso geral no *Pyxis*® feita por dois TDT em dois serviços diferentes: internamento de psiquiatria e UCICT.

6. Circuitos de medicamentos especiais

6.1. Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Devido aos seus efeitos, os estupefacientes/psicotrópico e benzodiazepinas são sujeitos a um controlo rigoroso nos SF, previsto na legislação.^{14, 15} Ao Farmacêutico, como responsável do medicamento, é-lhe incumbida a tarefa de controlar a sua utilização.

É realizado um pedido dos medicamentos necessários pelo Farmacêutico responsável pela área, que é posteriormente validado pela diretora dos SF. Este segue para o aprovisionamento, onde os procedimentos internos são cumpridos e onde é gerada uma nota de encomenda. Depois desta etapa, o aprovisionamento envia aos SF a nota de encomenda para que a responsável pela aquisição (diretora dos SF) preencha o anexo VII.¹⁶ Este deve ser preenchido com as informações relativas ao medicamento e aos SF. Este anexo é enviado ao aprovisionamento, que envia por correio ao fornecedor, a nota de encomenda e o anexo VII.

Após recepção dos medicamentos é requerida a existência de dupla conferência da encomenda.¹⁷ Na guia de remessa/fatura deve ser verificado o destinatário, o medicamento em causa (em termos quantitativos e qualitativos), o lote e a validade, assim como se deve verificar a presença do anexo VII. Este deve ser preenchido pelo laboratório no que diz respeito à quantidade fornecida, devendo estar carimbado, assinado e datado pelo responsável do laboratório fornecedor. Após a verificação de todas estas informações, os dois Farmacêuticos assinam e datam, colocando o número do armazém para o qual deve ser feita a entrada do medicamento.

O armazenamento é feito no armazém F8, na sala de acesso restrito, tal como previsto na lei.^{1, 10} Nesta sala existem dois cofres dotados de código, destinados ao armazenamento de Estupefacientes e Psicotrópicos, cujo acesso é condicionado: apenas os Farmacêuticos podem aceder. As benzodiazepinas encontram-se num armário fechado, na mesma sala de acesso condicionado por código. São armazenados por categoria (estupefacientes/psicotrópicos nos cofres; benzodiazepinas no armário), por ordem alfabética (exceto nas situações em que são separados os medicamentos com a mesmo nome de maneira a evitar erros nas dosagens), seguindo a ordem do *First Expire, First Out* (de acordo com o prazo de validade).

O processamento informático da recepção é feito por AT, variando esse procedimento de acordo com o grupo a que pertence o medicamento. No caso de se tratar de uma benzodiazepina, a fatura é entregue a uma AT que regista a entrada informaticamente. Se for um estupefaciente/psicotrópico, este é também rececionado informaticamente e além disso, carece de numeração sequencial respeitante ao mês, isto é, como se trata de um movimento alocado a Estupefacientes/psicotrópicos, tem de ser obrigatoriamente numerado para que se estabeleça um registo de movimentos. Ao longo do mês são guardados os documentos numerados relativos aos movimentos e arquivados sequencialmente. Assim, todos os movimentos, como entradas e saídas, empréstimos e outros são controlados através da sua numeração sequencial.

6.1.1. Distribuição

Estes medicamentos especiais possuem circuitos de distribuição distintos dos outros medicamentos.

6.1.1.1. Distribuição tradicional pelo anexo X

O anexo X é um documento utilizado para requerer Estupefacientes/Psicotrópicos e Benzodiazepinas, assim como para devolver e realizar outros movimentos destas substâncias. Este anexo X decorre da Portaria nº981/98 de 8 de junho que visa implementar a execução de medidas de controlo de Estupefacientes e Psicotrópicos.¹⁶ Os SF recebem e analisam estes anexos recebidos de diferentes serviços, conferindo se estão corretamente preenchidos. O Farmacêutico regista a quantidade total de medicamentos de cada anexo, assina e data. Este documento segue para os AT que efetuam a saída informática daqueles medicamentos para os serviços. O Farmacêutico que registou a quantidade do medicamento a dispensar no anexo X, procede à dispensa do mesmo com base na listagem informática gerada pela AT. São colocados em sacos devidamente identificados as substâncias pedidas e antes de serem entregues aos serviços, são conferidas pelo Farmacêutico que faz o turno da tarde. Este Farmacêutico confere a dispensa, comparando a prescrição feita pelo anexo X e a dispensa feita pelo outro Farmacêutico que tinha seguido a listagem informática do pedido. Depois da conferência, os AO levam a medicação, assinando a requisição no local destinado à receção. O duplicado do anexo X segue para o serviço requisitante, junto com a medicação em saco fechado (o que aumenta a segurança do transporte). O original é arquivado nos SF.¹⁷ Como se trata de um movimento de Estupefacientes ou Benzodiazepinas, o anexo X tem de ser obrigatoriamente numerado sequencialmente.

6.1.1.2. Distribuição por Armazéns Avançados (AA)

Existem serviços que não utilizam o anexo X para requisição uma vez que possuem um AA. Nestes serviços as requisições são feitas informaticamente através do software de prescrição. O Farmacêutico deve consultar estas listagens de pedidos com frequência uma vez que podem ter sido gerados novos pedidos pelos serviços. Cabe ao Farmacêutico a distribuição dos medicamentos, consoante o listado por serviço. Os medicamentos são colocados em sacos devidamente identificados e entregues para conferência a outro Farmacêutico, que efetua a saída informática dos medicamentos. Neste caso são os AO da Farmácia que entregam os medicamentos. O enfermeiro que recebe a medicação tem de registar a sua receção através do sistema informático para que o circuito termine.¹⁷

A distribuição por AA de Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas está implementada nos seguintes serviços: Medicina 3, Medicina 4, UCIM, UAVC, UCIC e Cardiologia.

6.1.1.3. Distribuição por Pyxis®

A distribuição de Estupefacientes/Psicotrópicos e Benzodiazepinas para os serviços de Psiquiatria e UCICT é realizada através do *Pyxis®*.¹⁷ O Farmacêutico é responsável por consultar diariamente os níveis de *stock*, e por repor aqueles que se encontrem a baixo do nível mínimo. Às segundas, quartas e sextas verificam-se os níveis a 80% do *stock* ideal. Um Farmacêutico dispensa a quantidade necessária para reposição de *stock* e entrega a outro Farmacêutico (o do turno da tarde) que confere e efetua a reposição nos *Pyxis®*. Aquando da administração do medicamento, o enfermeiro seleciona-o através do software. No caso das benzodiazepinas, abre-se a gaveta na sua totalidade, ficando o acesso limitado apenas à quantidade total do medicamento selecionado. Esta é considerada uma gaveta de segurança intermédia. Os Estupefacientes e Psicotrópicos estão armazenados em gavetas de segurança máxima sendo apenas aberto o compartimento equivalente ao número de unidades de medicamento prescrito. Por exemplo, para uma prescrição de morfina 20mg são abertos dois compartimentos, cada um com uma ampola de 10mg.

6.1.1.4. Distribuição para a unidade III

As requisições de Estupefacientes/Psicotrópicos e Benzodiazepinas, pela unidade de cuidados avançados e pelo bloco operatório de Espinho são feitas através do anexo X.¹⁷ A distribuição é feita de maneira idêntica à distribuição tradicional, havendo a diferença de que o Farmacêutico que realiza a conferência deve fotocopiar o anexo e arquivá-lo durante o período em que espera pelo original que seguiu com a medicação. O transporte interno é feito e o anexo X devidamente assinado no campo “recebido” regressa aos SF.

6.1.1.5. Distribuição para os armazéns F3 e F2

O armazém F3 possui medicação que é distribuída por DIDDU. Surge por isso necessidade de distribuir Benzodiazepinas do armazém F8 para o F3. A dispensa é feita por um Farmacêutico e conferida por outro Farmacêutico. As transferências para F3 não contemplam Estupefacientes/Psicotrópicos.

Para o armazém F2, que corresponde à Farmácia da Unidade II, são transferidos os medicamentos solicitados, quer se trate de Psicotrópico/Estupefaciente ou Benzodiazepina. Quando se trata de Estupefacientes/Psicotrópicos há necessidade de proceder à numeração sequencial, uma vez que se todos os movimentos deste tipo de substâncias devem ser registados.¹⁷

6.1.2. Outros aspetos relacionados com Estupefacientes/Psicotrópicos e Benzodiazepinas.

Por vezes ocorrem situações face às quais é inevitável o abate de *stock* destas substâncias. Incluem acontecimentos como validade expirada, blister perfurado e comprimido

danificado durante o reembalamento. Para formalizar este procedimento é necessário dar conta do sucedido por meio de um anexo X e consequente saída informática do *stock*.

Realizam-se inventários de Estupefacientes/Psicotrópicos e Benzodiazepinas todos os meses. Os prazos de validade são avaliados e o resultado do inventário é apresentado à Diretora dos SF. É obrigatório o envio trimestral de movimentos de Estupefacientes/Psicotrópicos e Benzodiazepinas ao INFARMED. Anualmente é enviada a listagem informativa destas substâncias, de todos os armazéns onde existem (F8, F3 e F2).

Durante o estágio acompanhei todo o processo de distribuição de Estupefaciente/Psicotrópicos e Benzodiazepinas. Preparei a medicação requisitada através do anexo X, sob supervisão de um Farmacêutico. Além disso acompanhei o processo de reposição no sistema *Pyxis*[®].

6.2. Metadona

A metadona é uma substância utilizada na terapia de substituição em toxicodependentes¹⁸ e por isso é necessária a sua existência a nível hospitalar. O pedido desta substância é feito ao Instituto da Droga e Toxicodependência (IDT). É enviada a medicação acompanhada pela cópia do e-mail enviado. Quando chega aos SF é conferida quantitativamente e qualitativamente. É entregue a AT para que se dê entrada informática. As requisições são feitas com base no anexo X, devendo este possuir um autocolante referente à indicação do doente, para que a prescrição seja considerada válida. A dispensa é feita por um Farmacêutico que também dá a saída informática do medicamento, por consumo ao doente. Um segundo Farmacêutico confere a metadona dispensada. Todos os movimentos carecem de numeração sequencial anual de movimentos de metadona, que serve de apoio ao envio ao IDT das relações de utilizações de metadona no hospital. São realizados inventários todos os meses do *stock* de metadona.¹⁷

6.3. Medicamentos Derivados do Plasma Humano

A distribuição de medicamentos Derivados do Plasma Humano integra-se nos circuitos especiais de distribuição dos SF. Estes estão regulados pelo Despacho do Ministério da Saúde nº5/95 de 25 de janeiro. Os procedimentos de registo da requisição, distribuição e administração dos medicamentos derivados do Plasma Humano estão definidos através do despacho conjunto nº1051/2000, de 14 de setembro.

Após a aquisição de medicamentos derivados do plasma, estes são rececionados por um AO. A conferência da receção é realizada por um Farmacêutico, que procede à confirmação da receção do Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL), junto com a encomenda. O CAUL é emitido pelo INFARMED após a avaliação de vários outros documentos e

traduz-se numa autorização para a utilização daquele lote em concreto.^{19, 20} Sem o CAUL não são rececionados ou dispensados medicamentos Derivados do Plasma.

Estes medicamentos são armazenados no armazém central (F3) ou no frigorífico no caso de se tratar de medicamentos termolábeis.

A distribuição é feita com base na requisição médica que chega à Farmácia. Para tal, e de acordo com a lei, utiliza-se um documento que possui duas vias: a Via Farmácia e a Via Serviço.²¹ A via Farmácia, tal como o nome indica, é da responsabilidade da Farmácia, ficando aí arquivada. Das duas vias fazem parte a identificação do doente, o nome do médico, o medicamento requisitado assim como a dose/frequência, a duração do tratamento, o diagnóstico e a justificação clínica da prescrição. Após a validação da prescrição, o Farmacêutico preenche a zona do documento, respeitante à distribuição. Aí coloca-se a informação relativa à quantidade, ao lote e à origem do medicamento derivado do plasma dispensado. É também muito importante a colocação do número de certificado do INFARMED. O Farmacêutico dá saída informática do medicamento Derivado do Plasma, e regista o número de consumo gerado no impresso. O impresso deve ser assinado pelo Farmacêutico, que dispensa medicamento o Derivado do Plasma, e pela pessoa que recebe o medicamento.

Durante o estágio existiu a oportunidade efetuar uma dispensa de um Medicamento Derivado do Plasma, com o acompanhamento do Farmacêutico responsável pela Farmácia Clássica. Colaborei também na elaboração do inventário dos medicamentos derivados do plasma que é realizado nos SF do CHVNG/E, EPE. Este inventário é realizado mensalmente e tem como objetivo manter o controlo rigoroso destes medicamentos como são as albuminas, colas biológicas, entre outros.

6.4. Medicamentos de Justificação

Medicamentos de justificação são todos aqueles que necessitam o preenchimento da folha de justificação de receituário (anexo 24) para que seja possível a sua dispensa. Encontram-se nesta situação:

- Medicamentos que fazem parte do FHNM ou dos aditamentos realizados pelo hospital, de Justificação obrigatória [sinalizados com um (J)]. Deste grupo fazem parte medicamentos como a Toxina Botulinica, Sugamadex e Parecoxib;
- Medicamentos que fazem parte do FHNM ou de adendas, e que a CFT considera serem de justificação obrigatória [apesar de não estarem assinalados com (J)]. Um exemplo é o Cetoralac 10mg/mL;
- Medicamentos antibióticos destinados ao serviço de urgência (por exemplo: levofloxacina e ciprofloxacina);
- Novos medicamentos que necessitem de justificação.

A justificação pode ser autorizada pelo Diretor Clínico ou CFT, pelo Diretor dos SF ou por um Farmacêutico da área onde é solicitado, dependendo do tipo de medicamento.

A avaliação da justificação deve ser criteriosa de forma a contemplar a análise da situação do doente, da justificação para utilização, da utilização aprovada por RCM assim como das condições de uso desse medicamento, definidas pela CFT.¹¹

Segundo o Boletim Informativo nº33/2008 de 14 de julho, no caso de a justificação não ser aceite, e, por conseguinte, o medicamento não ser dispensado, a responsabilidade recai sobre o médico prescriptor.¹¹

Através do software de validação, o Farmacêutico tem acesso à justificação necessária para um determinado medicamento que seja distribuído por DDDU. A justificação pode ser materializada nalgumas situações. Quando tal acontece, e no caso de ser autorizado, o medicamento é distribuído de forma “clássica”. É imputado o consumo ao doente, sendo dispensada a medicação para todo o tratamento. Excetua-se o serviço de urgência, para o qual são distribuídos os medicamentos para apenas 3 dias.

7. Farmácia de Ambulatório

A Farmácia de Ambulatório é a face mais visível da Farmácia Hospitalar ao utente. Esta vertente da Farmácia resulta da necessidade de prestar cuidados farmacêuticos aos doentes que precisam de um controlo, apoio e vigilância mais próximos devido ao tipo de medicação que lhes foi prescrita. Esta maior proximidade entre o Farmacêutico e o utente permite um acompanhamento, por parte do Farmacêutico, quer da patologia quer do cumprimento da terapêutica instituída. Esta condição permite também um maior controlo de custos. A atuação do Farmacêutico no ambulatório torna-se cada vez mais necessária devido ao aumento da esperança média de vida dos doentes que sofrem de patologias crónicas e pela diminuição do tempo de internamento. Decorrente desta situação, a lei contempla cada vez mais medicação de dispensa na Farmácia de Ambulatório.²²

A Farmácia de Ambulatório do CHVNG/E, EPE é constituída por locais distintos: a sala de espera, o local de atendimento e o local de armazenamento dos medicamentos. Esta zona está equipada com computadores com um software destinado ao atendimento em ambulatório e com centros de conferência da tecnologia de RFID® (Radio-Frequency Identification).

Os pedidos de compra de medicamentos de ambulatório, assim como a gestão de stocks, são tarefas realizadas pelo Farmacêutico responsável pela área.

Os medicamentos são rececionados por um AO, sendo a entrada informática, para o armazém de ambulatório (F4), efetuada por um AT. Estes medicamentos são depois transferidos para os armários RFID® (F8), após a colocação das etiquetas especiais que contemplam o nome da substância ativa por DCI, número de lote, prazo de validade e quantidade de unidades por embalagem. Depois deste procedimento são arrumados nos armários. Estes encontram-se fechados, podendo apenas ser abertos pelos Farmacêuticos autorizados por meio de pulseira ou cartão. Os movimentos de medicação são associados ao Farmacêutico que os realizou. Os armários RFID detetam a saída do medicamento quando o mesmo é retirado, uma vez que cada caixa de medicamento possui uma etiqueta que permite a sua deteção. A zona de armazenamento possui também um frigorífico equipado com o sistema RFID®.

7.1. Dispensa em sistema RFID com auxílio de software

O doente chega à farmácia de Ambulatório durante o horário de atendimento ao público, o Farmacêutico valida a prescrição e pede apresentação do documento identificativo.²³ Esta exigência decorre da circular Normativa do INFARMED, cujo objetivo é a harmonização dos procedimentos e normas durante a cedência de medicamentos.²⁴ Os doentes e os cuidadores dos doentes, assinam um termo de responsabilidade de uso de medicamentos que é arquivado na Farmácia de Ambulatório.

O *software* de dispensa de RFID indica o armário onde estão armazenados os medicamentos prescritos, bem como a quantidade a dispensar. O Farmacêutico dirige-se então aos armários de RFID, abrindo-os com a sua pulseira ou cartão identificativo. Depois de retiradas as embalagens estas são colocadas na estação de conferência do RFID®. O Farmacêutico executa um comando para que seja conferida a medicação dispensada. Se houver correção na dispensa finaliza-se o processo e insere-se o número de lote. Esta ferramenta informática torna-se um instrumento útil ao Farmacêutico. O *software* do CHVNG/E, EPE permite ter acesso à terapêutica prescrita no internamento ou no hospital de dia, assim como a medicação de utilização em ambulatório. Desta forma é possível aceder ao plano terapêutico do doente e fazer o controlo/gestão da medicação. É possível registar o que entra e sai da Farmácia para o doente. Em doentes de Farmácia de Ambulatório com VIH consegue-se assim fazer uma monitorização da terapêutica e saber se tem havido adesão à terapêutica por parte do doente. É possível também um maior controlo de custos.

Aquando da cedência da medicação devem ser explicados todos os pormenores relativos à terapêutica, de forma a que o utente seja coresponsabilizado. Conclui-se assim a dispensa, retirando algumas dúvidas que o doente possa ter.

De uma forma geral pode dizer-se que a Farmácia de Ambulatório:

- Dispensa medicação de forma gratuita;
- Pode vender medicamentos.

Este último caso é o menos frequente. Apenas acontece em situações de emergência individuais ou coletivas, quando se verifica ausência dos mesmos fármacos nas Farmácias Comunitárias, tal como previsto na lei.²⁵ A venda acontece mediante apresentação da receita médica com carimbos de 3 Farmácias, certificando que o medicamento se encontra esgotado. Na Farmácia de Ambulatório é rececionada a receita e é enviado um fax com o medicamento e o valor a pagar para a contabilidade, local onde o utente fará o pagamento. Após o pagamento o utente regressa aos Serviços Farmacêuticos onde é feita a dispensa.

No CHVNG/E, EPE por norma são cedidos medicamentos necessários para a terapêutica por um mês. Contudo a medicação para doentes em diálise é dispensada para dois meses. Os doentes oncológicos em hormonoterapia recebem também medicação para dois ou três meses. Outras exceções podem ser autorizadas pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), com justificação considerada plausível.

Relativamente à dispensa gratuita, existem dois tipos de medicamentos cedidos. Um dos grupos são os medicamentos abrangidos na legislação e o outro grupo são os medicamentos não abrangidos na legislação.

Determinadas patologias estão contempladas na legislação como sendo de dispensa gratuita em Farmácia de Ambulatório. São elas:

- | | |
|---|--|
| a. Doença renal crónica; | b. Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH); |
| c. Esclerose lateral amiotrófica | d. Oncologia; |
| e. Esclerose múltipla | f. Fibrose quística; |
| g. Acromegalia; | h. Planeamento Familiar |
| i. Doença de Crohn; | j. Deficiência em hormona do crescimento. |
| k. Artrite Reumatoide, Espondilite anquilosante, Artrite Psoriática, Artrite Psoriática Juvenil e Psoríase em Placas; | l. Hepatite C; |

Em anexo encontra-se o enquadramento legal da dispensa de medicação para cada patologia. (Anexo 25)

Na Farmácia de Ambulatório do CHVNG/E, EPE existe um grupo de medicamentos que podem ser cedidos de forma gratuita desde que autorizados. Incluem-se neste grupo medicamentos utilizados no tratamento da Asma Refratária como o Omalizumab, entre outros, constantes do anexo 26.

Em determinados casos, a administração dos fármacos de dispensa em ambulatório é realizado nos Hospitais de Dia, devido à necessidade de perfusão intravenosa. Assim,

semanalmente são enviadas as listas dos doentes a quem vão ser administrados os medicamentos, assim como a data da administração e a dose. Na Farmácia de Ambulatório são preparados, em sacos individualizados e identificados, os medicamentos que posteriormente são levados para o Hospital de Dia em questão.

Para os doentes em hemodiálise é preparada a medicação oral para um mês e dispensada na primeira quinta-feira de cada mês. São também enviadas semanalmente as epoetinas necessárias ao tratamento dos mesmos doentes, para o Hospital de Dia de Hemodiálise.

A Toma sob Observação Direta é proposta como uma estratégia que permite aumentar a adesão à terapêutica.²⁶ Nos SF, mais concretamente na Farmácia de Ambulatório, é preparada a medicação diária para os doentes HIV positivos que não aderem à terapêutica. Assim, cada doente possui uma ficha mensal onde constam os medicamentos e respetivo esquema posológico.

Preparei a TOD para os doentes durante alguns dias. Durante este processo registava a quantidade cedida de cada medicamento num determinado dia, para cada doente. Esta medicação era enviada para o Hospital de Dia das Doenças Infecto-contagiosas onde as enfermeiras observavam a administração.

Durante o estágio tive oportunidade de realizar um atendimento a utentes, sob supervisão. Efetuei a dispensa de alguns medicamentos utilizando a tecnologia de RFID®. Preparei também a medicação para distribuição nos Hospitais de Dia com as respetivas etiquetas identificativas.

8. Farmacotecnia

Este setor dos SF do CHVNG/E, EPE efetua preparações de medicamentos que englobam:

- Reconstituição de citotóxicos de forma individualizada;
- Formulação de Nutrição parentérica para doentes específicos (adultos e pediatria e neonatologia);
- Preparações injetáveis adaptadas a cada doente;
- Preparação de Fórmulas Magistrais (não estéreis);
- Reembalamento em dose unitária (das formas sólidas orais).

8.1. Áreas de produção de medicamentos

Para o processo de produção e controlo é necessário possuir uma área própria para tal, de acordo com o nível de exigência das preparações efetuadas^{1, 10}. Os SF do CHVNG/E, EPE

possuem infraestruturas que possibilitam a preparação de medicamentos que exigem ambientes controlados.

Existe uma área negra, comum, onde os colaboradores vestem uma farda, colocam a touca e deixam os seus pertences. Nesta sala existe um banco corrido onde se colocam os protetores de calçado. Devem desinfetar-se as mãos antes de entrar na zona seguinte. Entra-se depois para a antecâmara, que é uma zona cinzenta onde se prevê uma contaminação menor. Nesta área existem armários com diverso material necessário à manipulação, bem como a zona de lavagem de mãos. No caso de se entrar na sala de preparação de citotóxico é necessário colocar uma máscara P3, que filtra o ar e impede a contaminação do colaborador que lá trabalha.²⁷ Quando se pretende entrar na sala de preparação de NP, deve utilizar-se uma máscara cirúrgica. Após a lavagem e desinfeção das mãos, veste-se a bata e são calçadas as luvas.¹ Esta antecâmara tem ligação com duas salas diferentes: Sala de manipulação de citotóxicos e sala de preparação de Nutrição Parentérica.²⁸

8.1.1. Sala de manipulação de citotóxicos

A sala de manipulação de citotóxicos encontra-se sob pressão negativa, de forma a proteger todos os profissionais dos SF. Ao ser utilizada uma pressão negativa, a saída de aerossóis contaminantes é impedida.

A manipulação é feita em exclusivo na Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) o que permite a proteção do operador, e do ambiente, dos aerossóis produzidos durante a manipulação²⁹. A CFLV está permanentemente ligada e é limpa e descontaminada antes da sua utilização. Os TDT, durante a manipulação utilizam luvas de nitrilo para evitar contaminação por citotóxicos. Possui também duas bancadas de apoio, uma para colocar protocolos e fármacos, e outra onde é colocado material como seringas e *spikes*, assim como contentores para recolha de resíduos. Existe um transfere que permite a saída das preparações devidamente acondicionadas para a sala designada como “Farmácia Oncológica” (sala de apoio).

8.1.2. Sala de preparação de Nutrição Parentérica

A sala de preparação de NP apresenta uma pressão positiva quando comparada com a pressão do exterior. Esta pressão positiva permite que o ar da sala apenas circule no sentido da saída, não havendo entrada de ar e por conseguinte de contaminantes que possam afetar a esterilidade das preparações. Existe uma câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH), onde se manipula. Esta CFLH permite que a proteção do produto, devido ao fluxo projetado.²⁹ A CFLH é descontaminada, segundo procedimento próprio antes da utilização. Após o termino dos trabalhos a CFLH fica sob radiação Ultravioleta. Todo o material que entra nesta câmara é desinfetado previamente num banho de álcool a 70°C para evitar contaminação. Dentro da sala, para além da CFLH existe uma mesa de apoio ao trabalho. Prepara-se a superfície de

trabalho limpando a CFLH segundo técnica apropriada e colocada uma base de trabalho estéril. Retiram-se das embalagens estéreis as bolsas e outros materiais, apenas dentro da câmara. Qualquer embalagem aberta fora da CFLH deve ser descartada uma vez que a sua esterilidade é comprometida.

8.2. Reconstituição de Citotóxicos

Devido ao aumento do número de doentes que necessitam de uma terapêutica citotóxica individualizada, para administração principalmente endovenosa, esta área de atuação dos SF teve um rápido desenvolvimento.

Nos SF do CHVNG/E, EPE existe uma sala de preparação de citotóxicos, onde trabalham diariamente um Farmacêutico e um TDT. Ao lado desta sala, existe outra que presta apoio à preparação dos citotóxicos (designada de “Farmácia Oncológica”), em assuntos relacionados com prescrições e preparações de misturas. Nesta, desempenha funções um Farmacêutico.

Os Farmacêuticos supervisionam a preparação de medicamentos utilizados no tratamento de diversos tipos de cancro, de forma individualizada de acordo com as prescrições médicas e protocolos aprovados na instituição. À semelhança do que acontece com outras áreas, a gestão de *stocks* é da responsabilidade do Farmacêutico.

Durante a receção são necessários uma série de cuidados devido à possibilidade de ocorrência de derrames de citotóxicos. Para esta eventualidade, existem *Kits* de atuação perante derrame, no local de receção e de armazenamento. Após a conferência os citotóxicos são armazenados na sala de apoio “Farmácia Oncológica” (F5), em armários fechados e frigorífico (dependendo da especificidade de cada medicamento), encontrando-se assim separados dos restantes medicamentos.¹

8.2.1. Prescrição/ esquemas quimioterapia

O Farmacêutico da sala de apoio recebe as prescrições médicas. Estas podem ser feitas de forma informática ou manual, através da folha de prescrição médica de quimioterapia. A prescrição deve conter informações como o nome completo do doente, o NSC, o peso e altura do doente. Estas últimas informações são importantes para que o Farmacêutico confirme o cálculo da superfície corporal do doente. Também constam informações como o diagnóstico, a dosagem, o tempo previsto para a perfusão, o soro de diluição e o respetivo volume e o ritmo e a via de administração.

Para cada medicamento é indicado um valor, em mg por m² de superfície corporal sendo que um dos papéis do Farmacêutico é confirmar o cálculo da superfície corporal do doente. O Farmacêutico verifica a prescrição de forma a determinar a validade da mesma. O

procedimento em caso de prescrição informática consta em anexo (anexo 27). Após esta etapa o Farmacêutico confirma o cálculo da dose de medicamento a administrar consultando o respetivo protocolo. O Farmacêutico de apoio deve preparar também o rótulo da preparação para que esta seja identificada após a sua manipulação. Neste rótulo devem constar informações relativas ao doente e ao fármaco (designação, dose e volume) assim como informações sobre soro de diluição e o respetivo volume, tempo de perfusão, volume total, informações de acondicionamento (proteger da luz, sistema opaco), data e hora da preparação e assinatura dos responsáveis. Este rótulo fica anexado ao mapa de produção do citotóxico (anexo 28), no caso de prescrições informáticas, auxiliando o Farmacêutico ou TDT na preparação do mesmo.

No dia da administração da quimioterapia chega a confirmação de que o doente realiza o ciclo, ou, nalguns casos a informação de que adia ou se há redução de doses. Essa informação é transmitida à equipa que se encontra na sala de preparação para que inicie a manipulação, no caso disso.

No que diz respeito à medicação oral, como a capecitabina, esta é preparada em malas apropriadas pelo Farmacêutico da sala de apoio.

No dia anterior ao ciclo é enviada a pré-medicação para administrar antes do ciclo (antieméticos e anti-inflamatórios, por exemplo).

É igualmente tarefa do Farmacêutico da sala de apoio a elaboração de uma listagem de doentes agendados para o dia seguinte, mencionando a hora da marcação e o protocolo associado. Além disso é preparada a medicação e soros a serem utilizados no dia seguinte. Nesta tarefa é essencial o registo do lote da medicação, de forma a garantir a rastreabilidade do processo.

8.2.2. Manipulação Citotóxicos

Após serem efetuados todos os procedimentos na antecâmara, o Farmacêutico e o TDT entram na sala de manipulação. O Farmacêutico prepara todo o material necessário à manipulação, colocando-o na CFLV. Coloca também junto do TDT a informação da preparação a executar (nome do doente, fármaco e quantidade, assim como informações relativas ao soro, quando necessário). O TDT confirma o material cedido pelo Farmacêutico para aquela preparação em específico. É medido o volume correspondente sendo posteriormente conferido pelo Farmacêutico. Esta dupla conferência de todo o processo de produção aumenta a segurança das preparações e minimiza erros humanos. O TDT procede à manipulação segundo técnica asséptica. O produto acabado é devidamente rotulado. Só após o término de uma preparação se inicia outra, de maneira a diminuir erros associados ao procedimento. Procede-se à limpeza e descartam-se os materiais utilizados, segundo um circuito específico.

Após a preparação os medicamentos são transferidos para um suporte de acondicionamento e são transportados para o Hospital de Dia de Oncologia por um AO logo que estão preparados. Os protocolos das preparações realizadas são arquivados por ordem alfabética, no arquivo de protocolos, pelo Farmacêutico que esteve a trabalhar na sala de manipulação.

8.3. Preparação de bolsas de Nutrição Parentérica (NP)

O estado nutricional dos doentes é muito importante na sua evolução clínica. Em geral, a nutrição a aplicar a um doente pode ser decidida com base no algoritmo em anexo (anexo 29). Nos casos em que o doente não possui trato gastrointestinal funcionante é necessária a instituição da NP. Contudo, é essencial que esta nutrição aporte as quantidades adequadas de cada um dos nutrientes necessários para aquele doente em concreto, com aquelas características fisiopatológicas, variando portanto necessidades diferentes de macro e micro nutrientes.

No CHVNG/E, EPE são utilizadas bolsas comercializadas com diferentes concentrações de macronutrientes que se adaptam às necessidades nutricionais de cada doente. Estas variam na quantidade de azoto presente e nas suas Kcal não proteicas. Existem bolsas com eletrólitos e sem eletrólitos.

Estas podem ser classificadas, no que se refere à aditivação, como:

- Bolsas aditivadas
- Bolsas não aditivadas

Dizer que uma bolsa foi aditivada significa que à bolsa comercial pré-existente foram adicionadas vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis e oligoelementos ou outros aditivos como glutamina.

Devem ser consideradas questões de estabilidade, como as que constam da tabela em anexo (Anexo 30), sendo a verificação da estabilidade da mistura da responsabilidade do Farmacêutico¹.

Os pedidos de compra de bolsas nutricionais comercializadas, de soluções vitamínicas ou de oligoelementos, entre outras, são efetuados pelo Farmacêutico responsável pela NP. Semanalmente o Farmacêutico verifica os *stocks* e avalia a necessidade de realizar pedidos de compra. Todo o restante material consumível necessário (seringas, agulhas, compressas por exemplo), é pedido pelos TDT. Após a receção do material, os AO fazem o armazenamento dos produtos nos respetivos locais.

8.3.1. Bolsas nutricionais de adulto

A dispensa de NP acontece mediante prescrição médica. Estas podem ser referentes a doentes que iniciaram anteriormente a NP, devendo o Farmacêutico, nesta situação, apurar a continuidade ou não da administração de NP por via telefónica. Se se tratar de uma prescrição nova esta deve chegar aos SF até às 11h00 do próprio dia (no caso de se tratarem de bolsas aditivadas). Após a validação, o Farmacêutico introduz no software NPAGE os dados referentes ao doente, ao serviço e ao suporte nutricional pretendido. No caso de se tratar de uma prescrição nova ou de uma alteração da prescrição, além da criação de um registo do doente no programa NPAGE é necessária a validação da prescrição em termos de estabilidade, incompatibilidades, posologia, volume prescrito e características do doente. No caso de ser uma bolsa aditivada é necessário aceder ao protocolo de manipulação de bolsas aditivadas para que este seja seguido durante a manipulação. O mesmo programa permite a impressão das etiquetas identificativas para colocar nas bolsas de NP. Após a impressão das etiquetas, um TDT procede à verificação do processo anteriormente desenvolvido pelo Farmacêutico²⁸. Esta dupla validação é importante para que os erros associados ao processo de preparação de bolsas sejam minimizados.

Contudo, durante a preparação das bolsas, outras medidas de conferência e validação de procedimentos são utilizadas. Depois de ser retirada a bolsa de adulto pretendida, é feita a conferência quanto ao nome comercial, ao volume e quantidade de azoto. A maioria das marcas comerciais preconiza que as bolsas devem estar protegidas da luz durante a administração ao doente. Nestes casos deve juntar-se à bolsa uma capa opaca. Além disso as bolsas de adulto devem ir acompanhadas sempre de um filtro de 1,2µm (uma vez que se trata de uma mistura ternária) que retém possíveis partículas existentes na mistura evitando a obstrução do cateter e embolismo pulmonar.³⁰

Identifica-se então a bolsa e coloca-se num saco preto em conjunto com um filtro, e uma capa opaca, se for o caso. São identificadas e colocadas em local apropriado para sua posterior distribuição aos serviços. À sexta-feira são preparadas bolsas para três dias: sexta, sábado e domingo. Todos estes procedimentos são facilitados pelo programa informático NPAGE que permite gerar uma folha de confirmação, ficha de manipulação/preparação, todos os rótulos, folhas de material com registo de lotes, folhas de consumo e folhas de encerramento de prescrição, entre outras.

8.3.1.1. Aditivação de bolsas

A aditivação é efetuada na sala de produção de NP. São tomadas as medidas enunciadas no capítulo referente às salas de produção. (capítulo 8.1)

Em primeiro lugar é feita a mistura dos componentes da bolsa (macronutrientes), segundo as indicações do fornecedor. Em seguida, e de acordo com a ordem de aditivação dos

componentes, estes são introduzidos na bolsa, um a um, com homogeneização da mistura entre cada introdução de nutrientes. Todo este procedimento é feito mediante técnica asséptica. Ao longo de todo o processo é efetuada a inspeção visual da mistura.

No final de todo o procedimento, as bolsas são devidamente rotuladas e colocadas no transpore para posterior transporte.²⁸ O transporte até ao serviço requerente é feito por um AO. Após a chegada ao serviço, e no caso de se tratar de uma bolsa fornecida para o fim de semana, esta é colocada sob refrigeração. Consoante a marca comercial o tempo máximo de conservação sob refrigeração e a temperatura ambiente, variam.

8.3.2. Bolsas de NP para a unidade de Neonatologia.

As crianças têm o seu organismo em crescimento, o que significa que os seus requerimentos de líquidos, energia e nutrientes são maiores que os dos adultos. Além disso têm maior suscetibilidade à desnutrição. Os bebés que necessitam de NP constituem um grupo heterogéneo, uma vez que variam as necessidades consoante a idade e as características fisiopatológicas inerentes.³¹

Assim, quando existem recém-nascidos que necessitam de NP, chegam ao SF as prescrições médicas via e-mail. As preparações são chamadas *two-in-one* uma vez que são constituídas por duas bolsas com diferentes soluções. A solução 1 pode ser constituída por diferentes componentes: aminoácidos, glucose, água, cloreto de sódio, potássio, cálcio, magnésio, fosfato, oligoelementos (zinco), albumina e vitaminas hidrossolúveis. Para a preparação desta solução o Farmacêutico deve fazer os cálculos necessários, tendo em consideração que esta solução necessita de um excesso de 50ml de mistura, para o enchimento do sistema de administração. É necessário também saber a quantidade (em mL) da mistura de heparina que equivale à prescrição efetuada em UI.

A solução 2 é constituída por lípidos e vitaminas lipossolúveis. A prescrição contempla também o aporte calórico e a percentagem de cada macronutriente, traduzido em Kcal. Para a solução 2 é incluído um excesso de 15mL.

Com o auxílio de um software informático, valida-se a prescrição médica da mistura em termos de estabilidade físico-química e osmolaridade. É importante verificar se os eletrólitos não ultrapassam os limites aceitáveis uma vez que nalguns casos estes são aportados por espécies químicas de medicação concomitante.

São elaboradas as etiquetas para cada uma das soluções a preparar, onde constam as quantidades prescritas de cada componente, o volume total e o volume a administrar, assim como a data, a identificação do doente e as assinaturas do Farmacêutico e TDT que prepararam as misturas.

8.3.2.1. Preparação de bolsas de NP para neonatologia

Não existem bolsas comerciais já preparadas para neonatologia no CHVNG/E, EPE, uma vez que as necessidades dos recém nascidos são muito específicas e variáveis de dia para dia. Face a esta realidade são preparadas bolsas para neonatologia, na sala de preparação de NP.

Após descontaminação da máquina semi-automatizada de enchimento esta é colocada no interior da CFLH, previamente descontaminada. As luvas são descartadas e as mãos são descontaminadas com solução antisséptica, sendo colocado um novo par de luvas dentro da CFLH. Os macronutrientes de cada bolsa são adicionados com a ajuda da máquina de enchimento. Os micronutrientes são medidos com uma seringa e aditivados manualmente, um a um, com homogeneização sucessiva. Procede-se ao enchimento segundo a seguinte ordem, para a solução 1:

Tabela 3- ordem de adição de nutrientes em bolsas (solução1)

1	Aminoácidos	4	Fosforo	7	Potássio	10	Vitaminas hidrossolúveis
2	Glucose	5	Sódio	8	Cálcio	11	Heparina
3	Água	6	Magnésio	9	Oligoelementos		

É retirado o ar das bolsas e são fechadas. São etiquetadas e transferidas para fora da sala, sendo transportadas para a Unidade de Cuidados Intensivos de Neonatologia. O material que não é utilizado é descartado e a sala é arrumada e limpa.

8.3.3. Controlo microbiológico

Para rastrear todo o processo de manipulação assética são realizados controlos microbiológicos diários. São escolhidas uma bolsa de neonatologia e uma bolsa de adulto aditivada, por dia, e são retirados 10mL de cada uma para os meios aeróbios e anaeróbios. Estes meios são depois sujeitos a análise pelo laboratório.

Adicionalmente é preparada uma bolsa de adulto no dia 1 de cada mês, que é guardada sob refrigeração durante 8 dias. Ao 8º dia é novamente sujeita a controlo microbiológico.

8.4. Preparações estéreis injetáveis

Procede-se da forma descrita no capítulo referente às salas de preparação. Todos estes medicamentos são manuseados de acordo com as suas características.

Um dos fármacos preparados por um Farmacêutico na unidade de produção é o bevacizumab. Este é utilizado *off label* em patologias oculares como a degenerência macular relacionada com a idade³². Todas as semanas chega por e-mail a lista de doentes que vão

receber tratamento. Em folhas próprias são registadas informações relativas aos fármacos tal como lote e validade. Como se trata de um fármaco de perigo biológico (anticorpo monoclonal) há que ter em conta todas as medidas de proteção individual. Finalmente as preparações são rotuladas com as seguintes informações: data e hora da preparação, nome do Farmacêutico que preparou, serviço clínico prescritor, nome e número do doente, fármaco e dosagem, indicação de “utilização imediata”. As seringas de fármaco preparadas e rotuladas são colocadas em mala apropriada e transportadas para o serviço por um AO dos SF.

A cargo dos SF está também a preparação da alglucosidase alfa. Este fármaco é utilizado na doença de Pompe, que se caracteriza por uma deficiência a enzima alglucosidade alfa. Devido ao elevado custo deste fármaco, apenas se inicia a manipulação após confirmação de que o doente se encontra apto para a administração do fármaco. A preparação é feita seguindo a ficha de preparação: 1) Reconstituição das ampolas com água para injetáveis; 2) Preparação do saco de soro fisiológico (adaptação do sistema de transporte); 3) Aditivação do volume de fármaco prescrito. A preparação é depois rotulada e enviada para o Hospital de Dia Polivalente.

Durante o meu estágio acompanhei os processos de produção realizados nos SF do CHVNG/E, EPE. Na área oncológica participei na elaboração da listagem de doentes que realizam quimioterapia assim como tive oportunidade de preparar a medicação oral para alguns doentes. Na sala de manipulação pude observar os procedimentos efetuados. Participei também na elaboração das listas de medicamentos e soros necessários para o dia seguinte. Acompanhei as atividades do Farmacêutico na área da nutrição parentérica, desde a validação de bolsas (incluído cálculos), passando pela preparação das bolsas e sua aditivação. Por último acompanhei a preparação de seringas de bevacizumab e da infusão de alglucosidade alfa.

8.5. Produção não-estéril - medicamentos manipulados

Este tipo de medicamentos é preparado e dispensado nos SF por um Farmacêutico, tal como previsto.³³ Os pedidos/prescrições podem ser feitos por prescrição médica ou por pedido do serviço. (Procedimentos ilustrados no anexo 31).

A prescrição médica de uma fórmula padronizada ou de uma fórmula magistral é feita mediante um formulário de justificação ou em receita, com indicação do prescritor, serviço que prescreve e identificação do doente a quem se destina. Se esta pertencer ao FHNM ou às adendas do CHVNG/E, EPE a produção está autorizada e a ficha de produção já se encontra preparada e validada. No caso de não pertencer, é necessário criar uma ficha de preparação segundo o Formulário Galénico Nacional (FGN). Esta ficha deve ser validada pela DS. No caso

de não existirem evidências sobre a produção de determinado medicamento, este não pode ser produzido.

Os pedidos dos serviços de fórmulas padronizadas chegam por via informática ou manual. Se o medicamento manipulado constar do FHNM ou das adendas do CHVNG/E, EPE, é produzido.

A produção é realizada por um Farmacêutico ou por um TDT, com a supervisão de um Farmacêutico. Para cada preparação efetuada tem de existir uma ficha de produção, devidamente preenchida. A manipulação é realizada seguindo os passos da ficha de produção. A ficha de produção deve ser arquivada e os consumos das matérias primas devem ser realizados informaticamente. O produto é rotulado e transportado para o serviço.

Perante um pedido de um serviço preparei uma solução, seguindo os passos da ficha de produção.

8.6. Reembalamento

Nalguns casos a medicação disponível comercialmente não vem adaptada à distribuição por dose unitária, pelo que se procede à reembalagem da medicação, através de uma máquina de reembalagem. Esta máquina reembala formas farmacêuticas orais sólidas como comprimidos e cápsulas, não citotóxicos. No caso de ser possível, o embalamento é feito com o blister original, sendo nestes casos atribuída a validade constante no blister do produto. Se não houver possibilidade de cortar o blister, mantendo a sua integridade, procede-se à reembalagem retirando o blister. A validade atribuída é de 6 meses ou de 25% da sua validade, prevalecendo a menor validade. No caso de medicação higroscópica, apenas se atribui 1 mês de validade devido à sua sensibilidade à humidade. Os laboratórios são contactados no sentido de aprovar a validade atribuída pelos SF. A reembalagem é feita por um AO, sendo um TDT o responsável pela validação de todo o procedimento através das fichas de produção, numeradas sequencialmente. Nestas fichas constam informações relativas ao processo como a identificação completa do fármaco, se foi fraccionado, o número de unidades reembaladas, entre outras. É anexada à ficha de produção uma amostra do rótulo, o que permite rastrear o processo. Do rótulo fazem parte a DCI, o nome comercial, a dosagem, o lote e a validade, assim como um código de barras. Após validação por parte do TDT é assinada a ficha de produção e os medicamentos seguem o circuito de distribuição.

9. Ensaio Clínicos

O crescente aumento de moléculas com necessidade de serem investigadas assim como a legislação desta atividade fizeram com que a área de Ensaio Clínicos¹⁴ (EC) se desenvolvesse e que o papel do Farmacêutico se tornasse relevante.³⁴

Fazem parte da equipa de EC dos SF do CHVNG/E, EPE cinco Farmacêuticos. Esta equipa está devidamente formada e treinada em aspetos transversais a todos os ensaios clínicos tais como legislação e procedimentos normalizados. Têm conhecimento das diretrizes que definem parâmetros de qualidade em termos científicos e éticos como são *International Conference in Harmonization- Good Clinical Practice (ICH-GCP)* e *Good Manufacturing Practice (GMP)*. Estes Farmacêuticos cumprem com as funções como sejam o armazenamento e a cedência da medicação dos EC, tal como previsto na lei.³⁴

As questões éticas associadas aos EC estão largamente debatidas, e são respondidas muitas vezes pela Comissão de Ética em Investigação Clínica (CEIC).³⁵ Contudo não pode ser esquecido que a investigação clínica é regida pela declaração de Helsínquia que é um documento pilar no que se refere a questões éticas.

No setor de EC do CHVNG/E, EPE existe uma sala destinada aos EC, de acesso restrito, com acesso através de código. Este procedimento permite que a confidencialidade seja assegurada. Uma vez que se trabalha com dados de pessoas, é de extrema importância ter em atenção durante todos os procedimentos, a lei de proteção de dados.³⁶ Existem diferentes armários e frigorífico onde são armazenados os medicamentos de EC, os medicamentos devolvidos dos EC, a documentação dos EC em curso e o arquivo de EC encerrados. Todos estes armários estão fechados com chaves, e apenas a equipa conhece a sua localização. Todos os locais onde são guardados os medicamentos possuem termohigrometros (*datalogger*) devidamente calibrados. Estes aparelhos permitem o registo e controlo da temperatura e humidade relativa medidas 24h por dia. É de extrema importância a sua existência uma vez que permite assegurar que não se obtiveram desvios às temperaturas e humidades requeridas para cada medicamento de EC. Por isso, diariamente são registadas as temperaturas e humidades instantâneas. De forma a poder atuar preventivamente, são impressos e analisados semanalmente os registos feitos pelos *dataloggers*.

¹⁴ “Ensaio Clínico: qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” ³⁴ Regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, 2004. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_C APITULO_I/036-C_Lei_46_2004_1.%AAAlt.pdf (accessed 29.07.2013).

9.1. Fases do Ensaio Clínico

O EC pode ser dividido em diferentes etapas. Estas vão desde a seleção do centro ao encerramento do EC. Em anexo consta uma figura descritiva do processo (Anexo 22)

Com vista à seleção do centro onde decorrerá o EC é realizada uma visita de Feasibility. Esta visita, realizada pelo promotor, presencial ou telefonicamente, visa identificar prováveis centros de estudo para implementação de EC. São avaliadas as possíveis populações de doentes, a experiência prévia, a qualificação da equipa de investigação, a sua formação, assim como as características físicas que dispõem para a realização do EC. Durante esta visita o Farmacêutico é responsável por transmitir informações relativas à sua equipa de trabalho, bem como dos equipamentos de que dispõe. Além disso deve zelar pela cedência de meios que possibilitem o controlo da temperatura e humidade durante o transporte e armazenamento. Deve garantir que sejam esclarecidos todos os aspetos relativos à dispensa da medicação, bem como ao procedimento de destruição da mesma.

Para que o Farmacêutico se encontre bem documentado e possa dar um parecer sobre o ensaio ou esclarecer dúvidas em relação ao mesmo, deve solicitar o protocolo do EC ao promotor. É função do Farmacêutico elaborar um relatório de visita de forma a dar conhecimento ao resto da equipa.

Se o centro for selecionado continua-se para a etapa seguinte que contempla a submissão do EC a todas as autoridades competentes (INFARMED, CEIC e CNPD), de forma a garantir que os princípios éticos, de proteção de dados e os parâmetros científicos são respeitados. É necessária a autorização por parte do conselho de administração do hospital para que seja oficialmente permitido o EC e para que tenha lugar a visita de início.

9.1.1. Visita de início

A visita de início conta com a presença do promotor, ou do seu monitor, assim como da equipa de investigação. Da equipa de investigação fazem parte o investigador principal e os co-investigadores, o representante da equipa farmacêutica, o representante da equipa de enfermagem, bem como o representante do laboratório do hospital. Nesta reunião são debatidos aspetos relacionados com os procedimentos do protocolo, número de doentes que se prevê, datas de estudo, forma de randomização do estudo, entre outros. Sob ponto de vista farmacêutico interessa definir aspetos relacionados com a medicação, como são a data de entrega da medicação, a forma de envio, a existência ou não de monitorização de temperatura durante o transporte. É também definido o circuito do medicamento experimental e entregue ao Farmacêutico o *Pharmacy File* (dossier com toda a documentação relativa ao EC). Após o término desta visita, é elaborado um relatório da visita de início, por

um Farmacêutico, para que fiquem registados todos os assuntos debatidos e para que os restantes membros da equipa possam estar informados de todos os pontos abordados na reunião.

É elaborado um documento denominado *Site Responsibility Log*, onde são registadas todas as competências/responsabilidades dos elementos da equipa de investigação no EC.

O recrutamento dos doentes é o passo seguinte. É importante os doentes conheçam e compreendam detalhadamente o estudo em que existe possibilidade de serem integrados. O investigador deve explicar de forma clara e através de linguagem adequada todas as vantagens e desvantagens da sua integração no estudo. No caso de o doente aceitar fazer parte do EC, assina e data o consentimento livre e esclarecido.

Em paralelo, a equipa Farmacêutica ocupa-se com o circuito do medicamento experimental.

9.1.2. Circuito do Medicamento Experimental

Em primeiro lugar, antes da receção do Medicamento Experimental (ME) deve-se confirmar se toda a informação necessária se encontra no *Pharmacy File* (protocolo EC, parecer CEIC, parecer CNPD, autorização do INFARMED e do Conselho de Administração, formulários, ...). É importante elaborar um resumo do protocolo, de forma a tornar mais acessível à equipa as informações relativas ao EC.

Além disso, procede-se à elaboração de um manual de procedimentos onde se reúne a informação mais importante sobre os procedimentos concretos do EC. Deste documento consta a identificação do EC, o que se pretende avaliar, a população que se pretende estudar e o tempo durante o qual se estuda, os contactos da equipa e todos os procedimentos relativos ao circuito da medicação. Em anexo encontra-se uma figura explicativa de todo o circuito do ME (Anexo 33).

Na receção da medicação experimental é importante avaliar a temperatura a que a medicação esteve sujeita durante o transporte. Para isso é necessário que os AO que recebem as encomendas estejam alertados para a receção do medicamento. Quando este chega deve ser direcionado para um dos Farmacêuticos dos EC. A medicação é verificada, para confirmar se a temperatura se encontram dentro dos limites aceitáveis, de acordo com a informação do promotor. No caso de se fazer acompanhar de *datalogger* é necessário seguir o procedimento adequado, fazendo *download* dos dados de temperatura e humidade.³⁷ É necessário verificar também se a medicação recebida (lote, validade, unidades recebidas) corresponde à que consta no documento que acompanha a medicação (*packing list*, guia de remessa, ...). A rotulagem deve ser conferida de forma a garantir que esta cumpre todos os requisitos necessários. É importante que seja assegurada a proteção dos participantes, permitindo

assegurar também a correta identificação do medicamento experimental e a rastreabilidade do processo. Normalmente o lote constante no rótulo é referente ao lote da embalagem, estando este associado ao lote do fármaco original, ficando garantida a ocultação quando aplicável.³⁸ No caso da medicação de EC é exigido que esta seja complementada com o Certificado de conformidade, que garante que a análise do produto se encontra conforme. Este certificado é assinado por uma *Qualified Person*.³⁷

O passo seguinte é a comunicação ao promotor da chegada da medicação. A forma de confirmação de receção varia de acordo com o EC. Pode ser feito através de IXRS (Interactive Voice/web response System) que é um software que permite a interação com uma base de dados global, ou através de contato por e-mail. Deve ser registada no *Drug Accountability Log* a entrada da medicação. Este documento permitirá o acompanhamento da medicação durante todo o processo (Anexo 34). É crucial o arquivo de toda a documentação envolvida no processo (no *Pharmacy File*), para permitir a documentação de todos os passos.

Por último a medicação é armazenada, segundo as suas características, no armário ou frigorífico destinados.

A prescrição médica é efetuada através de um formulário onde devem constar todas as informações importantes. No caso de o Farmacêutico considerar o formulário dispensado pelo Promotor incompleto, este deve propor alterações para que este seja um documento completo, que inclua todos os parâmetros necessários para o correto acompanhamento do ME. Adicionalmente devem ser anexados os documentos comprovativos da atribuição da medicação. Do formulário devem fazer parte informações relativas ao estudo, ao número do doente, braço de tratamento (quando aplicável), código do medicamento, número da embalagem da medicação, nome do investigador e data, lote e validade da medicação dispensada e nome do Farmacêutico que dispensa. Além disso, o processo de dispensa é sujeito a confirmação por outro Farmacêutico, que reavalia se o número de ensaio, o número do doente e o número da caixa a dispensar estão de acordo com o constante na prescrição. O Farmacêutico deve assinar a folha de dispensa. Também deve existir um campo a preencher por quem recebe a medicação. Idealmente a dispensa seria feita ao doente, contudo, devido a limitações físicas da sala de EC (sem ligação ao exterior), isto ainda não acontece no CHVNG/E, EPE. A dispensa deve ser feita a um enfermeiro ou investigador, pertencentes à equipa do EC.

Antes de dispensar o ME, é necessário, nalgumas situações preparar a medicação. No caso de existir essa necessidade, esta manipulação deve ser realizada por colaboradores treinados para essa tarefa, seguindo todos os requisitos exigidos.

O Farmacêutico confirma a data de calendarização do doente, e aponta, na *Study Drug Accountability log* o número de caixa, lote e validade do medicamento dispensado. Existem

situações em que o ME possui um rótulo adicional que serve para ser colado na ficha de dispensa do doente, reforçando assim a rastreabilidade do processo. Depois de o doente ter recebido a medicação e a ter tomado, volta para nova visita depois de um tempo determinado, de acordo com o protocolo. Nessa altura deve trazer consigo toda a medicação que não tomou assim como as formas de acondicionamento primário dos medicamentos tomados (ex. *blister* vazio). É registada a devolução e calculada a *compliance* pelo Farmacêutico, que informa o investigador. A medicação devolvida é armazenada na sala de EC, num armário destinado para essa situação ficando a aguardar que o monitor efetue a sua contabilização.

9.1.3. Visita de monitorização

A visita de monitorização é feita pelo monitor, e destina-se a avaliar o ponto da situação do estudo. Verifica-se o cumprimento do protocolo, o preenchimento dos formulários, a correta armazenagem dos medicamentos, os registos de temperatura e humidade, entre outros parâmetros. Cabe ao monitor verificar a medicação devolvida, proceder à atualização do *Pharmacy File*. O Farmacêutico deve elaborar um relatório da visita de monitorização.

9.1.4. Visita de Encerramento / Close Out

Após o término do EC é feita uma visita de encerramento. Nesta visita feita pelo monitor procede-se à recolha de toda a medicação que é enviada ao promotor. O monitor analisa a informação do *Pharmacy File*. Esta documentação tem de ser arquivada num lugar identificado, durante 15 anos.³⁷

10. Farmacovigilância

Algumas vezes são reportadas aos SF, pelos diferentes serviços hospitalares, reações adversas aos medicamentos (RAM)¹⁵ não descritas no Resumo das Características do Medicamento, ou RAM descritas no RCM que acontecem com uma frequência superior à descrita.³⁹ Cabe aos SF alertar muitas vezes os médicos para a necessidade de notificar estes eventos ao através do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). A notificação pode ser feita através dos impressos próprios para profissionais de saúde ou através do portal na internet. Além disso existe um impresso que serve para notificação pelos utentes. Todas estas medidas tornam o sistema de notificação mais acessível.

¹⁵ “resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos”.

A Farmacovigilância, que permite detetar, avaliar e prevenir as RAM, é uma área transversal a praticamente todos os setores da Farmácia Hospitalar, área esta que não deve ser descurada durante o exercício da atividade profissional.³⁹

11. Comissões com intervenção do Farmacêutico

A administração é o órgão diretivo do hospital. Contudo, existem diferentes órgãos de apoio técnico (comissões). O Farmacêutico assume um papel preponderante em determinadas comissões participantes da vida do hospital. No CHVNG/E, EPE, o Farmacêutico incorpora a Comissão de Ética (CE), a Comissão de Controlo de Infecção Hospitalar (CCIH) e a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

A CE possui uma equipa multidisciplinar. Pretende-se que seja uma comissão que garanta o cumprimento dos princípios éticos no decorrer das atividades em ciências médicas. É dever da CE zelar pela garantia da dignidade e integridade humana. A CE pronuncia-se também sobre os pedidos de realização de EC na instituição.

A CCIH tem como objetivo assessorar a administração em assuntos relacionados com a prevenção e controlo da infeção. Este órgão possui autonomia técnica e executiva. O Farmacêutico integra o núcleo de apoio técnico e consultivo da CCIH.⁴⁰

A CFT é formada por número igual de Farmacêuticos e Médicos. São competências da CFT a realização de adendas de aditamento ou exclusão ao FHNM, a emissão de pareceres e relatórios sobre medicamentos a incluir ou excluir, assim como a apreciação periódica dos custos da terapêutica de cada serviço hospitalar, entre outras competências. A CFT é assessorada por outras subcomissões como a de nutrição parentérica e a de pensos e feridas, assim como pelo grupo de trabalho para a revisão da política de Antibióticos.

12. Informação e documentação

O Farmacêutico deve informar os profissionais de saúde e utentes sobre medicamentos e outros produtos de saúde, sempre que solicitado. Assim, é fulcral que o Farmacêutico se mantenha atualizado. Com esse intuito, os Farmacêuticos do CHVNG/E, EPE recebem formações com frequência.

A atividade de informação é uma tarefa exigente uma vez que pressupõe a seleção e avaliação de fontes de informação. São solicitadas informações aos Farmacêuticos acerca de aspetos característicos de medicamentos como dissoluções, dúvidas quanto à possibilidade de

fracionamento ou em relação a efeitos adversos, por parte de outros profissionais de saúde. Os doentes também confrontam os Farmacêuticos com dúvidas, na Farmácia de Ambulatório.

Pesquisas em bases de dados como UPTODATE® e Ovid Medline® e livros como Handbook on Injectable Drugs, L.A. *Trissel* permitem aos Farmacêuticos prestar informações cientificamente atualizadas. Os SF possuem também uma biblioteca com diversos recursos disponíveis, que permitem, em tempo útil, a resposta de qualidade (objetiva, completa e rápida) às questões colocadas.

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a formações sobre um antirretroviral, um anticoagulante, um desinfetante e sobre bolsas de NP.

13. Conclusão

O Farmacêutico Hospitalar desempenha um papel muito relevante no hospital. O contributo dos Farmacêuticos para os restantes serviços hospitalares vai para além das tradicionais tarefas de armazenamento e distribuição de medicamentos. As tarefas de gestão de *stocks* são extremamente importantes para que seja possibilitada a terapêutica aos doentes e também para que seja possível evitar custos desnecessários nesta área. Além disso, a área de produção é de extrema importância para que a terapêutica individualizada seja uma realidade. Com este estágio conheci e percebi também a relevância do papel do Farmacêutico na área dos ensaios clínicos assim como descobri todas as potencialidades de intervenção do Farmacêutico nesta área. A participação dos Farmacêuticos em comissões multidisciplinares no hospital demonstra também as qualidades destes profissionais.

A equipa dos SF do CHVNG/E, EPE é bastante jovem e transmite o gosto pelo seu trabalho e pela sua profissão assim como acreditam no potencial da mesma. Tudo isto se traduz numa mensagem de esperança para a nova geração de profissionais.

14. Bibliografia

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, *Manual da Farmácia Hospitalar*. Ministério da Saúde: 2005.
2. Aida Batista, *O Centro Hospitalar e os Serviços Farmacêuticos*. 2013.
3. Regulamento geral da Farmácia Hospitalar, *Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962*, 1962.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA_O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_V/decreto_lei_44204-1962.pdf (accessed 27.07.2013).
4. *Manual de Procedimento Armazém Central /Distribuição Clássica*. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho: 2012.
5. Comissão do Formulário, Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento.
<http://www.infarmed.pt/formulario/frames.php?fich=prefacio> (accessed 08.06.13).
6. Estatuto do Medicamento, *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto*, 2006.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA_O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf (accessed 04.09.2013).
7. Ministério da Saúde, *Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde*.
http://www.catalogo.min-saude.pt/caps/publico/what_is.asp (accessed 27.07.2013).
8. Definição das categorias de medicamentos, serviços e produtos de consumo clínico, em que os contratos públicos de aprovisionamento(CPA) ou os procedimentos de aquisição são conduzidos e celebrados pela SPMS, *Portaria n.º55/2013 de 7 de fevereiro*, 2013. http://www.base.gov.pt/base2/downloads/Portaria55_2013.pdf (accessed 03.09.2013).
9. Regulamento Geral de Segurança e Saúde do Trabalho, *Portaria n.º53/71*, 1971.
<http://dre.pt/pdf1sdip/1971/02/02800/00980118.pdf> (accessed 07.09.2013).
10. *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*. Ordem dos Farmacêuticos: 1999.
11. *Manual de Validação e Saída Unidose*. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho: 2012.
12. regras relativas ao acondicionamento e rastreabilidade dos medicamentos dispensados nos termos do Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de Janeiro, *Despacho n.º 10302/2009, de 13 de Abril*, 2009.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA_O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_V/033-B_Desp_10302_2009.pdf (accessed 27.07.2013).

13. Condições e requisitos para que os estabelecimentos e serviços prestadores de cuidados de saúde, públicos e privados, independentemente da sua natureza jurídica, dispensem medicamentos para tratamento no período pós operatório de situações de cirurgia de ambulatório, *Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de Janeiro 2009*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_V/033-A_DL_13_2009.pdf (accessed 27.07.2013).

14. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, 1993*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/068-DL_15_93_VF.pdf (accessed 09.07.2013).

15. Regulamentação do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, *Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro, 1994*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/070-DR_61_94_2ALT.pdf (accessed 05.07.2013).

16. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos, *Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho 1998*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/071_Port_981_98.pdf (accessed 08.07.13).

17. *Estupefacientes/Psicotropicos, Benzodiazepinas e Metadona*. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho.

18. *Caracterização dos Programas Terapêuticos com Agonistas Opiáceos na Rede Pública*; Programa Terapêutico com Agonistas Opiáceos - Instituto da Droga e Toxicod dependência: Lisboa, 2006.

19. INFARMED, Medicamentos Derivados do sangue ou plasma humano. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCA DO/COMPROVACAO_DA_QUALIDADE/CAUL/MED_DRIV_SANGUE_PLA SMA_HUMANO (accessed 09.06.2013).

20. Aquisição de produtos derivados do plasma humano, *Despacho do Ministro da Saúde n.º 5/95, de 25 de Janeiro 1995*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/053-A_Desp%205-95.pdf (accessed 28.07.2013).

21. Registo de medicamentos derivados do plasma, *Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro, 2000*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despa cho_1051-2000.pdf (accessed 08.07.2013).

22. *Manual de Procedimentos Farmácia de Ambulatório*. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho: **2012**.

23. Prescrição de medicamentos, para dispensa em regime de ambulatório pelas farmácias hospitalares, obrigatoriamente realizada através de sistemas de prescrição eletrónica *Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro, 2012*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA_O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_V/033-D_Desp_13382_2012.pdf (accessed 28.07.2013).

24. CN 01/CD/2012 de 30/11/2012, *CN 01/CD/2012 de 30/11/2012*, **2012**.

25. Dispensa de medicamentos pela farmácia hospitalar por razões objectivas, *Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de Setembro, 2000*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA_O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_V/decreto_lei_20206-200020.pdf (accessed 28.07.13).

26. B. Conway et al, Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2004**, 38 Suppl 5, S402-8.

27. *ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics*. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee, **2007**; Vol. 13 Suppl, p 1-81.

28. *Manual de Procedimentos da Unidade de Preparação de Nutrição Parentérica*. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho: **2012**.

29. Henrique Galvão, Classificação, seleção e instalação de câmaras de fluxo laminar. *Cadernos da Direção-Geral das Instalações e Equipamentos da Saúde* **2006**.

30. Conselho do Colégio da especialidade em Farmácia Hospitalar, *Manual de Nutrição Artificial*. Ordem dos Farmacêuticos: 2003.

31. *DOCUMENTO DE CONSENSO NUTRICIÓN PARENTERAL PEDIÁTRICA* Grupo de estandarización de la Sociedad Española de Nutricion Parenteral y Enteral.

32. Robert L. Avery; Dante J. Pieramici; Melvin D. Rabena; Alessandro A. Castellarin; Ma'an A. Nasir; Matthew J. Giust, Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **2006**, 113 (3), 363-372.e5.

33. Prescrição e preparação de medicamentos manipulados, *Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril 2004*. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA_O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/067-A-DL_95_2004_1.%AAAlt.pdf (accessed 28.07.2013).

34. Regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano *Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, 2004.* http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/036-C_Lei_46_2004_1.%AAAlt.pdf (accessed 29.07.2013).

35. Composição, funcionamento e financiamento da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), *Portaria n.º 57/2005, de 20 de Janeiro, 2005.* http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/portaria_57-2005.pdf (accessed 29.07.2013).

36. Lei da proteção de dados pessoais, *Lei n.º 67/98, 1998.* http://www.cnpd.pt/bin/legis/nacional/lei_6798.htm (accessed 29.07.2013).

37. *Manual de Procedimentos de Ensaios Clínicos.* Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho: **2012.**

38. Comissão Europeia, Normas que regulam os Medicamentos na União Europeia-anexo 13. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/FABRICANTES/BOAS_PRATICAS_FABRICO_MUH/ANEXOS/Microsoft%20Word%20-%20435-10-2009_06_annex13%20Ing-Pt%20_FM_.pdf (accessed 27.06.13).

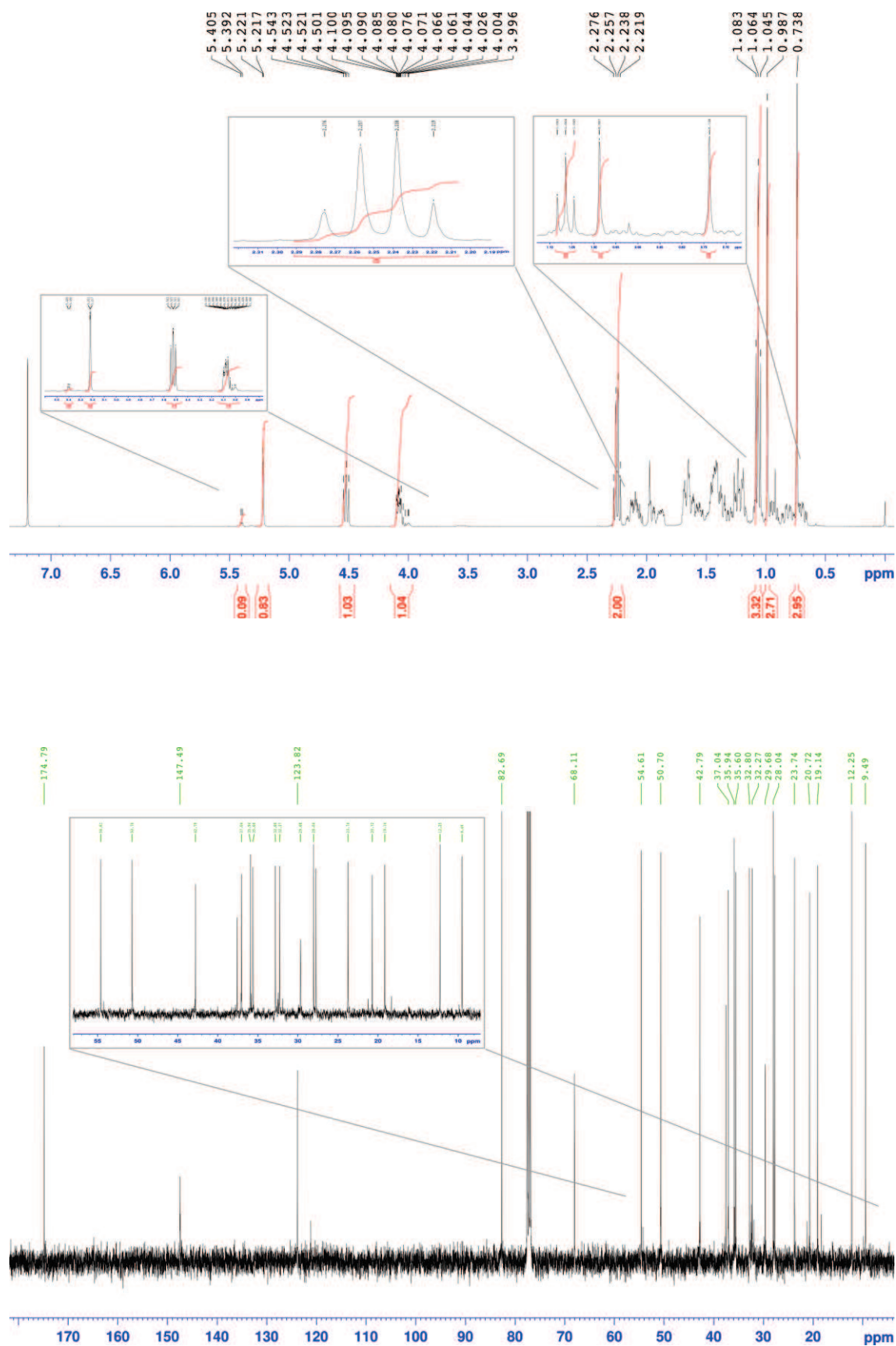
39. INFARMED, Farmacovigilância. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA#P1 (accessed 29.06.2013).

40. Comissão de Controlo de Infecção, *Despacho n.18 052/2007, 2007.* <http://dre.pt/pdfgratis2s/2007/08/2S156A0000S00.pdf> (accessed 28.07.2013).

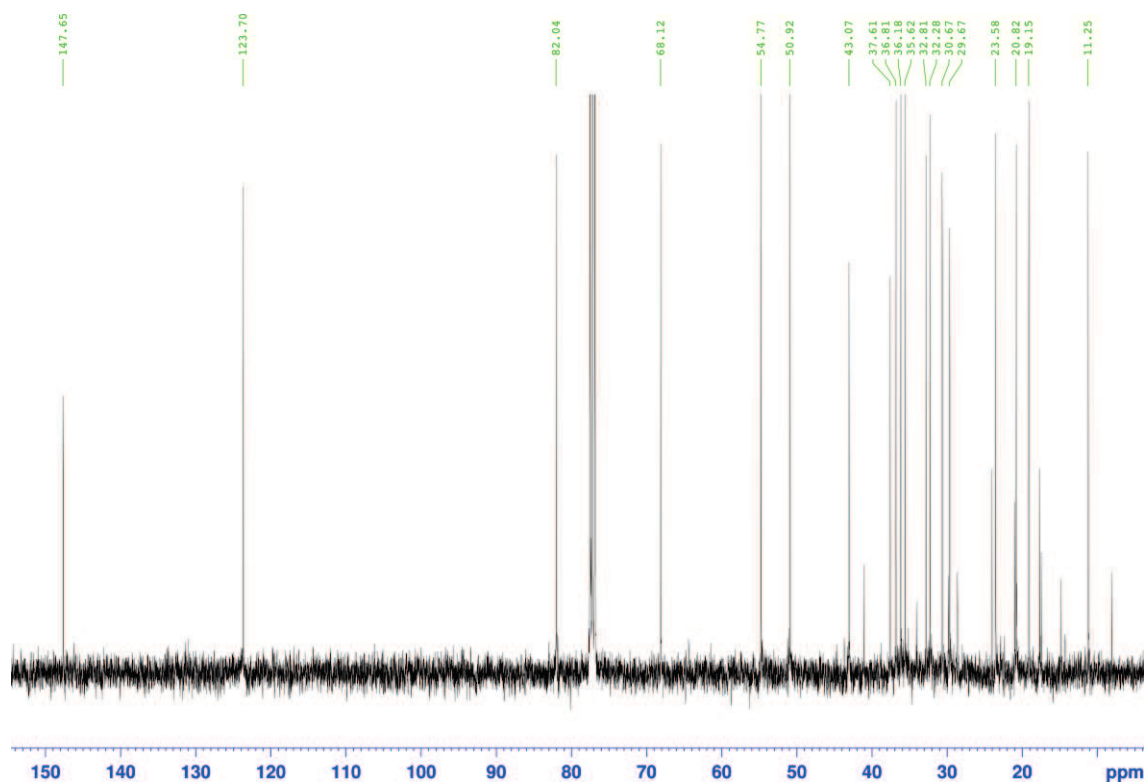
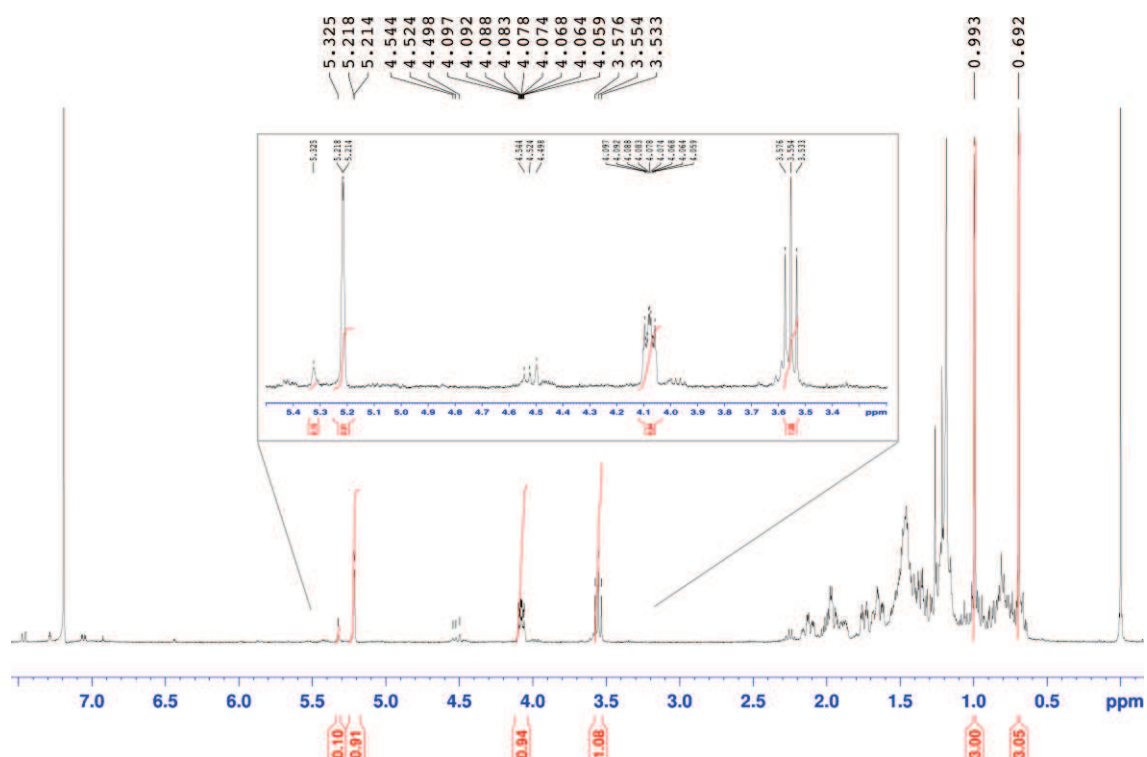
ANEXOS

Anexo 1

Product 1: 3 β ,17 β -dihydroxyandrost-4-ene-17 β -yl propionate $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$

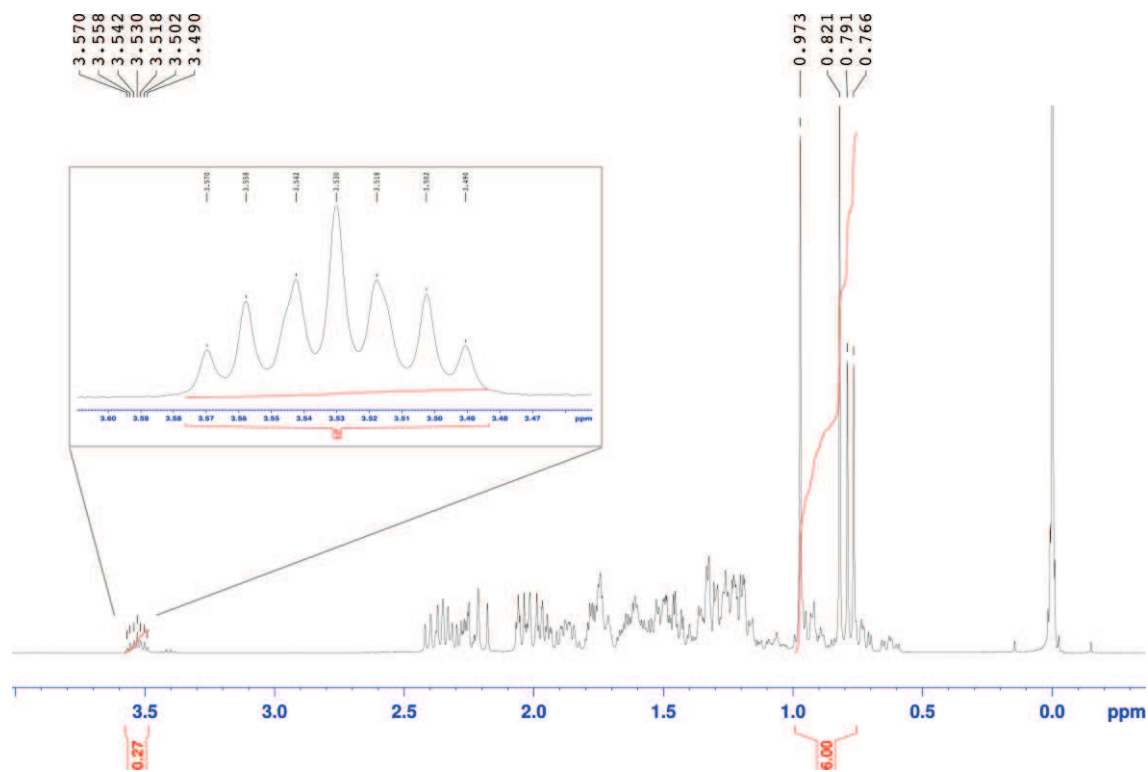


Anexo 2-
Product II: Androst-4-ene-3 β ,17 β -diol. $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$



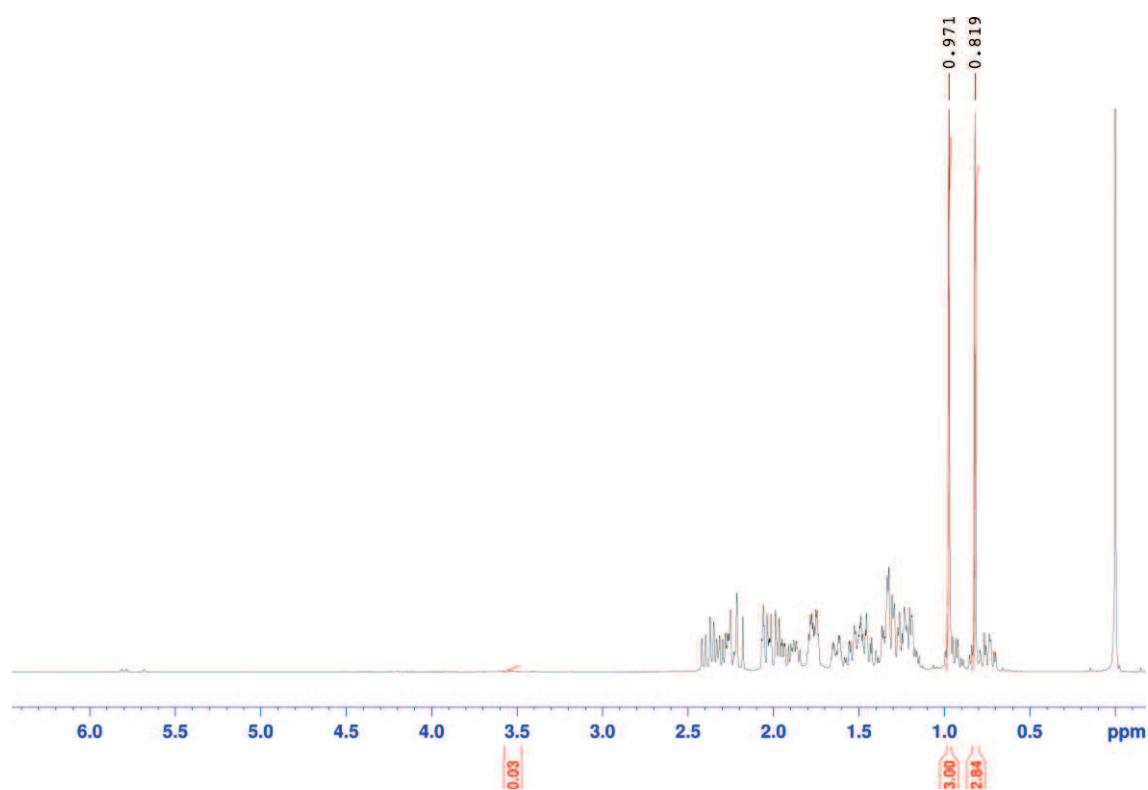
Anexo 3

5 α -androstan-3,17-dione and the substrate of reaction. $^1\text{H-NMR}$



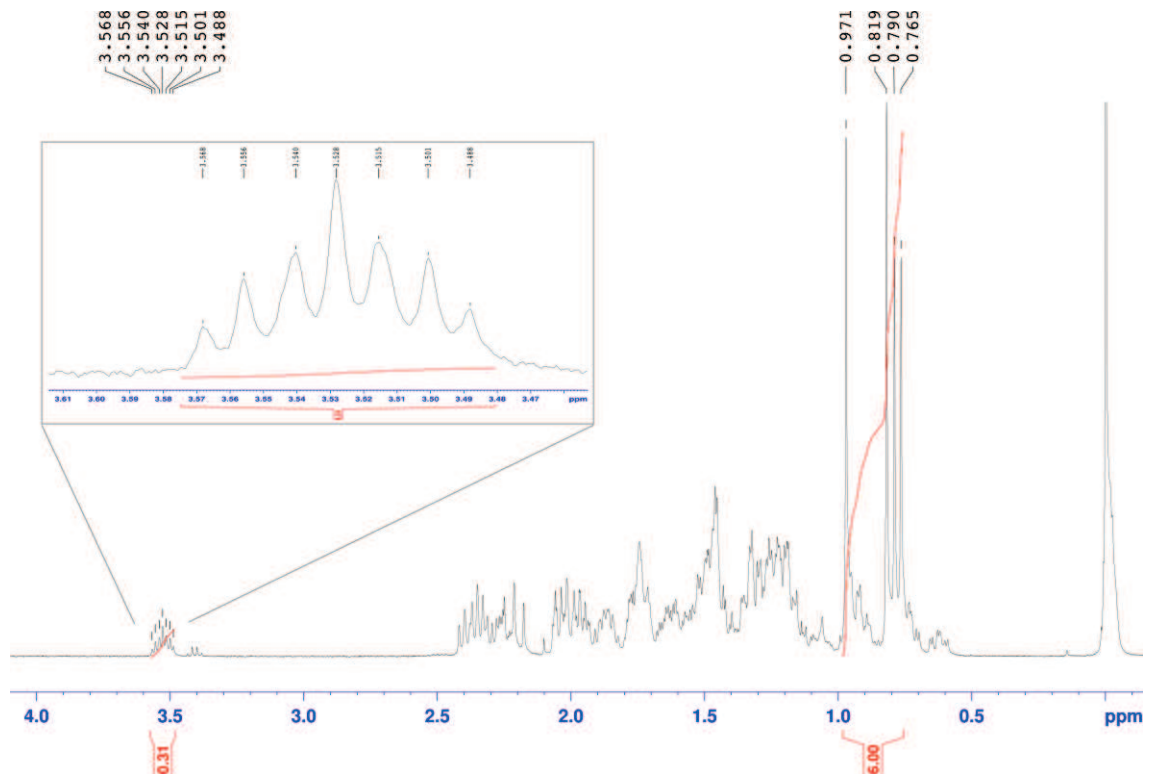
Anexo 4

5 α -androstan-3,17-dione. $^1\text{H-NMR}$



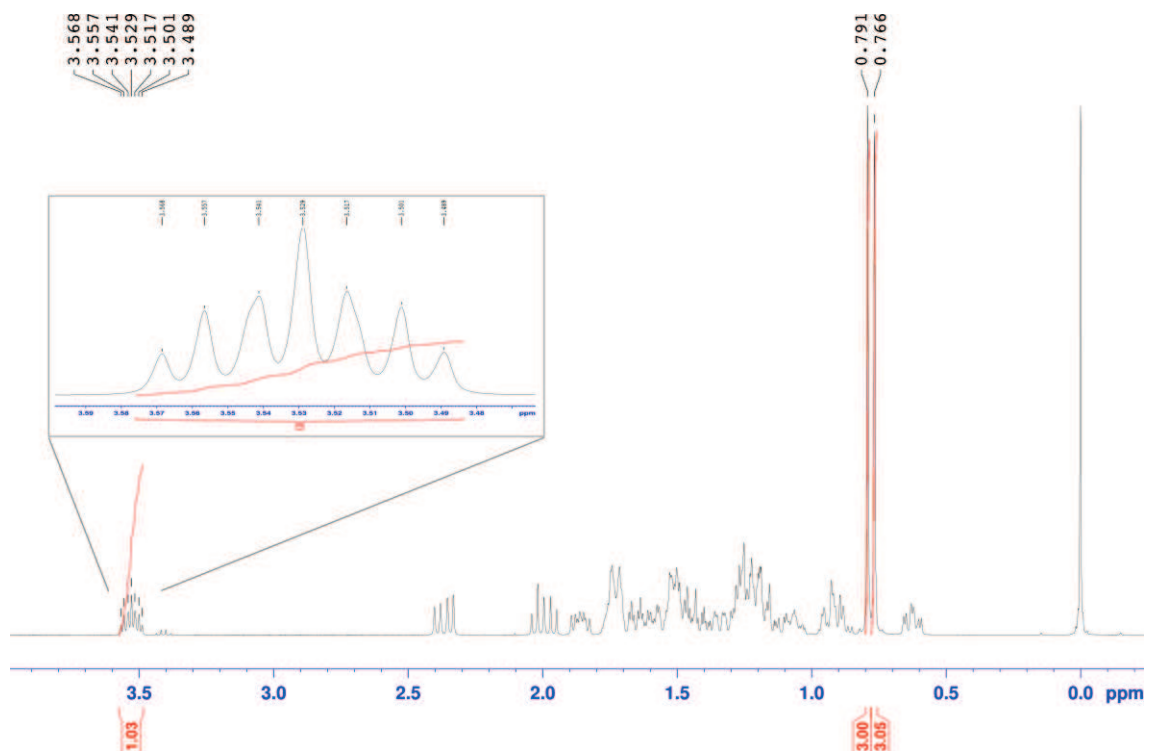
Anexo 5

5 α -androstan-3,17-dione and substrate of reaction: $^1\text{H-NMR}$



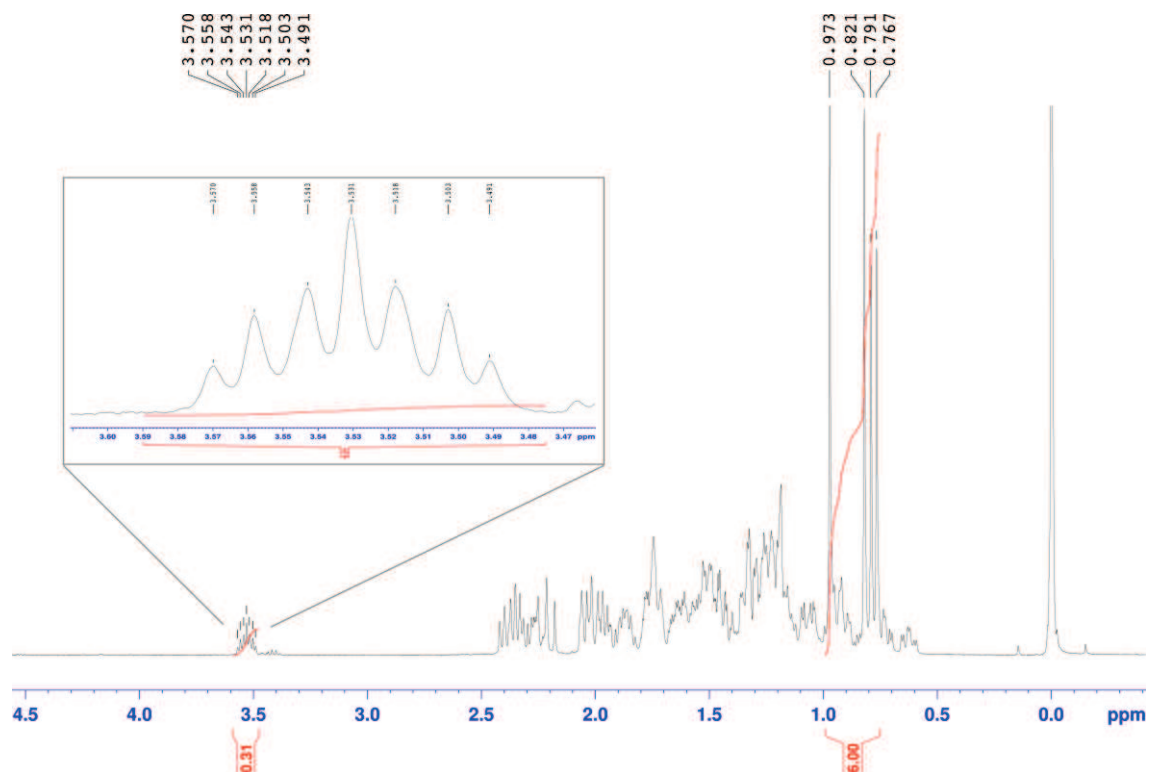
Anexo 6

Trans-androsterone: $^1\text{H-NMR}$



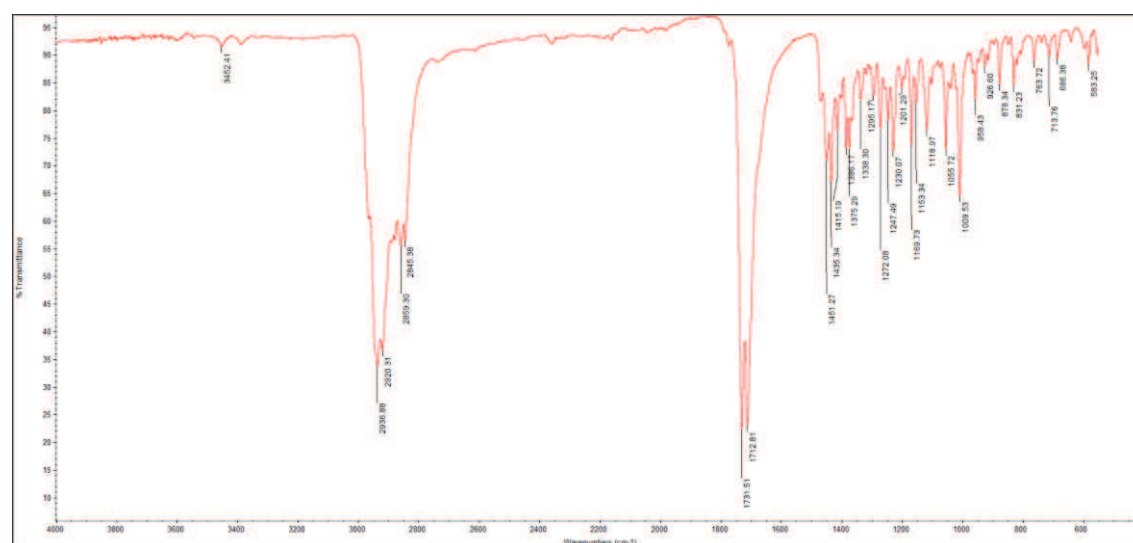
Anexo 7

5 α -androstan-3,17-dione and substrate of reaction: $^1\text{H-NMR}$



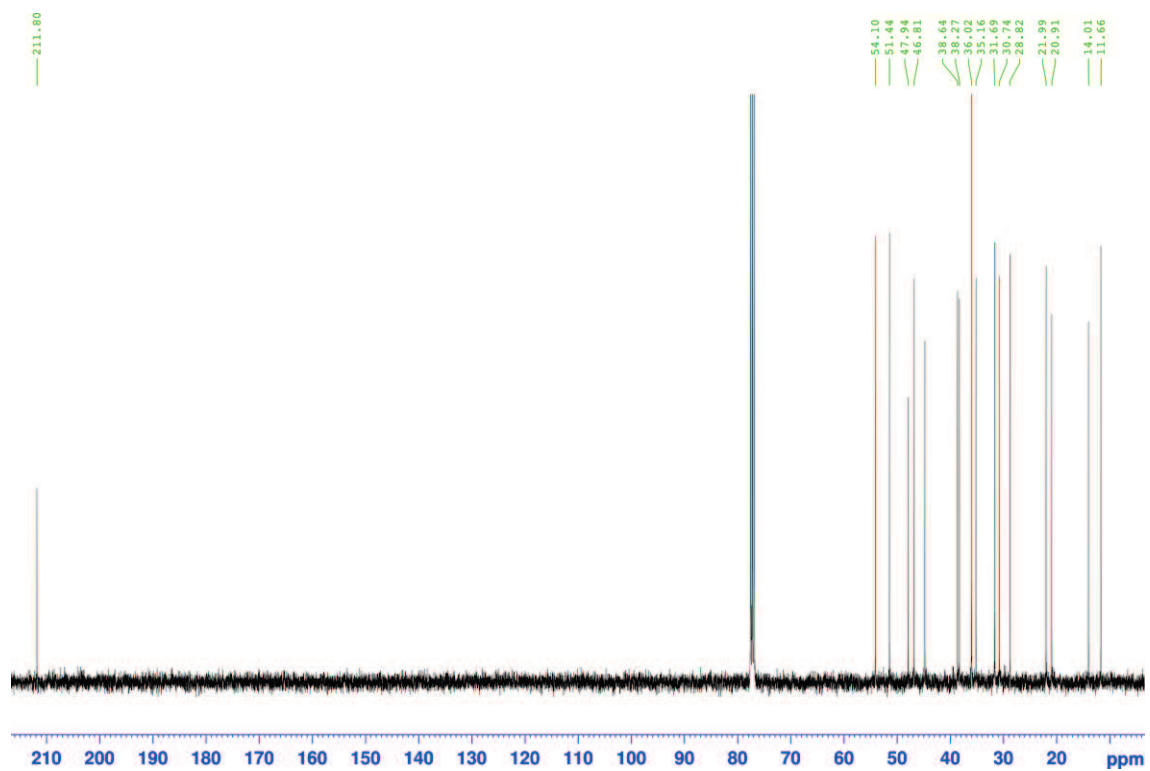
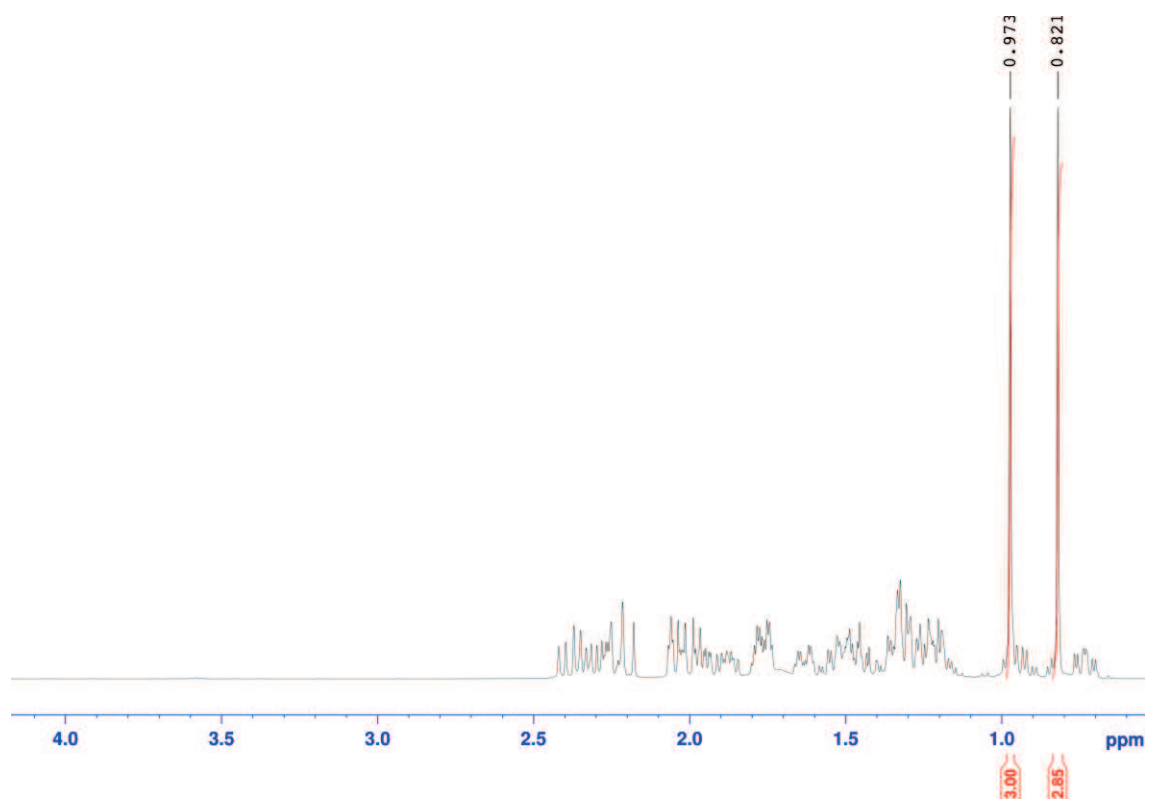
Anexo 8

5 α -androstan-3,17-dione: Infra-Red



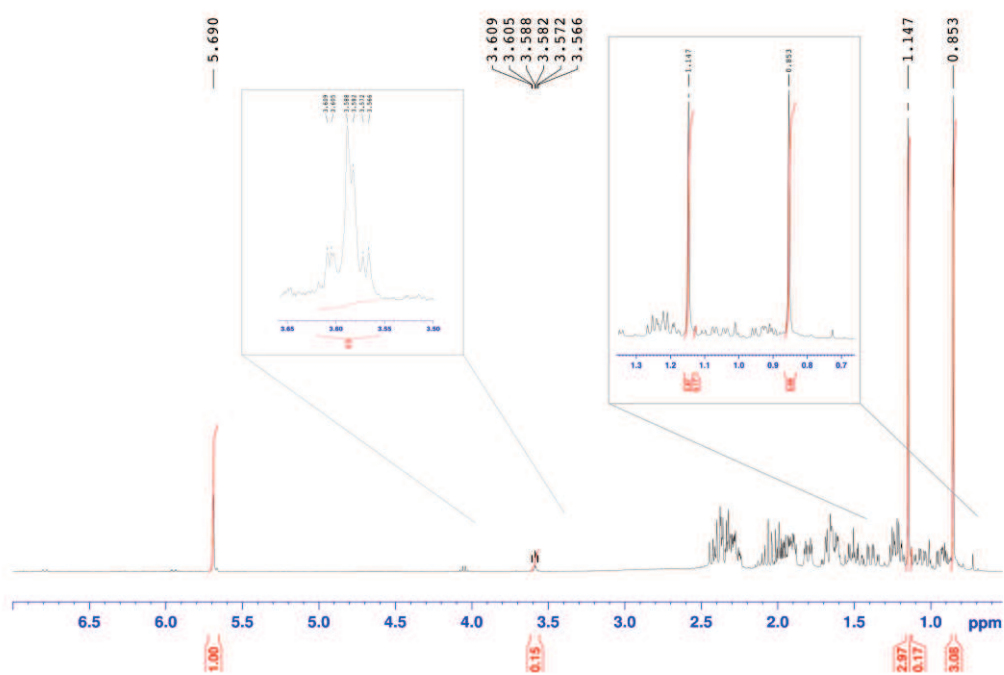
Anexo 8

5 α -androstan-3,17-dione: $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$



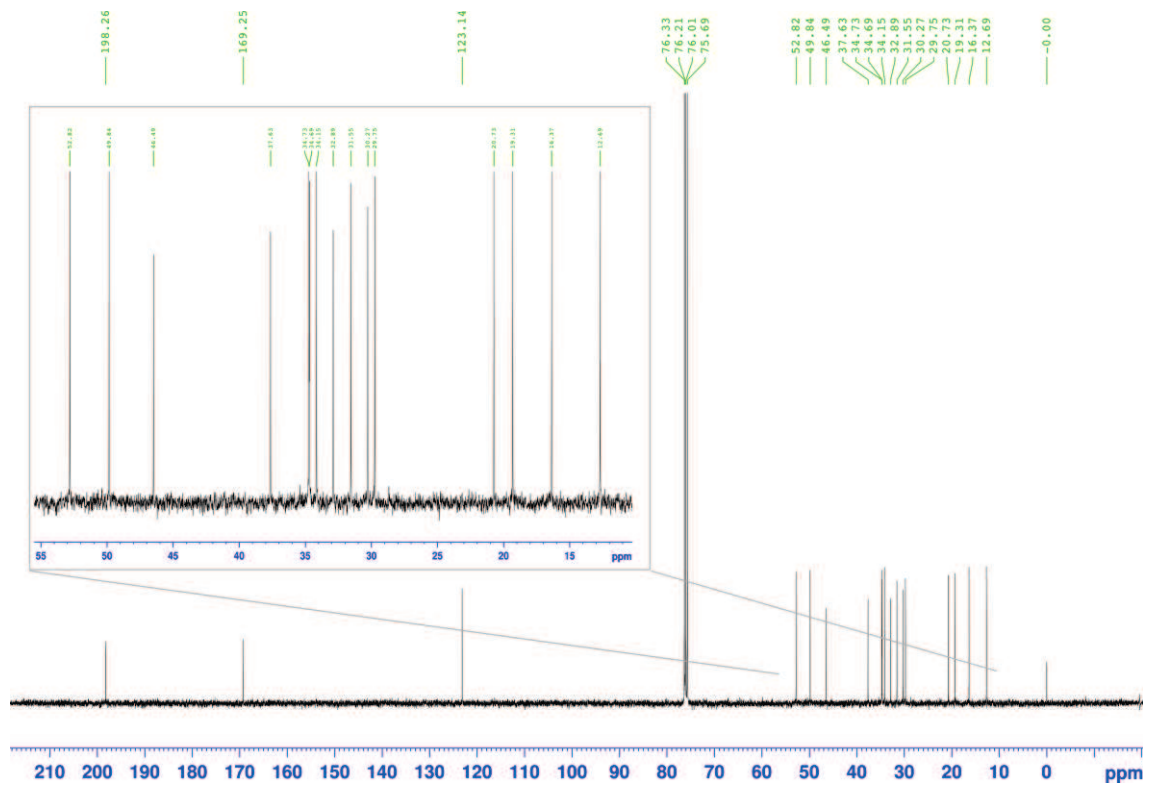
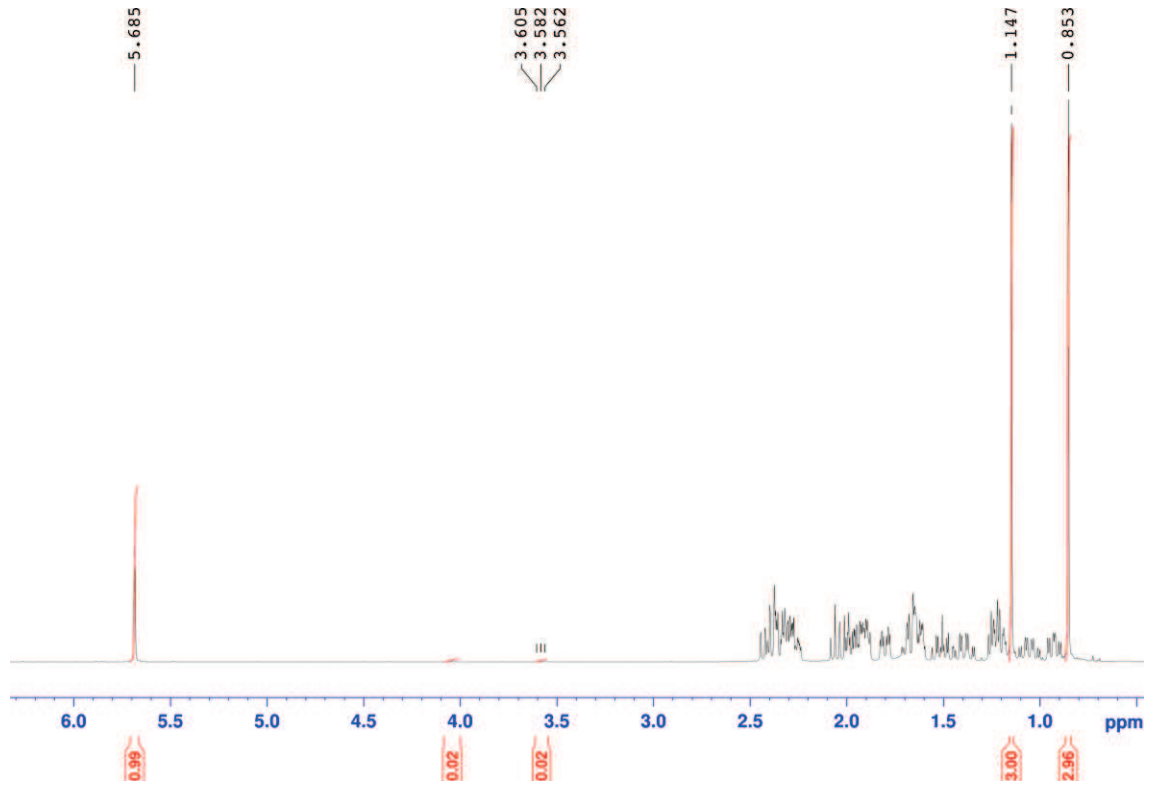
Anexo 9

androst-4-ene-3,17-dione (**5**): $^1\text{H-NMR}$



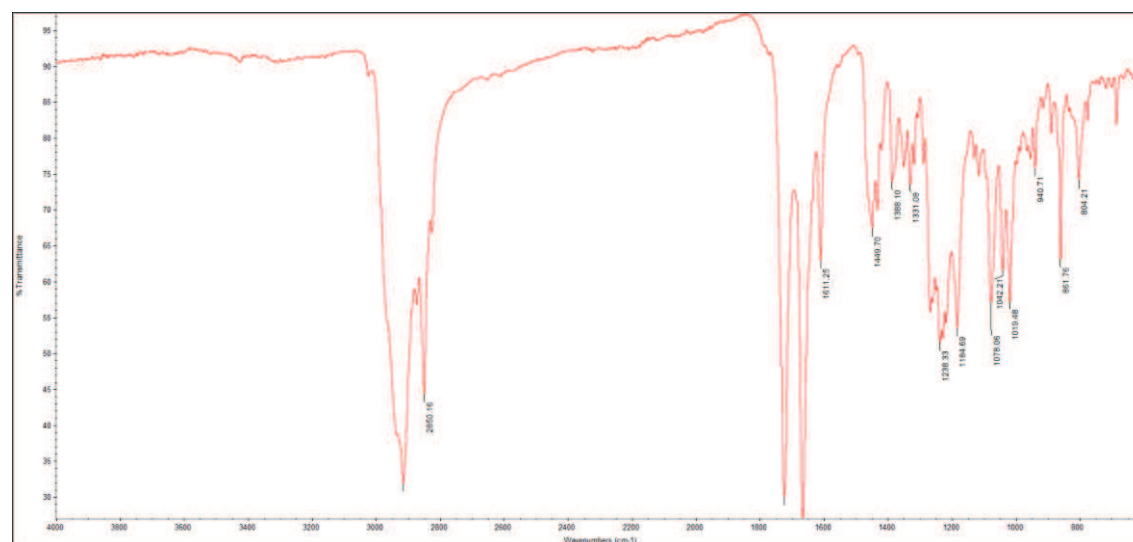
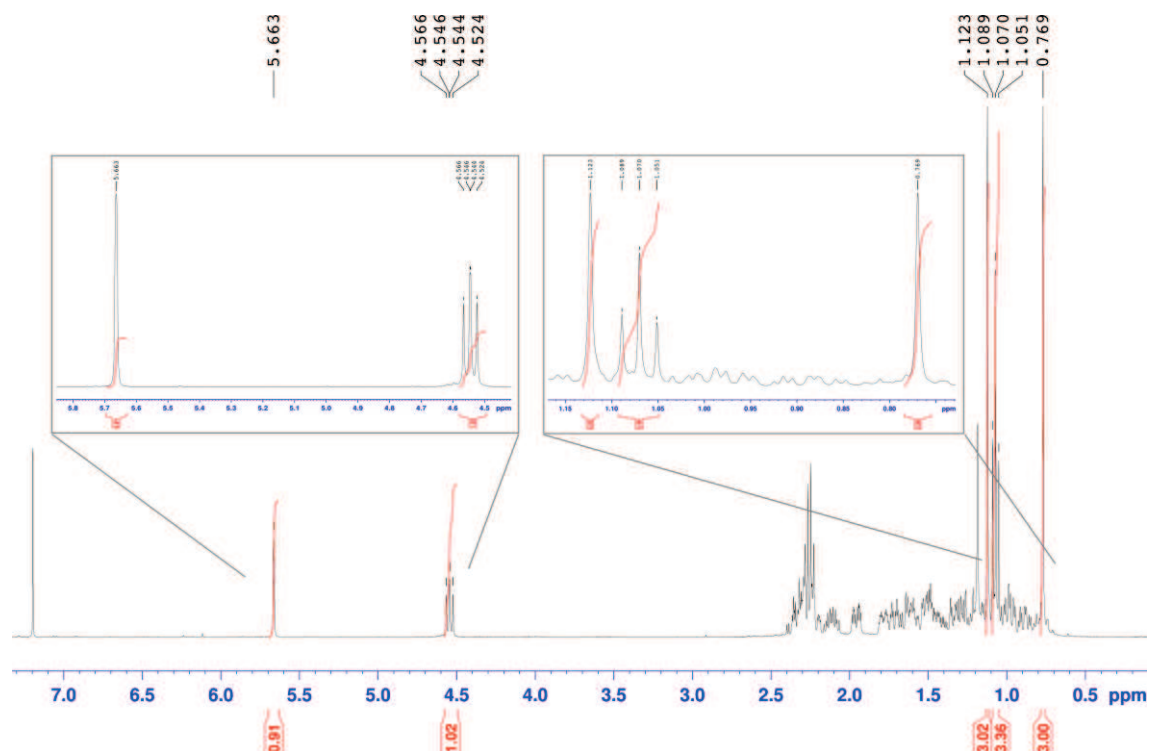
Anexo 10

androst-4-ene-3,17-dione : $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$



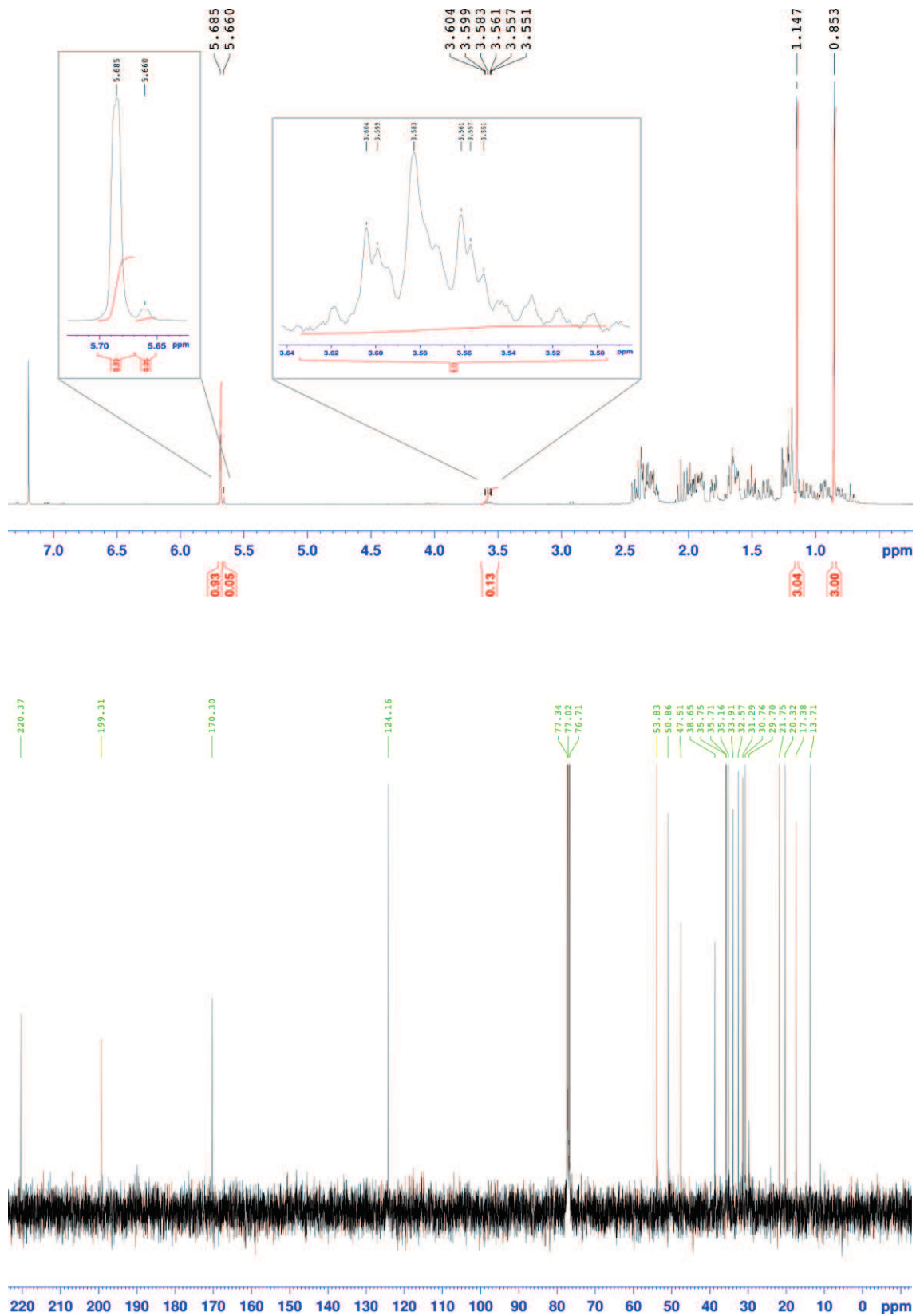
Anexo 11

Testosterone propionate: ¹H-NMR and Infra-red



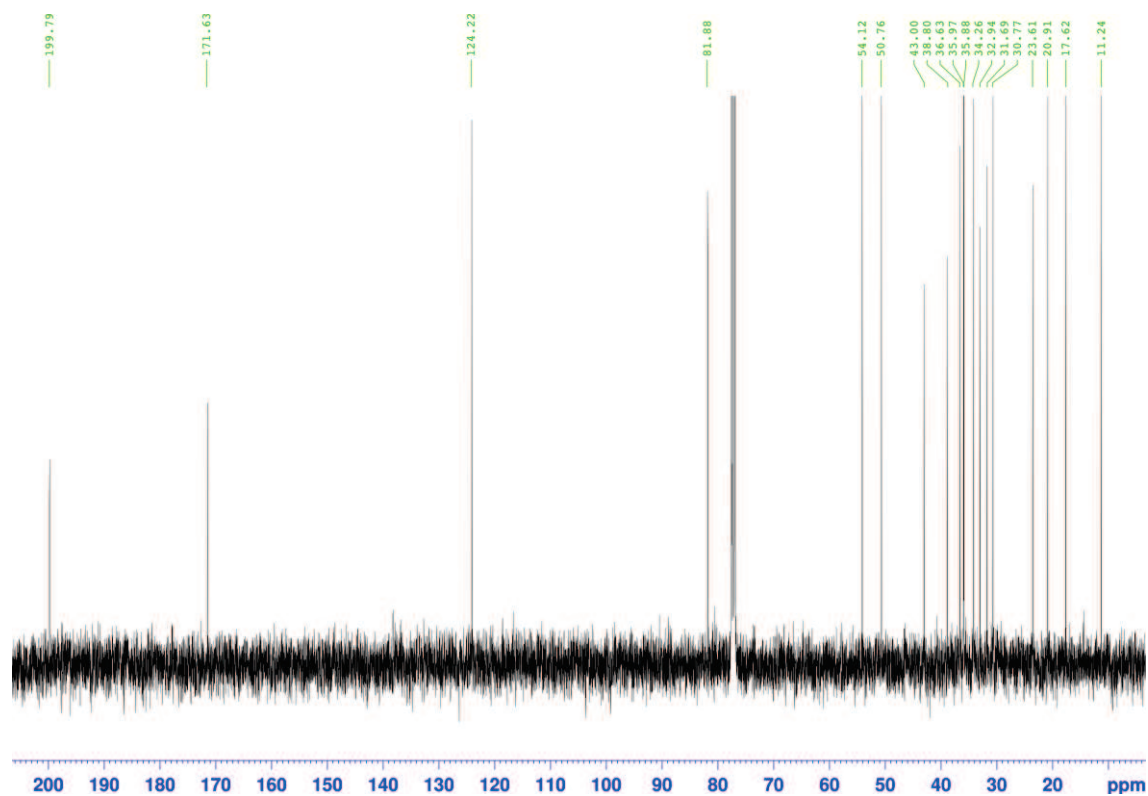
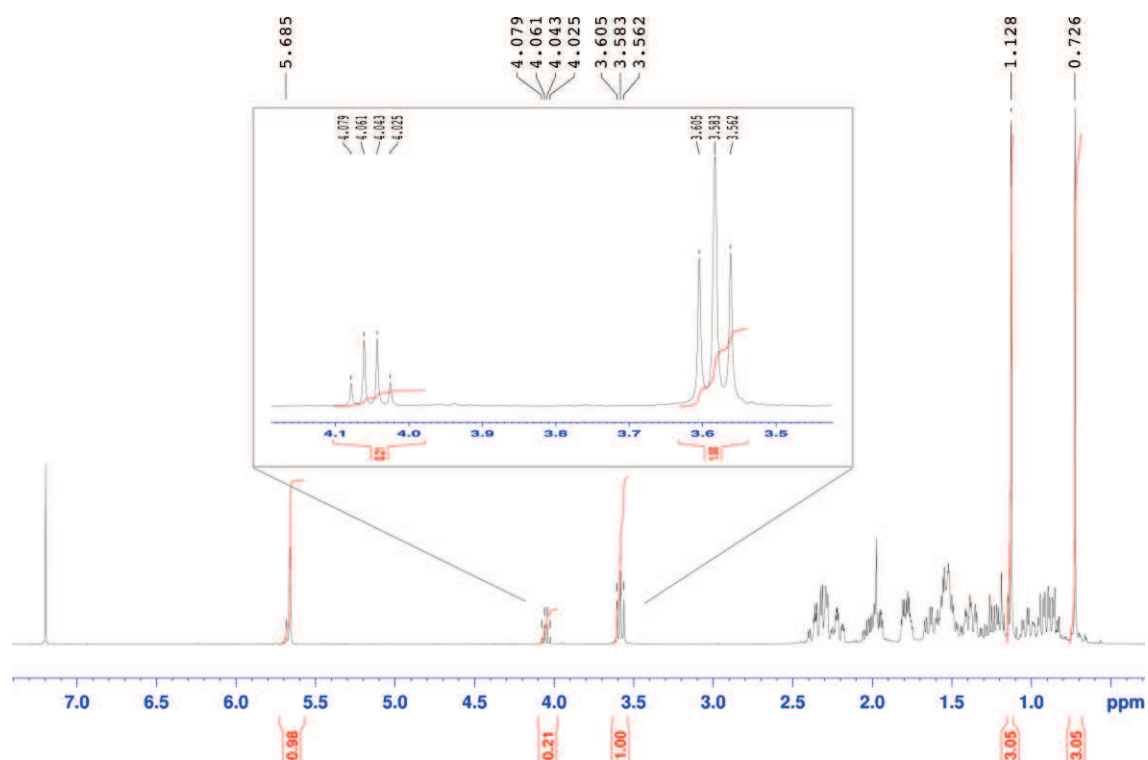
Anexo 12

Androst-4-ene-3,17-dione: $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$



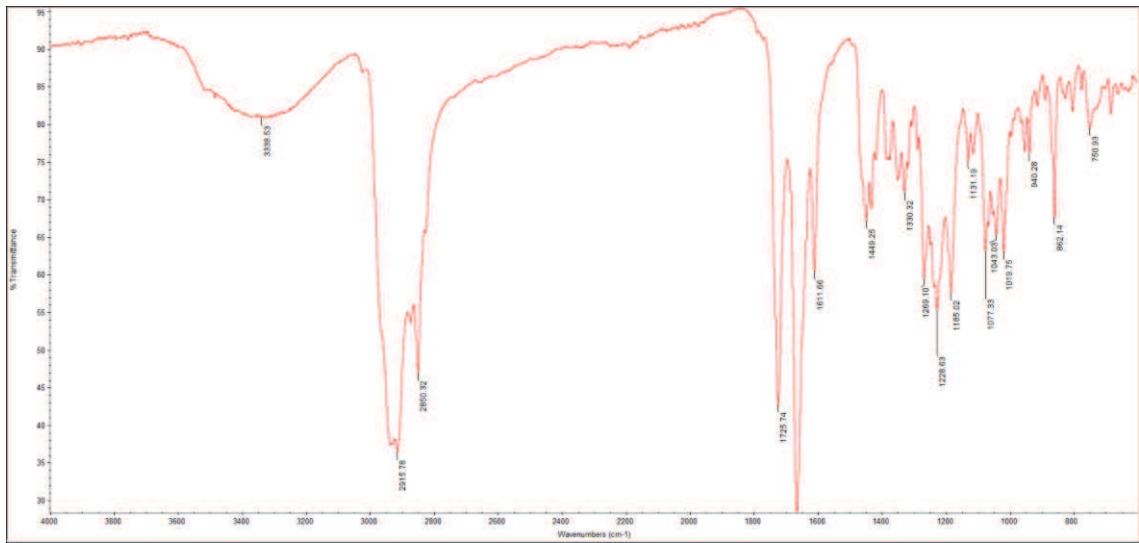
Anexo 13

Testosterone : $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$



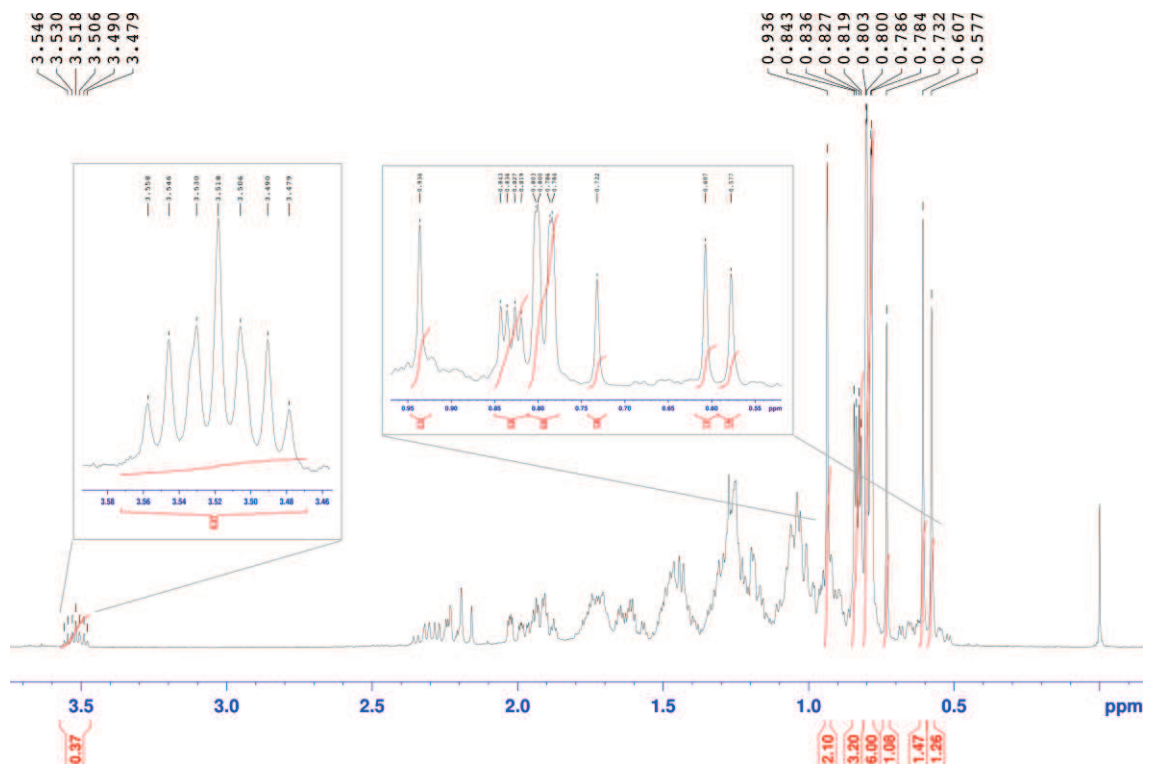
Anexo 13

Testosterone : Infra-Red



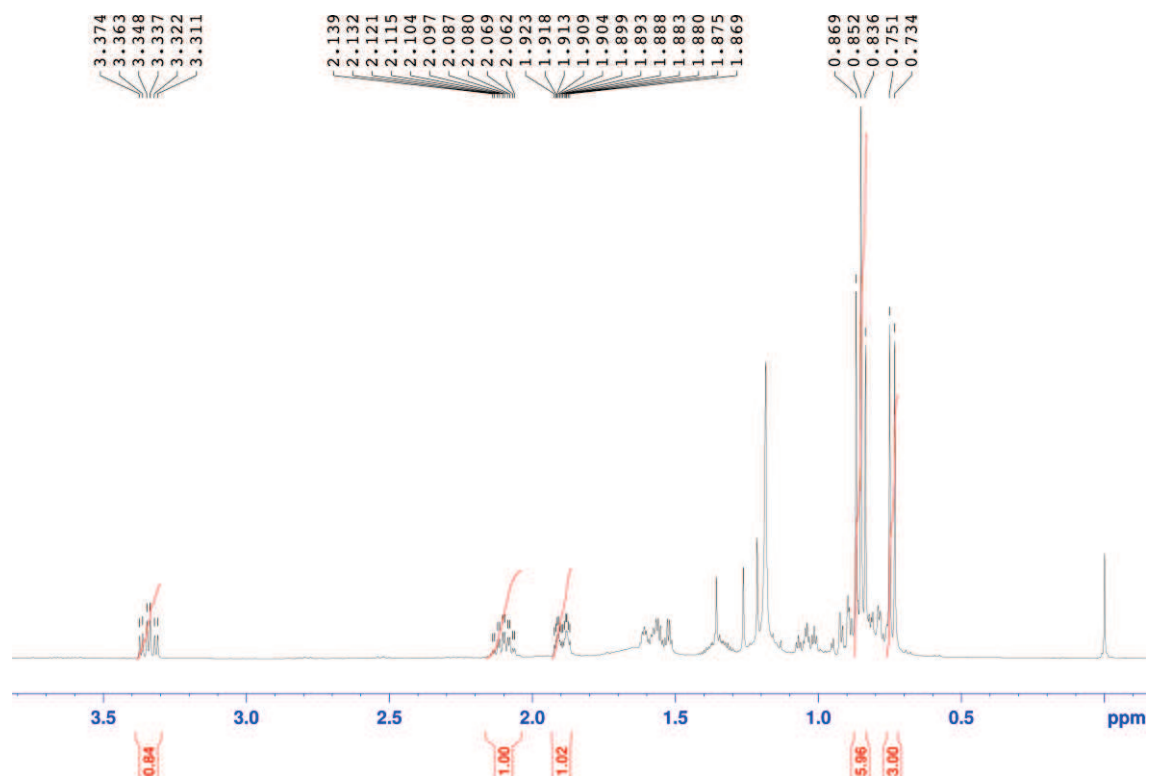
Anexo 14

5 α -cholestan-3-one ¹H-NMR



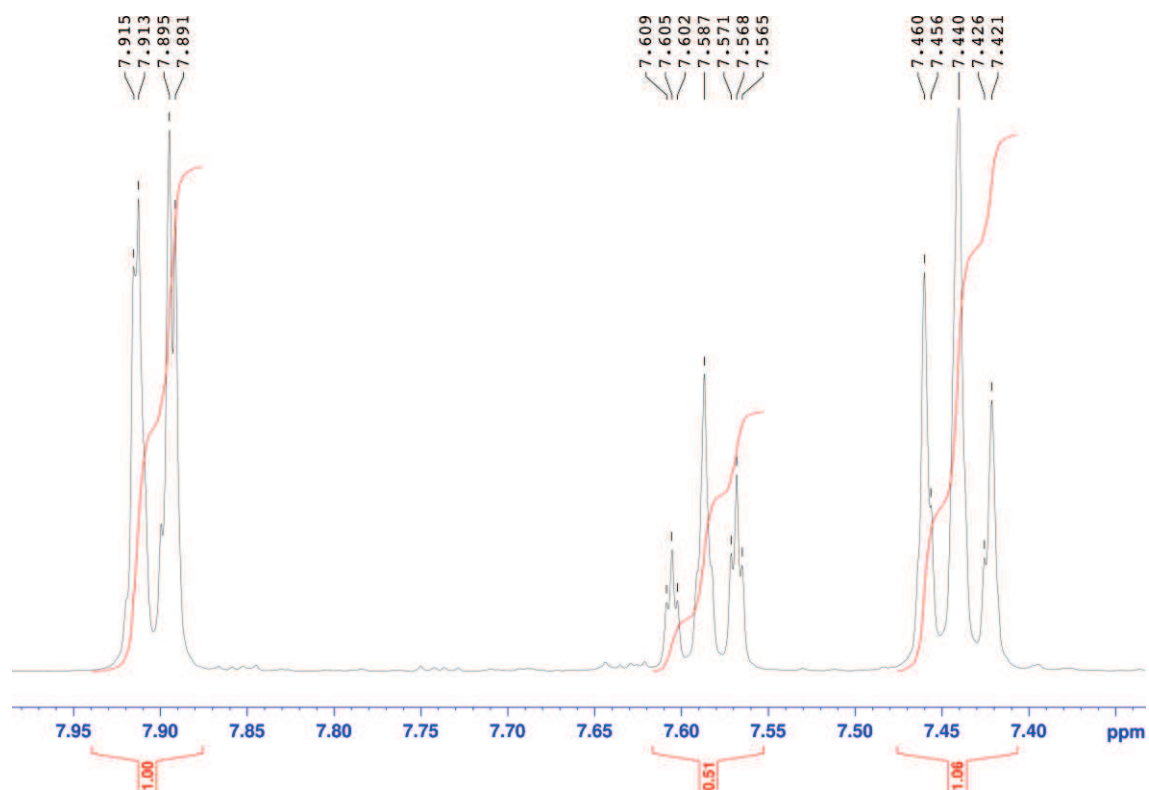
Anexo 15

Menthol oxidation product: $^1\text{H-NMR}$



Anexo 16

1,2-diphenyldione: $^1\text{H-NMR}$



Anexo 17

São funções do Diretor Técnico:

- assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na Farmácia;
- garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- promover o uso racional do medicamento; assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) apenas são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- garantir o fornecimento em bom estado de conservação de medicamentos e outros produtos de saúde; garantir que a Farmácia se encontra em condições adequadas de higiene e segurança;
- assegurar que a Farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- zelar para que o pessoal que trabalha na Farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação que regulamenta a atividade farmacêutica.¹

Anexo 18

Declarações do verso das receitas médicas.

Declaro que:

me foram dispensadas as *N* embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de opção*:

não exerci direito de opção

exerci o direito de opção para medicamento com preço superior ao 5.º mais barato**

exerci direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias***

Assinatura do Utente: _____

* A informação relativa ao direito de opção apenas é impressa quando aplicável.

** Apenas são impressos os quadrados relativos às situações em que o utente exerceu o direito de opção.

*** Esta expressão apenas é impressa quando o utente exerce o direito de opção nas situações em que o médico inclui a justificação técnica da alínea c).

Anexo 19

Equipamento mínimo de laboratório

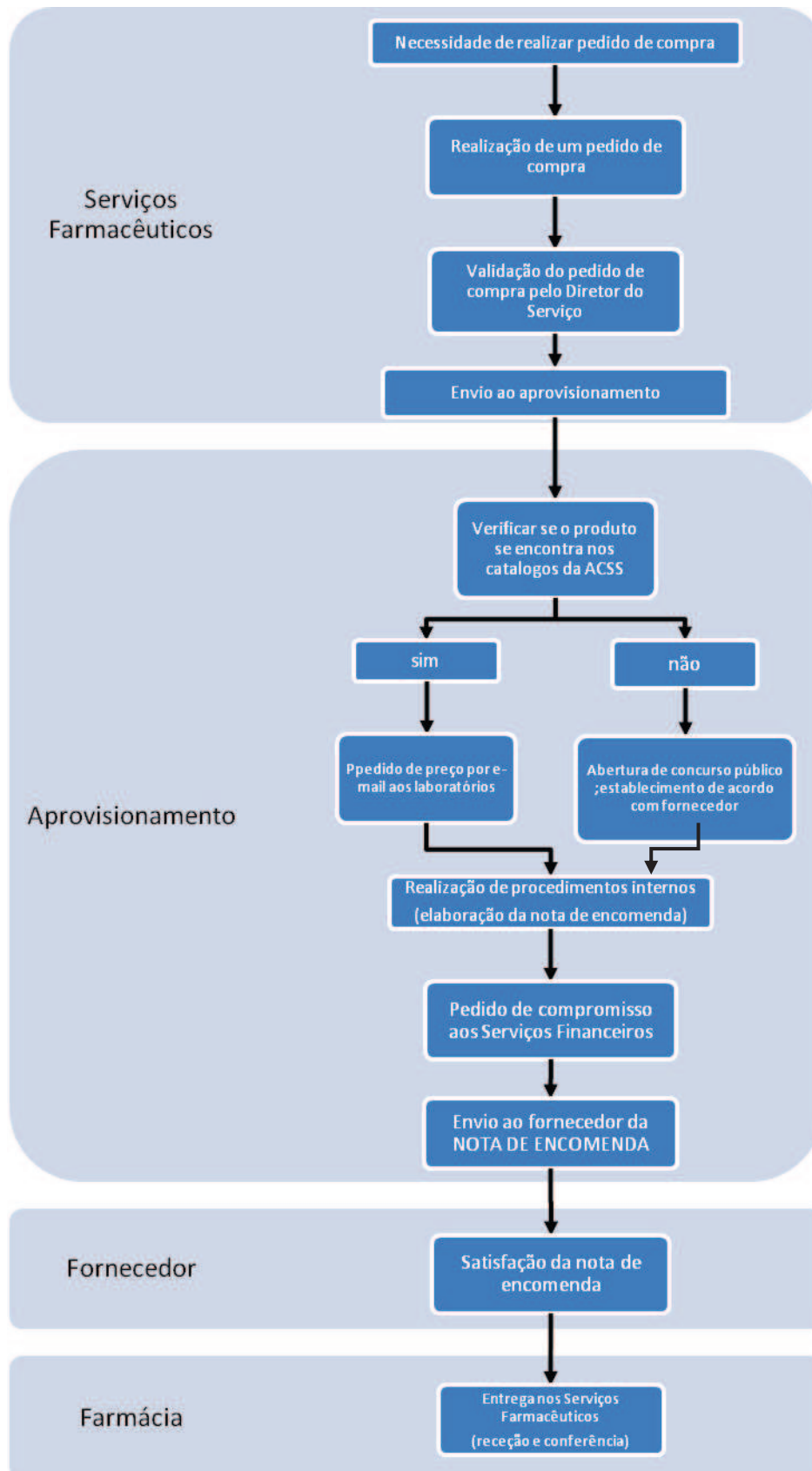
Alcoómetro	Papel indicador de pH universal
Almofarizes de vidro e de porcelana,	Pedra para preparação de pomadas
Balança de precisão sensível ao miligrama	Pipetas graduadas de varias capacidades
Banho de agua termostatzado;	Provetas graduadas de varias capacidades
Capsulas de porcelana;	Tamises FPVII
Copos de varias capacidades,	Termómetros
Espátulas metálicas e não metálicas	Vidros de relógio.
Funis de vidro	Matrazes de varias capacidades
Matrazes de varias capacidades	Papel de filtro
Papel de filtro	Papel indicador de pH universal

Anexo 20

Termos utilizados na gestão da Farmácia

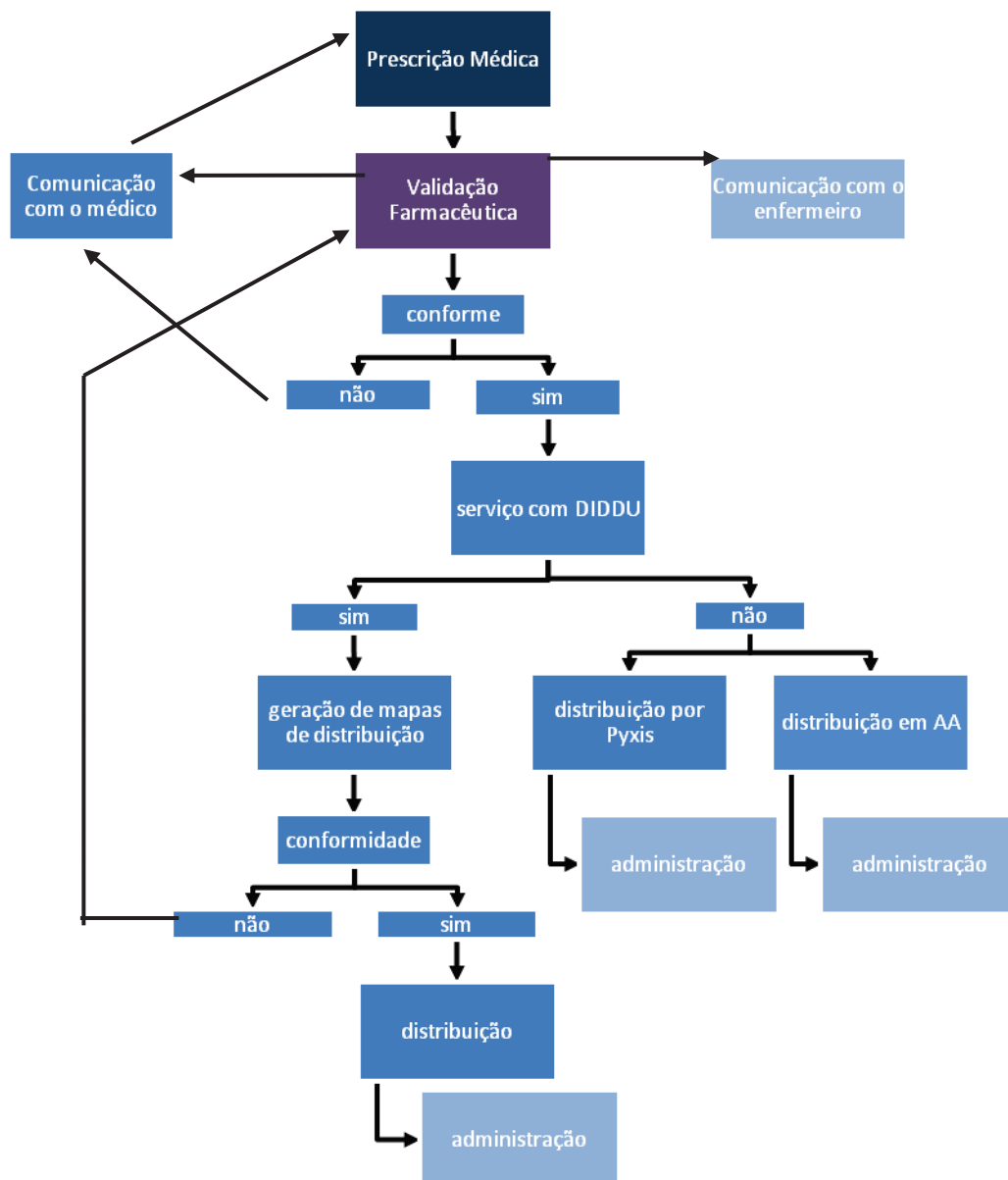
- **Guia de remessa:** documento que acompanha os produtos desde o fornecedor até à farmácia. É este documento que permite conferir a encomenda.
- **Fatura:** documento emitido pelo fornecedor, do qual constam as condições gerais da transação e o valor a pagar pelo comprador.²
- **Recibo-** É o documento que comprova um pagamento efetuado.
- **Nota de devolução** - É o documento emitido aquando do processamento de uma devolução.- Deve conter a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, a enumeração dos produtos, referindo a quantidade, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução.
- **Nota de crédito-** É o documento enviado pelo fornecedor aquando da receção da nota de devolução.
- **Inventário** - Consiste na quantificação de todas as imobilizações físicas da farmácia. No final de cada ano civil procede-se informaticamente à listagem do inventário. Este discrimina todos os produtos existentes na farmácia, sendo depois remetido aos serviços de contabilidade.
- **Balanço:** documento contabilístico que representa a situação patrimonial de uma empresa, dando a conhecer a relação entre o ativo(o que a empresa possui) e o passivo (recursos e dívidas).²
- **Balancete** - É um complemento ao balanço realizado todos os meses pelo contabilista. - O balancete permite que o farmacêutico vá avaliando a situação económica da farmácia.

Anexo21-
Pedidos de compra realizados nos SF.



Anexo 22

Validação e Distribuição para serviços com prescrição eletrónica pelo sistema CPC



Anexo 23

Mapa de distribuição geral

ghph393RHCG: Previewer

File Edit View Window Help

C.H.V.N. Gala/Espinho, EPE
 Mapa de Distribuição de Medicamentos - Agrupado por Cama.

Data: 2010-04-17
 Hora: 08:53
 Pág. 1 / 1
 Usuário: ABATISTA

Serviço: TESTE - Serviço de Teste CPCHS
 2010-04-16 16:00 a 2010-04-19 16:00

Prescrições

Doente: G4VNO / T45 - Doente De Teste 05
 Médico: MED4 - Médico teste
 Dhs.: sxxvobnbn.ghnjt
 60 anos Cama: 05
 Dt. Prescrição: 20100417 08:52
 Resp. Recepção: ABATISTA
 Dt. Recepção: 20100417 08:53

Dieta: - Obs. Dieta Dieta zero pré e pós-operatório. Iniciar dieta líquida 1º dia pós-operat

Medicamento	Código	Forma	Dose	Unid Med.	Via Adm.	Frequência	Qto
Atorvastatina 20 mg Comp	116904346	COMP	10 MG		ORAL	1 Id	3
Dt Inicio: 2010/01/18 12:18							
Atorvastatina 20 mg Comp	110416044	COMP	625 MG		ORAL	8/8 h	7
Dt Inicio: 2010/04/17 09:51							
Bronco de Alinhamento 2,5 mg/2,5 ml Solução	112408256	SNEB	1 UNO		NEBULIZA	3 Id	9
Dt Inicio: 2010/01/18 12:18							
Paracetamol 500 mg Comp	110944140	COMP	1000 MG		ORAL	Horário: Pequ. Almoço, Almoço e J. SOS3	3,3,3
Dt Inicio: 2010/04/17 08:00							
							14
							26,6

Doente: G4VNO / T45 - Doente De Teste 06
 Médico: MED4 - Médico teste
 Dhs.:
 29 anos Cama: 06
 Dt. Prescrição: 20100415 20:15
 Resp. Recepção: ABATISTA
 Dt. Recepção: 20100416 17:53

Dieta: - Obs. Dieta POR FAVOR NÃO ALTEREM ESTA PRESCRIÇÃO - ADA BATIST

Medicamento	Código	Forma	Dose	Unid Med.	Via Adm.	Frequência	Qto
Atorvastatina 20 mg Comp	111520005	COMP	10 MG		ORAL	1 Id	3
Dt Inicio: 2010/04/14 09:00							
Capromax 20 mg Comp	111616025	COMP	12,5 MG		ORAL	SOS3	1,5
Dt Inicio: 2010/04/14 09:42							
Paracetamol 500 mg Comp	110944214	SNU	1 O		IV	SOS3	5,5,5
Dt Inicio: 2010/04/14 09:42							
Obs Pres: Se TAx>38°							3
Obs Rec: Justificação 14/04/2010							
Paracetamol 20 mg Comp	113600069	COMP	20 MG		ORAL	1 Id	3
Dt Inicio: 2010/04/15 20:11							
Obs Rec: 30 mg							3,1,1
Paracetamol 500 mg Comp	113600068	COMP	10 MG		ORAL	1 Id	6
Dt Inicio: 2010/04/15 20:11							
							2,2,2

Anexo 24
Justificação de Receituário



CENTRO HOSPITALAR
VILA NOVA DE GAIA/ESPOSENDO

JUSTIFICAÇÃO DE RECEITUÁRIO

N.º Epistola: _____ N.º: _____
Assinatura Serv. Farmacêutico: _____ N.º: _____
Data: _____

Serviço: _____ Prof.º: _____
SERVIÇO NACIONAL SAÚDE XXI

Serviços Clínicos

SERVIÇO

CAMA

Diagnóstico Suspeita de infeção por exacerção da espiroquelose cerebral

Fármaco/Forma Farmacêutica/Dosagem Sigamox 250 mg oral

N.º de Unidades 1 Provável duração do tratamento (dias) 5 dias

Há outro fármaco no FHNM ou na Adenda com a mesma finalidade terapêutica? Não
Caso exista, porque razões não o considera adequado à situação do doente? _____

Porque considera adequado o fármaco que requisita? Até à realização de cultura, submetida a laboratório, não com licença em progresso. Foi o fármaco de eleição devido à sua atividade de sinérese clássica. Se se trata de um antibiótico refira: e de qual grupo? Levofloxacina de nível de

- a) Foi possível isolar o agente e efectuar o antibiograma? Em caso afirmativo especifique: _____ culturas em andamento e resultados em 48h
- b) Não foi possível: 1 - Início urgente de terapêutica? _____ empirico
2 - Outro motivo _____ resistência

Outras informações que julgue úteis _____ atualizar dados

Data

Médico / N.º Mecanográfico

[Assinatura] Director de Serviço

Informação dos Serviços Farmacêuticos

Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica



Med. SI-097

Anexo 25

Medicamentos de dispensa gratuita em Farmácia Hospitalar

- a) Doença renal crónica: o despacho nº3/91 de 8 de fevereiro determina a dispensa gratuita da medicação que consta da sua última atualização (Despacho nº8680/2011). Estão incluídos nele fármacos que atuam no aparelho cardiovascular, Anti anémicos, antiácidos, corticosteroides, vitaminas e minerais / aparelho locomotor- medicamentos que atuam no metabolismo do cálcio, assim como corretivos da volémia e das alterações eletrolíticas. O despacho nº5821/2011, 2ª série, de 4 de abril 2011 prevê que os doentes insuficientes renais crónicos em diálise têm acesso gratuito à epoetina zeta, metoxipolietilenoglicol-epoetina beta, darbopoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta e epoetina teta. O ferro para administração endovenosa também é gratuito, segundo o despacho nº10/96 de 16 de maio.
- b) Esclerose lateral amiotrófica: São cedidos em Farmácia de Ambulatório medicamentos com o princípio ativo riluzol, de forma gratuita (Despacho nº8599/2009)
- c) Esclerose múltipla: Na esclerose múltipla, a prescrição feita por um neurologista chega com referência ao Despacho nº11 728/2004 de 15 de junho, contemplando um dos seguintes medicamentos: interferão beta 1a, interferão beta 1b ou glatiramer.
- d) Acromegalia: Para os doentes com acromegalia são cedidos gratuitamente os medicamentos com princípios ativos como são: lanreotida, octreotido, pegvisomante. A prescrição desta medicação é feita por um médico especialista em Endocrinologia.
- e) Doença de Crohn: Esta patologia inflamatória intestinal também possui medicação comparticipada na sua totalidade. As prescrições devem conter a especificação do despacho que inclui os seguintes medicamentos: infliximab e adalimumab. (Despacho nº 30994/2008, de 21 de novembro).
- f) Artrite Reumatoide, Espondilite anquilosante, Artrite Psoriática, Artrite Psoriática Juvenil e Psoríase em Placas. A medicação biológica para estes doentes é dispensada de forma gratuita para todos os que apresentem uma prescrição em papel feita por um especialista em Reumatologia ou Dermatologia, tanto no hospital como em consulta privada. Os medicamentos de cedência gratuita são: etanercept, adalimumab, anacina, infliximab, ustecinumab e golimumab. Estes medicamentos têm de ser autorizados pelo conselho de administração do CHVNG/E, EPE, através de pedido realizado em impresso próprio. A faturação é feita pelos Serviços Financeiros, após envio das receitas por parte dos SF. (despacho nº1845/2011, de 12 de janeiro altera anexo do despacho nº20510/2008 de 24 de julho)
- g) Hepatite C: São cedidos de forma gratuita na Farmácia de ambulatório os fármacos prescritos por infeciologia ou gastroenterologia, de forma eletrónica: peginterferão alfa 2ª e alfa 2b, assim como ribavirina 200mg (Portarias nº194/2012 de 10 de maio e nº1071/1998 de 31 de dezembro).
- h) Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH): Para estes doentes, a prescrição feita por um médico especialista em infeciologia é dispensada nos SF e inclui as seguintes classes de fármacos:
- i. Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
 - ii. Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa
 - iii. Inibidores da protease
 - iv. Inibidores da integrase
 - v. Inibidores da entrada
- (despacho ministerial nº280/96 de 6 de setembro alterado pelo Despacho nº5772/2005, de 27 de dezembro)
- i) Oncologia: os medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores são comparticipados a 100% para doentes em situação de internamento ou ambulatório. Fazem parte destes medicamentos:

hormonas e anti hormonas como anastrozol, bicalutamida; citotóxicos e imunomoduladores. À Farmácia de Ambulatório do CHVNG/E, EPE chegam por via informática as prescrições eletrónicas feitas por médicos especialistas em Oncologia/Hematologia clínica. Alguns destes fármacos, como a talidomida necessitam de ser autorizados pelo conselho de administração, devendo para isso ser feito um pedido em impresso próprio. (Portaria nº924-A/2010 de 17 de setembro.)

- j) Fibrose quística: Toda a medicação prescrita a estes doentes é cedida gratuitamente, desde que acompanhada de prescrição por um médico internista. (despacho nº24/89 de 2 de fevereiro.)
- k) Planeamento Familiar: no CHVNG/E, EPE existe dispensa de anticoncepcionais na consulta externa de ginecologia em Espinho. Para que ocorra essa dispensa as receitas devem ser remetidas à unidade I, que depois dá saída na unidade II através de um transporte para a unidade II. (decreto-lei nº259/2000 de 17 de outubro.)
- l) Deficiência em hormona do crescimento: a somatropina é o principio ativo do medicamento dispensado nos SF do CHVNG/E, EPE para patologias por deficiência em hormona do crescimento. Tal como outros medicamentos, este necessita de pedido através do formulário de justificação de receituário. (Despacho 12455/2010).

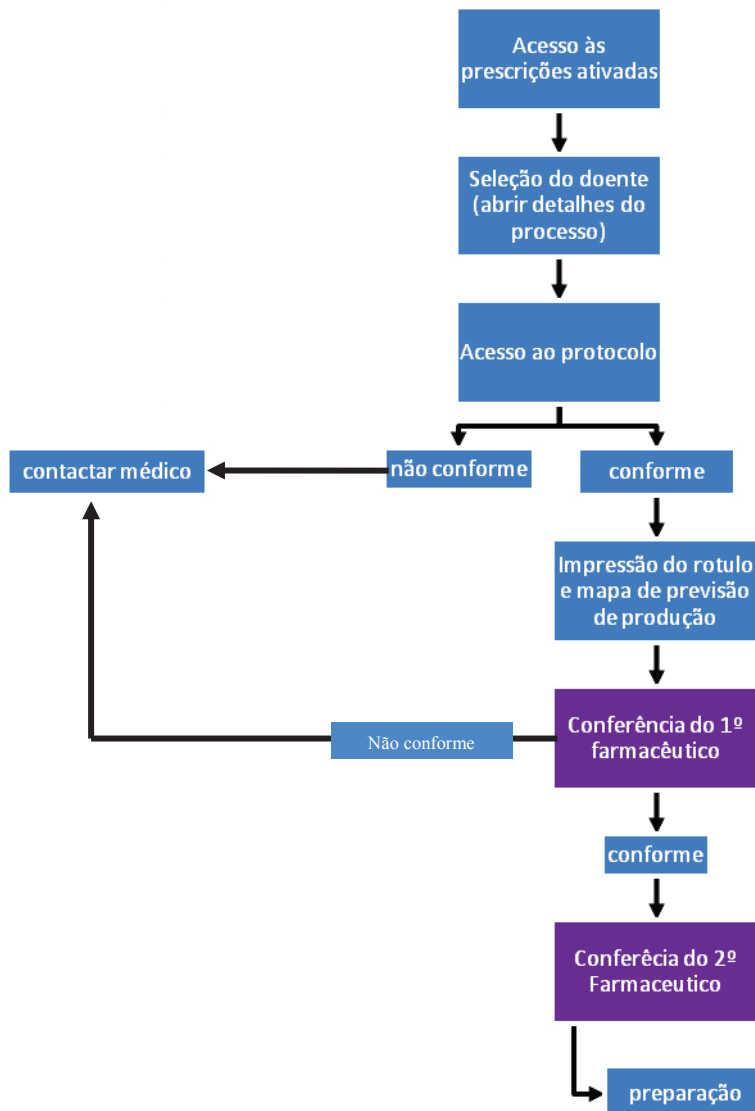
Anexo 26

Medicamentos que podem ser cedidos de forma gratuita no CHVNG/E, EPE desde que autorizados:

- Antiféccioso orais: Distribuídos aos utentes que vão ter alta hospitalar;
- Medicamentos biológicos utilizados em 2ª linha no tratamento da Artrite Reumatoide: o Hospital de Dia Polivalente (HDP) distribui estes medicamentos após prescrição médica em papel;
- Medicamentos Utilizados no tratamento da Asma Refratária: Distribuídos em Hospital de dia Pneumologia e Imunoalergologia;
- Medicamentos utilizados na doença de Gaucher: distribuídos em HDP;
- Medicamentos utilizados em 2ª linha no tratamento da Esclerose Múltipla: dependendo da forma de administração são distribuídos diretamente ao utente ou ao Hospital de Dia;
- Medicamentos utilizados na Hepatite B: distribuição medicamentos diretamente aos doente;
- Medicamentos utilizados no tratamento da Hipertensão Pulmonar: distribuídos em Hospital de Dia de Pneumologia;
- Alguns fármacos de Autorização de Utilização Especial (AUE): fludrocortisona

Anexo 27

Prescrição Informática de Citotóxicos



Anexo 28

Mapa de Produção de Citotóxicos

Data: 2013/06/25
Hora: 09:20:41

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

GHPH3615R_3 **Mapa de Produção - Protocolos de Citotóxicos**

Nome: _____		Data Prescrição: _____	
Serviço: Oncologia Médica - HD		Data Nasc.: _____	
Entidade Resp.: 935601 SERVIÇO NACIONAL SAUDE			
Altura: _____	Peso: _____	Superfície: _____	Cartão: _____
Diagnóstico: carcinoma mama		Cama: _____	
Prescrito por: _____			

PROT MAMA - DOCETAXEL+CICLOFOSFAMIDA

Data : _____ Hora: _____ Ciclo/Dia: 5 1 Id. Prep: _____

Grupo: CICLOFOSFAMIDA 996. MG+Cloreto Sódio 0,9% 250. ML

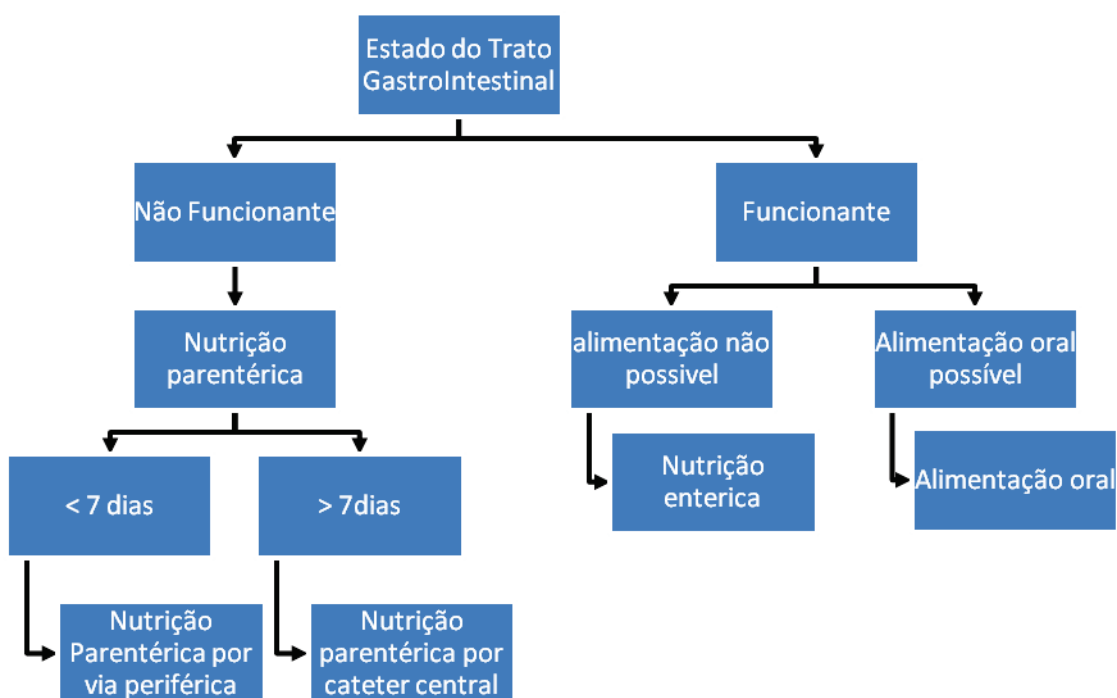
Medicamento	Dose	Volume	Qtd
116804002 Ciclofosfamida 1000 mg Pó sol inj Fr IV Obs :	996.0MG	49.8 ML	1
115204854 Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol Inj SACO 250 ml Obs :	250.0ML	250.0 ML	1

Observações: _____

Farmacêutico
Técnico
Auxiliar

Anexo 29

algoritmo de avaliação de necessidade de nutrição parentérica



Anexo 30

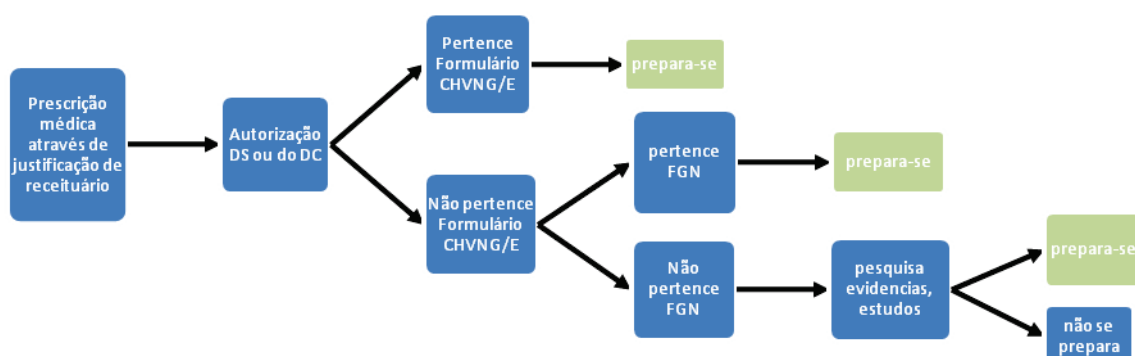
Considerações de estabilidade em NP

Considerações de estabilidade em bolsas de Nutrição Parentérica
O material das bolsas deve evitar a migração de partículas do plástico para a solução. Devem preferir-se bolsas de etinilvinilacetato.
A ordem de aditivação de bolsas deve ser respeitada. Não misturar iões fosfato com iões cálcio.
Devem evitar-se as misturas de lípidos diretamente em glucose, sem a presença de aminoácidos, de modo a prevenir a rutura de emulsão.

Anexo 31

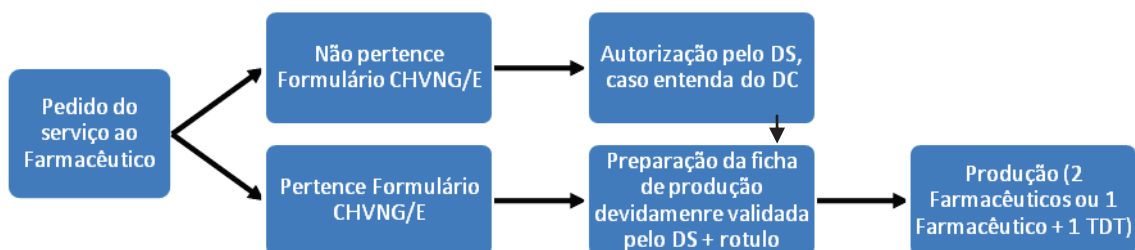
preparação de medicamentos manipulados não estéreis.

Prescrição médica



Procedimento de preparação de medicamentos manipulados não estéreis prescritos pelo médico

Pedido pelo serviço



Procedimento de preparação de medicamentos manipulados não estéreis pedidos pelos serviços

Anexo 32

Fases do Ensaio Clínico- Adaptado do Manual de procedimentos em Ensaio Clínicos dos SF do CHVNG/E, EPE

