



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde

**Desenvolvimento de novos *bis*-tiobarbituratos
como potenciais inibidores da Xantina Oxidase
Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação
(Versão final após defesa)**

Diana Filipa Carloto Lopes

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

Orientador: Prof. Doutor Paulo Jorge da Silva Almeida
Coorientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre
Coorientador: Mestre João Paulo Lourenço Serrano

Covilhã, julho de 2019

“Quiet people have the loudest minds.”

Stephen Hawking

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Paulo Almeida por toda a orientação e ajuda que me prestou, sem a qual o desenvolvimento deste trabalho não seria possível.

De igual forma, ao Professor Doutor Samuel Silvestre, pela disponibilidade e pela partilha de conhecimentos que me proporcionou.

Ao mestre João pela dedicação e disponibilidade indispensáveis à realização deste trabalho. Obrigada por todos os conhecimentos que me transmitiu e pela ajuda que me prestou ao longo destes meses.

Ao professor Doutor Renato Boto, pela presença assídua nas reuniões, pela colaboração e simpatia que sempre demonstrou.

Aos meus colegas de laboratório, Melani, Pedro e Joana por todo o apoio prestado, conhecimentos transmitidos e ajuda na realização deste trabalho.

Um agradecimento muito especial à Doutora Raquel Moreno por me ter recebido na Farmácia Moderna, por todos os conhecimentos que me transmitiu, por toda a ajuda e disponibilidade para responder às minhas dúvidas.

À restante equipa de profissionais da Farmácia Moderna, por todo auxílio e por todos os ensinamentos que me transmitiram. Muito obrigada pelo carinho e companheirismo que demonstraram em todos os momentos.

Aos meus amigos que me acompanharam neste percurso, que me deram ânimo nos momentos mais difíceis e com os quais partilhei muitas experiências.

Por fim, à minha família, em especial os meus pais, sem os quais nada seria possível. Mesmo estando longe foram uma grande fonte de motivação, apoio e carinho.

Resumo

Este documento encontra-se subdividido em 2 capítulos distintos. O primeiro capítulo contempla o projeto de investigação desenvolvido na área das Ciências Farmacêuticas. O segundo capítulo, por sua vez, aborda a experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária.

Os barbituratos (Capítulo I) representam uma classe de fármacos com capacidade de influenciar a neurotransmissão. Essa característica permitiu a sua utilização em distúrbios neuropsiquiátricos, tornando-se a primeira classe de fármacos com ação sedativo-hipnótica introduzida no mercado. Estudos posteriores revelaram que os barbituratos estão associados a uma diversidade de outros efeitos farmacológicos. Assim, os avanços tecnológicos aliados à descoberta de novos derivados do ácido barbitúrico e tiobarbitúrico impulsionaram a sua aplicação em novas áreas terapêuticas. Com este trabalho de investigação pretendeu-se a obtenção de novos derivados do ácido tiobarbitúrico, nomeadamente *bis*-tiobarbituratos com potencial atividade inibitória da enzima Xantina Oxidase. A Xantina Oxidase é a enzima responsável pela conversão das purinas endógenas em ácido úrico, estando a sua atividade, consequentemente, ligada ao surgimento da doença comumente conhecida por gota. Assim, todos os derivados *bis*-tiobarbituratos preparados foram testados como potenciais inibidores desta enzima, tendo-se concluído que todos têm a capacidade de inibir a Xantina Oxidase, obtendo-se percentagens de inibição a uma concentração de 30 µM, próximas ou até superiores às observadas com o fármaco utilizado como referência, o alopurinol. Futuramente, será necessária a realização de estudos complementares farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

O farmacêutico é o profissional de saúde vocacionado para a utilização racional do medicamento, assumindo um papel de destaque em várias atividades de promoção da saúde. Assim, no capítulo II, encontram-se descritos os conhecimentos adquiridos durante o estágio em Farmácia Comunitária. O estágio permitiu o contacto com as diversas áreas da farmácia comunitária e o alargamento dos conhecimentos nas áreas do aconselhamento e cuidados de saúde.

Palavras-chave

Bis-tiobarbituratos, Xantina Oxidase, Gota, Farmácia Comunitária.

Abstract

This document is subdivided into two separate chapters. The first chapter contemplates the research project developed in the area of Pharmaceutical Sciences. The second chapter addresses the professional experience in Community Pharmacy.

Barbiturates (Chapter I) represent a class of drugs capable of influencing neurotransmission. This characteristic allowed its use in neuropsychiatric disorders, becoming the first class of drugs with sedative and hypnotic action introduced in the market. Further studies have shown that a variety of additional pharmacological effects are associated with barbiturates. Therefore, the technological advances associated with the discovery of new derivatives of barbituric and thiobarbituric acid have boosted its application in new therapeutic areas. This work aimed to obtain new thiobarbituric acid derivatives, namely *bis*-thiobarbiturates with potential inhibitory activity of the enzyme Xanthine Oxidase. Xanthine Oxidase is the enzyme responsible for the conversion of endogenous purines into uric acid and is therefore linked to the onset of the disease commonly known as gout. Thus, all obtained *bis*-thiobarbiturate derivatives were tested as potential inhibitors of the enzyme. It was concluded that all have the ability to inhibit Xanthine Oxidase, being observed inhibition percentages at a concentration of 30 μM , near or even better than the drug used as reference, allopurinol. In the future, further pharmacokinetic and pharmacodynamic studies will be required.

The pharmacist is the health professional dedicated to the rational use of drugs, assuming a prominent role in several health promotion activities. Thus, in Chapter II the knowledge acquired during the internship in community pharmacy is described. The internship allowed the contact with the different areas of Community Pharmacy and to extension of the knowledge in the areas of counseling and health care.

Keywords

Bis-thiobarbiturates, Xanthine Oxidase, Gout, Community Pharmacy.

Índice

Lista de Esquemas	xv
Lista de Figuras	xvii
Lista de Gráficos	xix
Lista de Tabelas.....	xxi
Lista de Acrónimos, abreviaturas e símbolos	xxiii

Capítulo I - Desenvolvimento de novos *bis*-tiobarbituratos como potenciais inibidores da Xantina Oxidase

1

1.1. Introdução	1
1.1.1. A indústria farmacêutica e o desenvolvimento de fármacos	1
1.1.2. Ácido barbitúrico e seus derivados	3
1.1.3. Síntese e atividade biológica dos <i>bis</i> -tiobarbituratos.....	7
1.1.4. Inibidores da XO usados no tratamento da hiperuricemia	8
1.2. Objetivos.....	11
1.3. Resultados e discussão.....	12
1.3.1. Síntese e tentativas de síntese dos <i>bis</i> -tiobarbituratos	12
1.3.2. Avaliação da atividade biológica	19
1.3.3. Estudos computacionais <i>in silico</i>	21
1.4. Conclusões e perspectivas futuras	24
1.5. Procedimento experimental	25
1.5.1. Síntese.....	25
1.5.2. Determinação <i>in vitro</i> da atividade inibitória da XO.....	31
1.5.2.1. Preparação das soluções	31
1.5.2.2. Procedimento experimental.....	32
1.5.2.3. Análise estatística.....	32
1.5.3. Estudos computacionais	32
1.6. Referências	33

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

37

2.1. Introdução	37
2.2. Enquadramento histórico da Farmácia Moderna	38
2.3. Organização da farmácia.....	39
2.3.1. Horário	39

2.3.2.	Recursos humanos	39
2.3.3.	Espaço físico.....	40
2.3.3.1.	Organização do espaço exterior	40
2.3.3.2.	Organização do espaço interior	40
2.3.4.	Equipamentos gerais e específicos	41
2.3.5.	Sistema informático.....	42
2.4.	Documentação científica.....	43
2.5.	Aprovisionamento	44
2.5.1.	Critérios para a seleção dos fornecedores	44
2.5.2.	Gestão de encomendas.....	44
2.5.3.	Receção de encomendas	45
2.5.4.	Armazenamento	45
2.5.5.	Devoluções.....	46
2.6.	Controlo dos prazos de validade	47
2.7.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	48
2.7.1.	Modalidades de prescrição.....	48
2.7.2.	Validação da prescrição	48
2.7.2.1.	Prescrição por via manual	49
2.7.2.2.	Prescrição por via eletrónica materializada	49
2.7.2.3.	Prescrição por via eletrónica desmaterializada	50
2.7.3.	Processamento da receita	50
2.7.4.	Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos.....	51
2.7.5.	Regimes de comparticipação	52
2.7.6.	Interação Farmacêutico-Utente	52
2.8.	Conferência das receitas manuais.....	54
2.9.	Medicamentos Manipulados.....	55
2.9.1.	Conceitos	55
2.9.2.	Prescrição e dispensa de medicamentos manipulados.....	55
2.9.3.	Matérias-primas.....	56
2.9.4.	Instalações e equipamentos	56
2.9.5.	Boas práticas	56
2.9.6.	Rotulagem	57
2.9.7.	Cálculo do preço.....	57
2.10.	Dispensa de MNSRM e outros produtos de saúde	58
2.10.1.	Automedicação	58
2.10.2.	Suplementos alimentares e fitoterapia.....	58

2.10.3.	Dermofarmácia e cosmética.....	59
2.10.4.	Puericultura	60
2.10.5.	Medicamentos veterinários	60
2.11.	Serviços Farmacêuticos.....	61
2.11.1.	Monitorização da glicémia capilar.....	61
2.11.2.	Monitorização da pressão arterial	62
2.11.3.	Monitorização do colesterol total e triglicéridos	63
2.11.4.	Monitorização do ácido úrico.....	63
2.11.5.	Monitorização da hemoglobina.....	63
2.12.	Conclusão	65
2.13.	Referências	66
Anexos.	69

Lista de Esquemas

Esquema 1.1: Síntese do ácido barbitúrico a partir da ureia e do ácido malónico. Adaptado de Dundee, <i>et al.</i> ¹⁴	3
Esquema 1.2: Síntese de derivados do ácido <i>N,N</i> -dietiltiobarbitúrico. Adaptado de Rahim, <i>et al.</i> ²⁴	7
Esquema 1.3: Síntese de derivados do ácido <i>N,N</i> -dietiltiobarbitúrico. Adaptado de Barakat, <i>et al.</i> ²⁹	7
Esquema 1.4: Representação esquemática da conversão da hipoxantina em xantina e da xantina em ácido úrico. Adaptado de Šmelcerović, <i>et al.</i> ³³	9
Esquema 1.5: Síntese dos <i>bis</i> -tiobarbituratos 3a-l . Método adaptado de Rahim, <i>et al.</i> ²⁴ e de Melani Reis. ²⁸	12
Esquema 1.6: Mecanismo reacional proposto para a formação dos <i>bis</i> -tiobarbituratos 3a-c e 3f-l	14
Esquema 1.7: Síntese dos arilidenos 4a-b . Método adaptado de Rahim, <i>et al.</i> ²⁴ e de Melani Reis. ²⁸	18

Lista de Figuras

Figura 1.1: Estrutura química do barbital e do fenobarbital.....	4
Figura 1.2: Estrutura química do secobarbital, amobarbital e tiopental.	5
Figura 1.3: Estrutura química do pentobarbital.....	6
Figura 1.4: Estrutura química do alopurinol e da hipoxantina. Adaptado de Klinenberg, <i>et al.</i> ³⁸	10
Figura 1.5: Estrutura química do febuxostate e do topiroxostate. Adaptado de Klinenberg, <i>et al.</i> ³⁶ e Sattui, <i>et al.</i> ⁴³	10

Lista de Gráficos

Gráfico 1.1: Percentagem de inibição da atividade da enzima XO em relação ao controlo por parte dos *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l** e do alopurinol a uma concentração de 30 μM . Os dados foram obtidos após 6 minutos de incubação e são apresentados com os respetivos erros padrão (SEM - do inglês *standard error of the mean*). Observou-se para todos os compostos um $p < 0,05$ em relação ao controlo negativo na análise de significância estatística (*t*-Student)..... 19

Gráfico 1.2: Percentagem de inibição da atividade da enzima XO em função do tempo de reação para os *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l** e para o alopurinol a uma concentração de 30 μM 20

Lista de Tabelas

Tabela 1.1: Grupos substituintes, pontos de fusão e rendimento para os <i>bis</i> -tiobarbituratos 3a-l	12
Tabela 1.2: RMN de ^1H para os <i>bis</i> -tiobarbituratos 3a-c e 3f-l	16
Tabela 1.3: RMN de ^{13}C para os <i>bis</i> -tiobarbituratos 3a-c e 3f-l	17
Tabela 1.4: RMN de ^1H para os arilidenos 4a-b	18
Tabela 1.5: Propriedades moleculares previstas para os <i>bis</i> -tiobarbituratos 3a-c e 3f-l	21
Tabela 1.6: Propriedades farmacocinéticas e de toxicidade previstas para os <i>bis</i> -tiobarbituratos 3a-c e 3f-l	23
Tabela 2.1: Valores de referência para a pressão arterial sistólica e diastólica.	63

Lista de Acrónimos, abreviaturas e símbolos

%ABSi	Porcentagem de absorção intestinal em humanos - do inglês, <i>percentage of intestinal absorption in humans</i>
ADME	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
ADMET	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
AIM	Autorização de Introdução na Mercado
d	Dupleto
DCI	Denominação Comum Internacional
dd	Duplo dupleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Duplo tripleto
FDA	Administração Federal de Alimentos e Medicamentos - do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>)
FIFO	Primeiro a entrar, primeiro a sair - do inglês, <i>First in, First out</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade - do inglês, <i>High Density Lipoproteins</i>
HTA	Hipertensão arterial
IC ₅₀	Concentração que inibe para metade da atividade máxima - do inglês, <i>half maximal inhibitory concentration</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
Lit.	Literatura
Log P	Logaritmo do coeficiente de partilha
logBB	Logaritmo da permeabilidade através da barreira hematoencefálica - do inglês, <i>logarithm of permeability in blood-brain barrier</i>
logPS	Produto da área superfície da permeabilidade hematoencefálica - do inglês, <i>blood-brain permeability-surface área product</i>
m	Multiplete
mmHg	Milímetro de Mercúrio
MNSRM	Medicamento não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NAD ⁺	Dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido
OCT2	Transportador de catiões orgânicos 2 - do inglês, <i>Organic Cation Transporter 2</i>

PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
pf	Ponto de Fusão
P-gp	Glicoproteína P
PIC	Preço Inscrito na Caixa
PM	Peso molecular
PRM	Problema Relacionado com a Medicação
PVP	Preço de Venda ao Público
q	Quarteto
qd	Quarteto de dupletos
QSAR	Relação estrutura-atividade quantitativa - do inglês, <i>quantitative structure activity relationships</i>
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de próton
RNM	Reação Negativa ao Medicamento
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio - do inglês, <i>Reactive Oxygen Species</i>
s	Singuleto
SMILES	Especificação de entrada da linha de entrada molecular simplificada - do inglês, <i>Simplified Molecular Input Line Entry Specification</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
td	Triplo duplete
tt	Triplo tripleto
XDH	Xantina Desidrogenase
XO	Xantina Oxidase
XOR	Xantina Oxirredutase
δ	Desvio(s) químico(s) em RMN (ppm)

Capítulo I - Desenvolvimento de novos *bis*-tiobarbituratos como potenciais inibidores da Xantina Oxidase

1.1. Introdução

1.1.1. A indústria farmacêutica e o desenvolvimento de fármacos

Há milhares de anos que a natureza é uma fonte imprescindível de fármacos,¹ tendo as plantas sido muito utilizadas pelas culturas indígenas como terapia tradicional para tratar vários tipos de doenças.² Com os avanços da sociedade, o boticário passou a desempenhar um importante papel na preparação de medicamentos a partir destas fontes naturais. Estes produtos eram, na sua generalidade, muito complexos devido à riqueza dos compostos que fazem parte da sua constituição.³

Mais recentemente, com os avanços tecnológicos, tornou-se possível o isolamento dos compostos bioativos naturais, de modo que, ainda nos dias de hoje, os medicamentos de origem natural continuam a ser uma importante abordagem no tratamento das doenças.³ Contudo, a complexidade estrutural dos produtos de origem natural torna difícil a sua produção em larga escala, pelo que a indústria farmacêutica se direccionou principalmente para moléculas estruturalmente mais simples e cujo processo de fabrico seja menos complexo.¹ Assim, no início do século XIX, surge a indústria farmacêutica moderna e os laboratórios começam a realizar reações para modificar estruturalmente as moléculas, levando à criação de novos compostos.^{2,3}

Esta nova abordagem centrada na pesquisa de novas moléculas ativas com modos de ação precisos permitiu o surgimento de produtos altamente eficazes e amplamente utilizados na clínica.² O desenvolvimento da síntese química deu-se, essencialmente, no princípio do século XX, contribuindo para a origem da farmacologia moderna.⁴ A primeira molécula orgânica totalmente de origem sintética a ser obtida a partir de fontes inorgânicas, em 1828, foi a ureia, por Friedrich Wöhler, a qual posteriormente serviu de base para a síntese do ácido barbitúrico.⁵ Assim, o aumento do foco nas moléculas inteiramente de origem sintética, em contraponto com as de origem natural ou seus derivados semissintéticos, permitiu a introdução no mercado de compostos de origem totalmente sintética, como o Sildenafil ou as Estatinas.³ A simplicidade estrutural destas moléculas torna-as muito apelativas também pelo baixo custo de fabrico que lhes está associado.⁴ Outro fator crucial a ter em conta na sua utilização reside na sua reatividade paralela com outros alvos biológicos, facto que está, normalmente, associado aos efeitos adversos que lhe são característicos.¹

De facto, as moléculas estruturalmente mais simples continuam a dominar o campo da inovação, contrariamente ao crescimento que se esperava alcançar com os biofármacos. As novas ferramentas que emergiram nos últimos anos permitiram acelerar todas as etapas da química medicinal, desde a identificação dos alvos terapêuticos até à produção em larga escala.⁴ No âmbito da descoberta de novos fármacos, pode referir-se igualmente o serendipismo como fonte de novas moléculas ativas,⁴ contudo, a sua aplicação nos dias de hoje está muito ultrapassada, embora possa pontualmente contribuir na descoberta. Desta forma e na realidade atual, o desenvolvimento de novos fármacos faz uso de métodos mais racionais, baseando-se no conhecimento mais profundo sobre os recetores biológicos.⁶ A abordagem das últimas décadas têm-se focado na procura de alvos biológicos de interesse que possam ser afetados pela interação com determinadas moléculas. Estas moléculas são especificamente desenvolvidas para interagirem com estes alvos com o objetivo de tratar uma variedade de doenças.⁶ O aumento no número de alvos biológicos conhecidos deve-se ao desenvolvimento de novos métodos, como a cristalografia de Raios-X de alta resolução e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que permitem a determinação da sua estrutura.⁷

Neste âmbito, as metodologias computacionais *in silico* tornaram-se um componente essencial na descoberta de novos fármacos, desde a identificação dos alvos até à otimização das moléculas de interesse. Uma metodologia chave é o *docking* molecular dos candidatos a fármacos nos centros ativos das proteínas em estudo. O *docking* corresponde à previsão da conformação e orientação de um determinado ligando em relação ao alvo pretendido, avaliando *in silico* a potencial interação entre as moléculas e os alvos biológicos.⁷

No desenvolvimento de um novo fármaco é importante garantir a sua ligação ao alvo terapêutico, embora para a sua introdução na prática clínica, seja também essencial asseverar que este atinge o alvo biológico em concentrações adequadas.⁸ Assim, a descoberta precoce do perfil farmacocinético de um candidato é crucial para determinar o seu sucesso como fármaco. Neste âmbito, o perfil farmacocinético contempla os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) do fármaco no organismo.⁸ Uma das estratégias utilizada na previsão deste perfil é a aplicação da “Regra de *Lipinski*”, igualmente conhecida como “Regra dos 5”.^{8,9} Esta regra prevê que a absorção de uma molécula será mais baixa se esta apresentar mais de 5 doadores de pontes de hidrogénio, mais de 10 aceitadores de pontes de hidrogénio, massa molecular superior a 500 Da e log P superior a 5.⁹

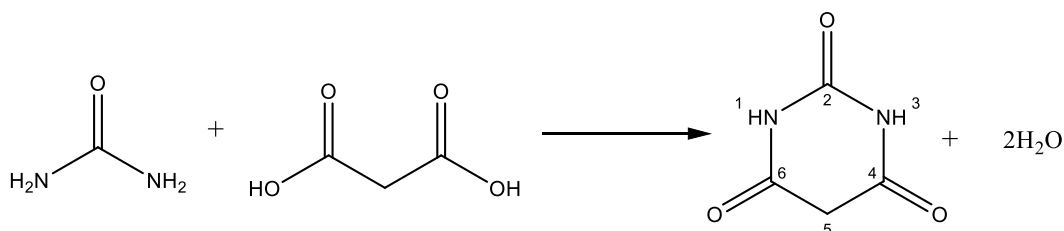
A utilização das propriedades físico-químicas para a previsão das propriedades farmacocinéticas e de toxicidade dos novos candidatos continua a ser um desafio. Assim, desenvolveram-se métodos *in silico* para prever as propriedades farmacocinéticas a partir da estrutura química dos candidatos a fármacos, nomeadamente pela utilização de modelos de Relação Quantitativa de Estrutura-Atividade (QSAR - do inglês, *Quantitative Structure-Activity Relationship*) e modelação do farmacóforo.⁸

Em suma, a química é fundamental na criação de uma via sintética eficiente e economicamente viável que possa ser usada para a produção comercial de uma molécula previamente projetada, tendo um impacto significativo quando é possível a síntese de uma molécula com atividade terapêutica.¹⁰ Ademais, é necessário selecionar os candidatos a fármacos com as características estruturais mais adequadas de modo a identificar os compostos mais aptos para a avaliação da segurança e eficácia.¹¹

1.1.2. Ácido barbitúrico e seus derivados

Na história da Humanidade, é conhecida a utilização de vários agentes terapêuticos com propriedades sedativas e/ou hipnóticas, contudo a sua eficácia era bastante limitada.¹² Assim, ocorreram várias tentativas para se desenvolverem agentes sedativo-hipnóticos mais eficazes, nomeadamente os barbituratos.¹²

A classe dos barbituratos iniciou-se com a síntese do ácido barbitúrico, também conhecido por malonilureia, pelo químico alemão Adolf von Baeyer em 1864 (esquema 1.1).^{13,14} Quimicamente, o ácido barbitúrico é uma molécula de cadeia fechada, obtida pela reação entre a ureia e o ácido malónico.^{12,14}



Esquema 1.1: Síntese do ácido barbitúrico a partir da ureia e do ácido malónico. Adaptado de Dundee, *et al.*¹⁴

Embora o ácido barbitúrico não exerça efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), este foi a base para o desenvolvimento de novos barbituratos.¹³ De facto, o ácido barbitúrico torna-se farmacologicamente ativo quando à sua estrutura base é introduzido um substituinte na posição 5.^{14,15} Assim, o ácido 5,5-dietilbarbitúrico, igualmente conhecido por barbital (figura 1.1), foi a primeira molécula desta família com atividade hipnótica a ser introduzida na prática clínica em 1903.^{12,14} O mesmo grupo responsável pela descoberta da referida molécula sintetizou, também, o ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico, amplamente conhecido por fenobarbital (figura 1.1), em 1911.¹³ O fenobarbital, rapidamente se tornou o “rei dos barbituratos”, abrindo caminho para uma nova e importante aplicação terapêutica no tratamento da epilepsia.¹²

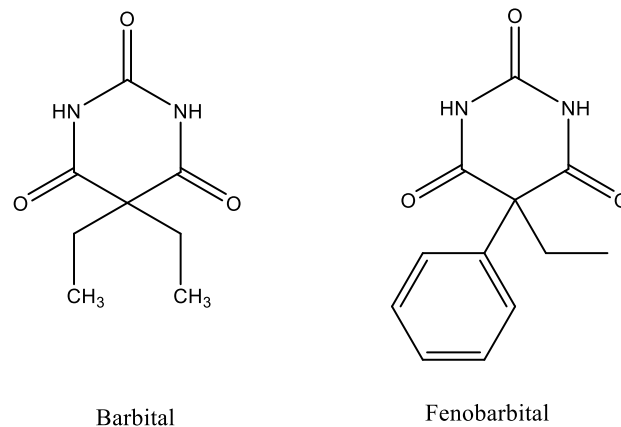


Figura 1.1: Estrutura química do barbital e do fenobarbital

Ao longo do século XX, novos barbituratos foram introduzidos na prática clínica e a sua utilização mantém-se até à atualidade. Contudo, dos milhares de barbituratos sintetizados, são poucos os utilizados atualmente na prática clínica. A introdução destes agentes terapêuticos possibilitou melhorias significativas no prognóstico de vários doentes que, deste modo, passaram a ter acesso a um tratamento mais eficaz para a sua patologia. As melhorias mais significativas foram obtidas para neuroses, psicoses, desordens do sono bem como no controlo da epilepsia. Adicionalmente, esta família foi introduzida na área da anestesiologia, para a indução anestésica, sobretudo em operações consideradas *minor*.¹² A popularidade dos barbituratos atingiu o seu ponto mais alto entre 1930 e 1940, conquistando uma utilização extremamente ampla. Os barbituratos introduzidos na prática clínica foram os primeiros agentes a demonstrar eficácia comprovada no tratamento de desordens neuropsiquiátricas e foram considerados a primeira linha de tratamento como hipnóticos e anticonvulsivantes.¹²

Comparativamente aos seus antecessores, os barbituratos mais recentes caracterizam-se pela maior potência e duração de ação, bem como por uma faixa terapêutica mais ampla.¹² A diferença nas propriedades farmacocinéticas dos vários agentes desta classe permitiu subdividi-los com base na sua duração de ação. Assim, os barbituratos classificam-se como sendo de curta e média duração de ação (secobarbital, amobarbital), utilizados para fins hipnóticos, e de longa duração de ação (fenobarbital) amplamente utilizados como ansiolíticos e anticonvulsivantes.¹³ Em Portugal, a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do secobarbital e do amobarbital (figura 1.2) encontra-se revogada desde 2004, pelo que o tiopental (figura 1.2) e o fenobarbital (figura 1.1) são os únicos fármacos desta classe que ainda são utilizados na clínica. Destes, o tiopental é utilizado para a indução anestésica geral em intervenções cirúrgicas de curta duração enquanto que o uso do fenobarbital se mantém no tratamento da epilepsia e na profilaxia das convulsões.

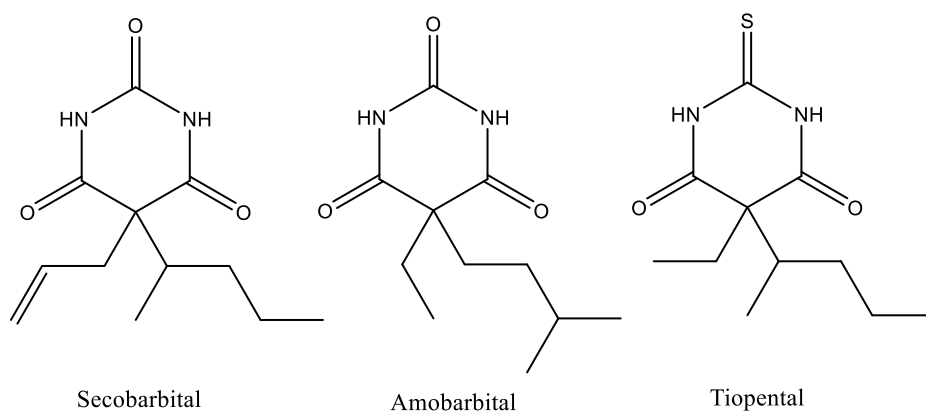


Figura 1.2: Estrutura química do secobarbital, amobarbital e tiopental.

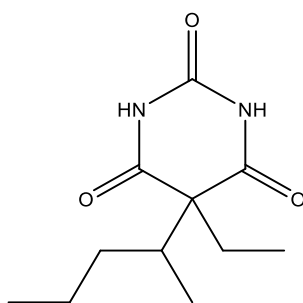
Como consequência da sua elevada disponibilidade e margem terapêutica estreita, surgiram taxas assustadoramente altas de envenenamento, quer por intenção suicida quer de forma acidental.¹⁶ Apesar da sua elevada difusão não foi possível sintetizar derivados que apresentassem menos efeitos adversos e que pudessem ser utilizados como sedativo-hipnóticos ou anticonvulsivantes.¹³ Dos efeitos secundários que lhes são característicos, destacam-se a dependência física, sedação e depressão respiratória, em doses mais elevadas. Assim, uma série de leis foram impostas de modo a limitar a sua distribuição e comercialização.¹² De igual modo, o aparecimento no mercado de fármacos com um perfil de segurança mais vantajoso, em finais de 1950, como é o caso das benzodiazepinas, levou ao declínio na utilização dos barbituratos,^{13,14} tendo sido limitado o seu uso a situações clínicas específicas.¹²

O efeito farmacológico alcançado pelos barbituratos depende, em larga medida, da dose administrada e, como consequência, da concentração que é alcançada no SNC. Assim, em doses mais elevadas, a maioria dos barbituratos induz atividade anticonvulsivante e ansiolítica, sedação, hipnose, anestesia geral e, em casos de sobredosagem, morte por depressão respiratória. Esta diversidade de efeitos farmacológicos foi um obstáculo para a determinação do mecanismo de ação dos barbituratos.¹³ Entre 1940 e 1950, era reconhecido que os barbituratos atuavam afetando a excitabilidade da membrana neuronal e a transmissão sináptica. Os estudos iniciais demonstraram a sua capacidade em inibir a neurotransmissão, contudo, essas observações não indicavam se os barbituratos atuavam pré-sinápticamente, aumentando ou diminuindo a libertação de neurotransmissores, ou pós-sinápticamente, aumentando ou diminuindo a eficiência dos neurotransmissores. A descoberta dos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA), em 1950, levou ao estabelecimento de uma associação com a ação terapêutica dos barbituratos.¹³ Os recetores GABA são canais iónicos de iões cloreto dependentes de ligandos.¹³ Os barbituratos têm a capacidade de se ligarem alostericamente a estes recetores, aumentando o tempo de abertura destes canais de cloreto¹³ e potenciando a ação depressora sobre o SNC.¹⁵ O GABA é o principal neurotransmissor responsável por esta ação depressora e é através dele que os barbituratos exercem os seus efeitos sedativos e hipnóticos. Contudo percebeu-se também o potencial dos barbituratos para desencadear

outras ações terapêuticas cujo mecanismo de ação ainda não é completamente compreendido.¹³

Apesar dos problemas identificados com o uso dos barbituratos como depressores do SNC, as investigações realizadas nos últimos anos demonstraram que, do ponto de vista farmacológico, os barbituratos continuam a ser uma fonte de inovação capaz de interagir com outros alvos biológicos.¹² Assim, percebeu-se o seu potencial como hipotensivos,¹⁷ antioxidantes,¹⁸ antibacterianos,¹⁸ anticancerígenos,¹⁹ imunomoduladores^{17,20}, inibidores da urease,¹⁷ anti-inflamatórios²¹ e inibidores da xantina oxidase (XO).¹⁸ Ademais, os arilidenos derivados de ácidos barbitúricos são amplamente utilizados como intermediários de reações orgânicas, nomeadamente na síntese de outros heterociclos biologicamente ativos.^{22,23} Recentemente, foram reconhecidas atividades antioxidantes^{22,23}, antibacterianas²², antiurease²² e inibitórias da XO¹⁸ a estes arilidenos. Uma das vias sintéticas que permite a sua obtenção é através da condensação de Knoevenagel entre o ácido barbitúrico e um aldeído. Contudo, através desta via podem ser obtidas tanto a forma mono-substituída como a di-substituída.²²

Estruturalmente, a diferença entre os derivados do ácido barbitúrico e os derivados do ácido tiobarbitúrico reside na substituição do átomo de oxigénio acoplado à posição 2 do núcleo base, por um átomo de enxofre.²⁴ O primeiro tiobarbiturato de curta duração de ação com efeitos anestésicos a ser sintetizado foi o 5-etil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbiturato de sódio, conhecido por tiopental (figura 1.2). Este surgiu em 1935 pela substituição do átomo de oxigénio pelo átomo de enxofre na estrutura do pentobarbital (figura 1.3), aumentando consideravelmente a sua lipofilia.¹³



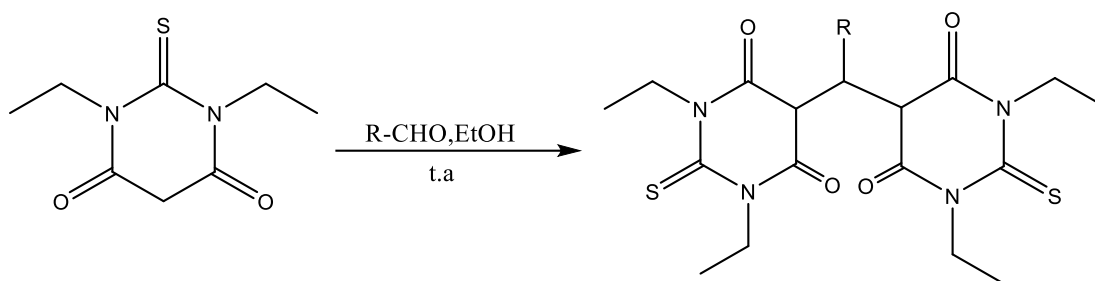
Pentobarbital

Figura 1.3: Estrutura química do pentobarbital.

Tal como se referiu para os barbituratos, também os tiobarbituratos demonstram potencial interesse em variadas condições médicas.²⁵ De facto, os tiobarbituratos também têm, nomeadamente, ações antidiabéticas,²⁴ anti-inflamatórias,²⁶ antifúngicas, inibitórias da tirosina cinase, inibidoras da urease¹⁷ e da integrase, antibacterianas, antivíricas^{17,20} e antitumorais.²⁷

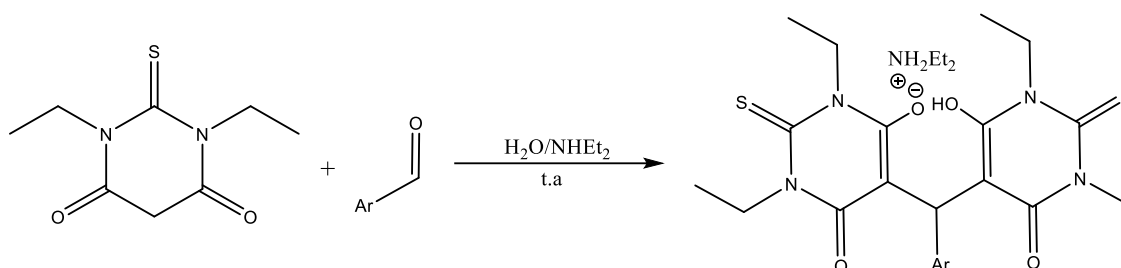
1.1.3. Síntese e atividade biológica dos *bis*-tiobarbituratos

Entre os diversos derivados do ácido barbitúrico, encontram-se os compostos resultantes da combinação de um aldeído e duas moléculas de um barbiturato, designados de uma forma geral por *bis*-tiobarbituratos, os quais constituem a classe de compostos preparados neste relatório de estágio. Os métodos descritos para a obtenção de *bis*-tiobarbituratos são, em regra simples e com poucas etapas. De modo a preparar estes derivados, Rahim e colaboradores fizeram reagir o ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico com diferentes aldeídos aromáticos em etanol à temperatura ambiente (t.a.) (esquema 1.2). Terminada a reação, a mistura foi vertida sobre gelo e acidificada. O sólido obtido foi filtrado e recrystalizado, de forma a serem obtidos os *bis*-tiobarbituratos pretendidos.²⁴ Tendo por base este esquema reacional Melani Reis sintetizou um *bis*-tiobarbiturato a partir do 2-nitrobenzaldeído, usando temperaturas mais elevadas.²⁸



Esquema 1.2: Síntese de derivados do ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico. Adaptado de Rahim, *et al.*²⁴

Outro método para a obtenção de *bis*-tiobarbituratos, neste caso sob a forma de sal, descrito por Barakat, *et al*, baseia-se na reação entre o ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico e um aldeído, na presença de dietilamina em meio aquoso, à t.a. (esquema 1.3).²⁹



Esquema 1.3: Síntese de derivados do ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico. Adaptado de Barakat, *et al.*²⁹

Os estudos de atividade biológica que se seguiram para os *bis*-tiobarbituratos comprovaram a sua atividade como inibidores da α -glicosidase,²⁹ inibidores da urease²⁴, antibacterianos e antifúngicos,³⁰ e inibidores da XO.²⁸ Neste contexto, o derivado *bis*-tiobarbiturato ligado a um fenilo 2,4-diclorado demonstrou ser o mais potente inibidor da α -glicosidase com IC_{50} de 19,4 μM .²⁹ Relativamente à inibição da urease os análogos 3,5-

dimetoxilo, 4-dimetilamino e 3-hidroxilo provaram ser os mais ativos com IC₅₀ de 7,4, 8,6 e 18,0 μM, respetivamente.²⁴ Já para o análogo 2-nitro foram obtidos valores de IC₅₀ de 6,1 μM para a inibição da XO.²⁸

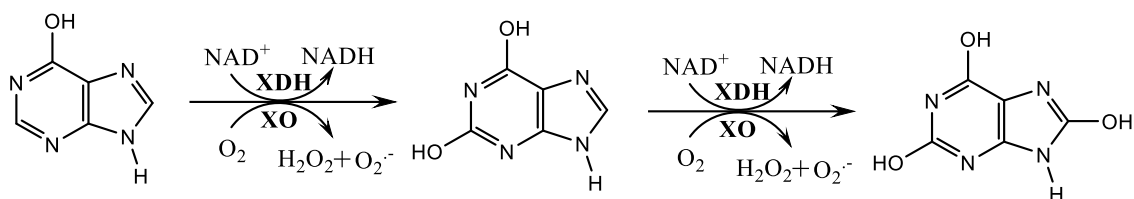
1.1.4. Inibidores da XO usados no tratamento da hiperuricemia

A XO e a xantina desidrogenase (XDH) são isoformas interconvertíveis da mesma enzima, conhecida por xantina oxirredutase (XOR). Estruturalmente, esta enzima é uma molibdoflavoproteína constituída por duas subunidades idênticas. Está amplamente distribuída no organismo, podendo ser encontrada no fígado, intestino, pulmões, rins, coração, cérebro e plasma.³¹ Fisiologicamente, tanto a XO como a XDH participam em várias reações bioquímicas no organismo, nomeadamente na hidroxilação de purinas e heterociclos aromáticos, contribuindo para a sua eliminação ou ativação.³¹

Intracelularmente, a XOR existe principalmente na forma de XDH, embora no espaço extracelular a XO seja a isoforma predominante.³² A XDH existe primeiramente em tecidos saudáveis, sendo convertida em XO em situações patológicas.³³ A principal diferença entre as duas isoformas reside na afinidade diminuída que a XO apresenta para o dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado (NAD⁺) e a sua maior afinidade para O₂. Assim, os eletrões provenientes da reação de oxidação são aceites pelo oxigénio originando espécies reativas de oxigénio (ROS- do inglês, *Reactive Oxygen Species*), levando ao surgimento do radical superóxido (O₂^{·-}) e o peróxido de hidrogénio (H₂O₂) (esquema 1.4).³²

As ROS participam tanto em processos fisiológicos, como patológicos. O *stress* oxidativo surge quando são geradas quantidades excessivas de ROS e estas não são adequadamente combatidas pelos sistemas antioxidantes. O organismo possui intrinsecamente sistemas de proteção enzimáticos (ex: glutatona peroxidase, superóxido dismutase) e não enzimáticos (ex: vitamina E, vitamina C, betacaroteno, ubiquinona) para combater a acumulação das ROS.³⁴ As ROS participam no processo de envelhecimento e contribuem para o desenvolvimento de alterações patológicas, que, nomeadamente, potenciam o surgimento de cancro e aterosclerose.³⁵

A XO e XDH são também as enzimas chave no metabolismo das purinas, sendo responsáveis pela conversão da hipoxantina em xantina e da xantina em ácido úrico, posteriormente excretado através da urina (esquema 1.4).^{15,31,36} Em suma, a intensa atividade da XO leva à produção excessiva de ROS e de ácido úrico.



Esquema 1.4: Representação esquemática da conversão da hipoxantina em xantina e da xantina em ácido úrico. Adaptado de Šmelcerović, *et al.*³³

A hiperuricemia é um fator de risco para o aparecimento de hipertensão arterial, *diabetes mellitus tipo 2*, doença renal e gota.^{37,38} A gota é uma doença caracterizada, principalmente, pela deposição de cristais de ácido úrico nas articulações.³⁹ Após a formação dos cristais ocorre a ativação dos macrófagos locais que iniciam a libertação de citocinas que promovem o afluxo de neutrófilos, que produzem mais mediadores pró-inflamatórios.⁴⁰ A hiperuricemia relaciona-se com o estilo de vida, designadamente, com a ingestão excessiva de alimentos ricos em purinas, como é o caso das carnes vermelhas, e de mariscos, bem como álcool. Contudo, outros fatores são também relevantes para que a doença surja, nomeadamente, a diminuição da excreção do ácido úrico a nível renal.⁴⁰

A gota manifesta-se através de crises agudas de artrite que são, na maioria dos casos, autolimitados. A primeira linha de tratamento nas crises agudas inclui a colchicina e, se intolerada, os anti-inflamatórios não esteroides, diclofenac, indometacina e naproxeno. Estes agentes podem desencadear efeitos secundários graves, como toxicidade gastrointestinal ou renal. Como alternativa, os corticosteroides, podem ser igualmente eficazes.⁴¹

O tratamento mais eficaz da gota passa pela redução da produção do ácido úrico com uso de inibidores da XO ou pelo aumento da sua excreção renal usando fármacos uricosúricos.^{15,36} Os inibidores da XO são mais eficazes e apresentam menos efeitos adversos comparativamente com os agentes uricosúricos.¹⁵ Neste âmbito, o alopurinol e o febuxostate estão clinicamente aprovados como inibidores da XO em Portugal.⁴²

O desenvolvimento do alopurinol fez parte de um programa concebido pela *Burroughs Wellcome* que culminou na descoberta do fármaco, aprovado pela “*Food and Drug Administration*” (FDA) em 1966, e que se mantém até hoje como a pedra angular do tratamento da hiperuricemia e condições a ela associadas.³¹ Este fármaco é um potente inibidor competitivo da enzima em baixas concentrações e não competitivo para concentrações superiores, sendo estruturalmente semelhante à hipoxantina, diferindo apenas no carbono e no azoto localizados nas posições sete e oito (figura 1.4).³⁶ *In vivo*, o alopurinol é rapidamente oxidado pela XO a oxipurinol, que é um inibidor não competitivo da XO, e a sua formação, juntamente com o seu elevado tempo de permanência nos tecidos, torna-o no grande responsável pela ação farmacológica associada ao alopurinol.³¹

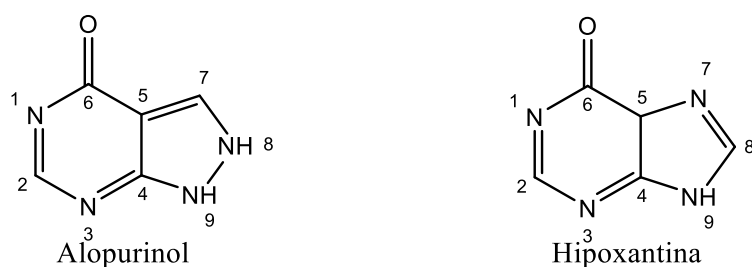


Figura 1.4: Estrutura química do alopurinol e da hipoxantina. Adaptado de Klinenberg, *et al.*³⁸

As pesquisas que se seguiram na procura de novos inibidores da XO focaram-se em derivados purínicos e pirimídicos sintéticos.³¹ Contudo, a estrutura destas moléculas é responsável por alguns efeitos adversos que, também, surgem com o alopurinol, como síndrome de hipersensibilidade, eosinofilia, vasculite, febre, *rash* cutâneo³⁸, toxicidade renal e gastrointestinal.³³ Assim, tornou-se necessária a procura de novos e mais seguros agentes terapêuticos que permitam evitar os efeitos adversos associados ao alopurinol.^{15,37,38} Desse modo, as investigações que se seguiram direcionaram-se para estruturas distintas das purinas.³¹

O febuxostate, um derivado tiazólico, foi um dos primeiros inibidores de XO não purínicos aprovados pela FDA, atuando através da inibição não competitiva da enzima. No entanto, também lhe estão associados vários efeitos secundários, nomeadamente alterações gastrointestinais, aumento dos níveis plasmáticos das enzimas hepáticas e eventos cardiovasculares, aumentando o risco de morte por problemas cardíacos.⁴³ Neste contexto, tanto o alopurinol como o febuxostate, não são recomendados para o tratamento da hiperuricemia assintomática.³³ Mais recentemente, foi aprovado no Japão o topiroxostate, um novo inibidor não purínico da enzima XO. Os estudos já realizados para este inibidor demonstram eficácia semelhante ao alopurinol.⁴³

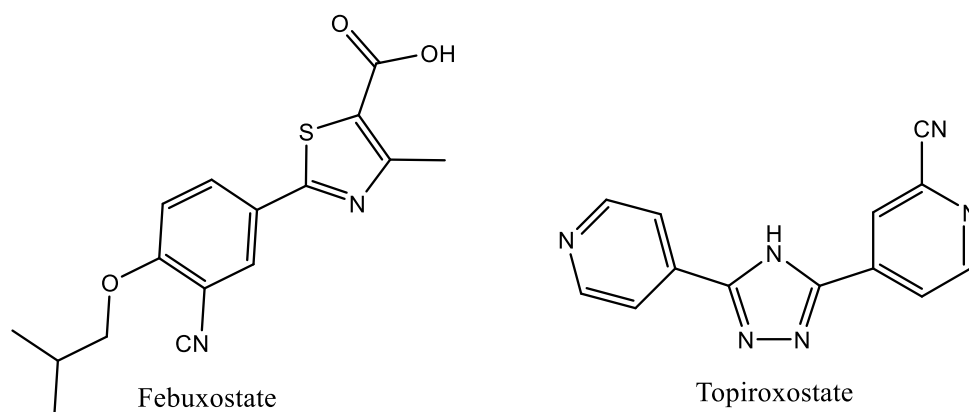


Figura 1.5: Estrutura química do febuxostate e do topiroxostate. Adaptado de Klinenberg, *et al.*³⁶ e Sattui, *et al.*⁴³

Assim, a necessidade de encontrar novos inibidores da XO que, designadamente, possam ser utilizados em doentes com intolerância ao alopurinol e ao febuxostate, continua atual.³³

1.2. Objetivos

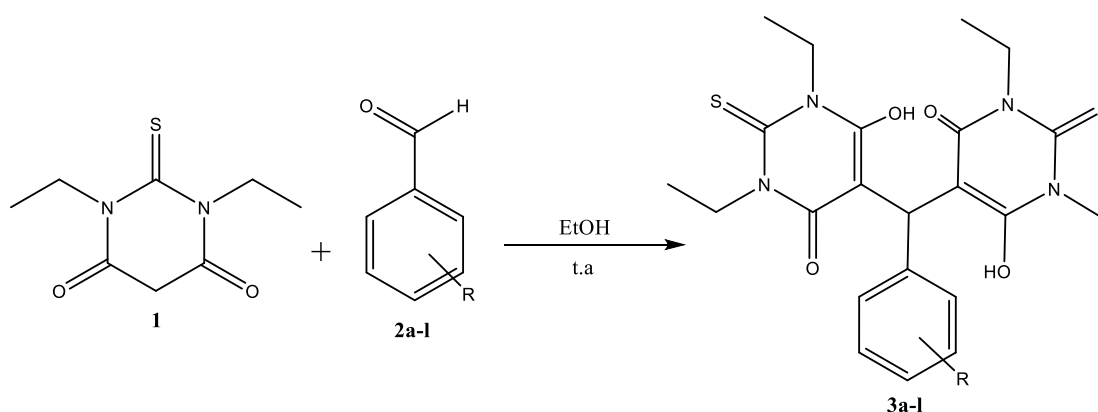
Tendo em conta os resultados experimentais anteriormente obtidos no grupo de investigação por Melani Reis,²⁸ definiu-se como objetivo primordial a obtenção de *bis*-tiobarbituratos como potenciais inibidores da enzima XO. Desse modo, têm-se como objetivos específicos a:

- síntese química dos *bis*-tiobarbituratos derivados do ácido 1,3-dietil-2-tiobarbitúrico;
- caracterização estrutural de todos os derivados sintetizados;
- avaliação biológica *in vitro* do potencial inibitório da enzima XO;
- estudo computacional *in silico* do perfil farmacocinético.

1.3. Resultados e discussão

1.3.1. Síntese e tentativas de síntese dos *bis*-tiobarbituratos

A obtenção dos *bis*-tiobarbituratos **3a-l** (esquema 1.5) teve como finalidade a sua aplicação como potenciais inibidores da enzima XO. Para tal, foi utilizado um método baseado nos procedimentos anteriormente descritos por Rahim, *et al*²⁴ e por Melani Reis.²⁸ Este método caracteriza-se pela rapidez e simplicidade das suas condições reacionais, obtendo-se os produtos pretendidos com um elevado grau de pureza, sugerido tanto pelos estreitos intervalos de fusão, como pela análise dos espectros de RMN. Ademais, trata-se de um método realizado à t.a., sendo o produto facilmente isolado por filtração, verificando-se a obtenção de bons a excelentes rendimentos reacionais 64-92% (tabela 1.1).



Esquema 1.5: Síntese dos *bis*-tiobarbituratos **3a-l**. Método adaptado de Rahim, *et al*²⁴ e de Melani Reis.²⁸

Tabela 1.1: Grupos substituintes, pontos de fusão e rendimento para os *bis*-tiobarbituratos **3a-l**.

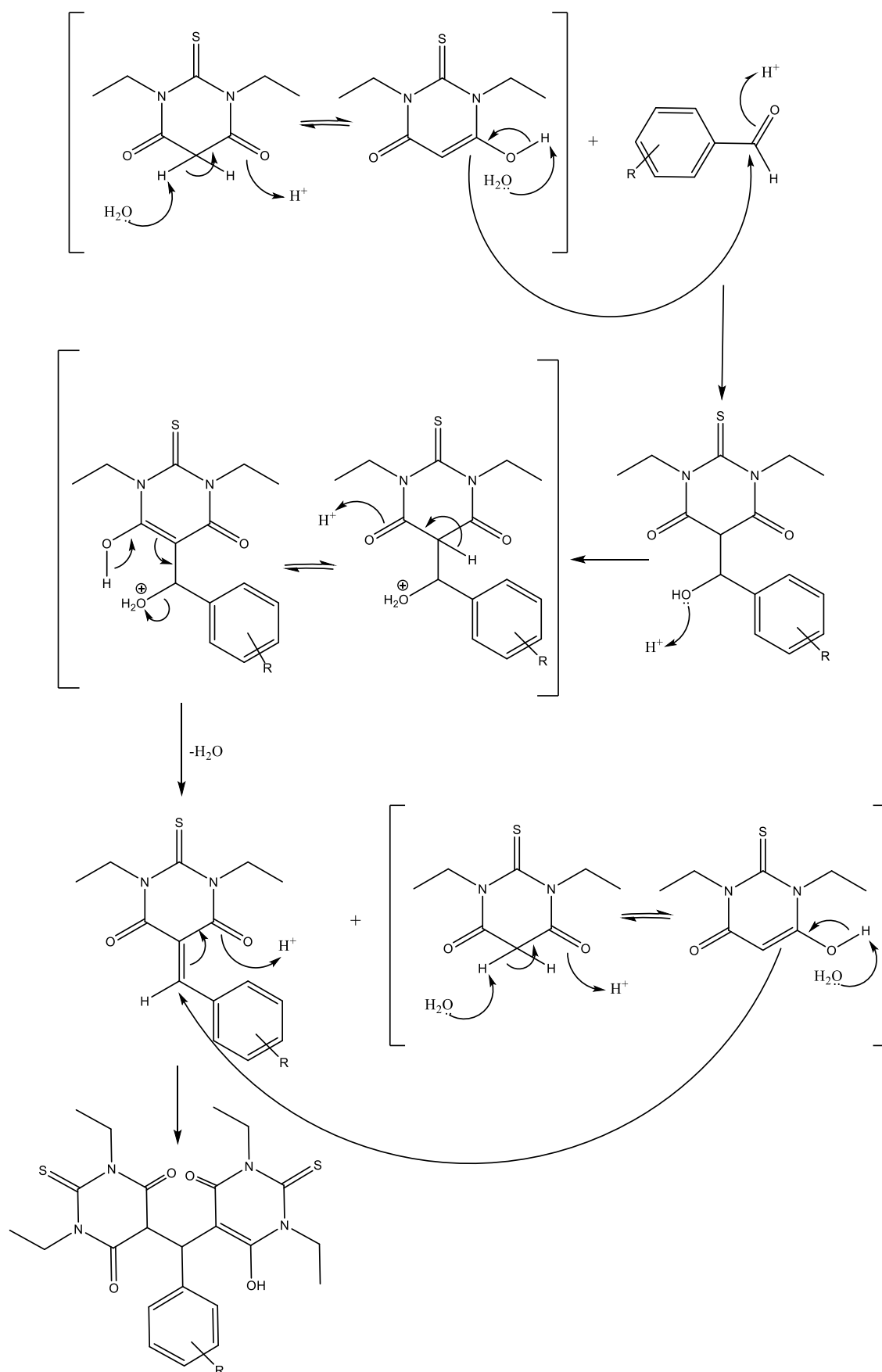
<i>Bis</i> -tiobarbiturato	R	Ponto de fusão (°C)	Literatura (°C)	Rendimento (%)
3a	H	177-179	174-176 ⁴⁴	89
3b	4-CH ₃	163-164	185 ^{45 c)}	79
3c	4-CN	199-200	195-196 ⁴⁴	78
3d	4-OCH ₃		b)	
3e	4-N(CH ₃) ₂		b)	
3f	4-NO ₂	202-204	198-199 ⁴⁴	78
3g	4-NHCOCH ₃	178-179	a)	89
3h	4-Br	169-170	200 ^{45 c)}	64
3i	2-NO ₂	172-173	176-177 ²⁸	89
3j	2-Br	165-167	a)	79
3k	2-NO ₂ , 5-OH	167-169	a)	92
3l	2-NO ₂ , 4-NO ₂	169-170	163-165 ⁴⁶	75

a) não se encontram descritos na literatura

b) não se verificou a formação do *bis*-tiobarbiturato

c) ponto de fusão para o sal de dietilamina

A obtenção dos *bis*-tiobarbituratos **3a-l** compreende, inicialmente, uma reação de Knoevenagel, seguida de uma adição de Michael. Neste caso específico, o primeiro passo reacional consiste na adição do ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico (**1**) a um benzaldeído **2a-l** com formação do correspondente arilideno intermediário. Em seguida, a adição de Michael, de um segundo equivalente do ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico (**1**) permite a obtenção dos *bis*-tiobarbituratos pretendidos.



Esquema 1.6: Mecanismo reacional proposto para a formação dos *bis*-tiobarbituratos 3a-c e 3f-l.

A caracterização estrutural dos *bis*-tiobarbituratos **3a-l** fez-se com recurso à RMN de próton (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C). Através da análise dos espectros, foi possível verificar a presença dos sinais teoricamente previstos para as estruturas propostas (tabelas 1.2 e 1.3). Nos espectros de RMN ^1H dos *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l** é possível encontrar um singuleto entre 5,61 e 6,15 ppm, correspondente ao próton do carbono que faz a ligação entre os três anéis dos *bis*-tiobarbituratos em estudo. Adicionalmente, a presença dos grupos etilo acoplados aos azotos dos núcleos tiobarbitúricos é confirmada pelos oito prótons entre 4,38 e 4,91 ppm e dois tripletos entre 1,28 e 1,30 ppm, cada um correspondente a seis prótons. Nos espectros de RMN de ^{13}C dos *bis*-tiobarbuturatos **3a-c** e **3f-l**, é possível encontrar o sinal característico do carbono central das moléculas alvo entre 32,8 e 36,5 ppm. Por outro lado, estes mesmos espectros sugerem a simetria entre os dois núcleos tiobarbitúricos, apresentando apenas um sinal para os tiocarbonilos entre 174,3 e 174,7 ppm e igualmente apenas um sinal entre 96,0 e 98,1 ppm para os carbonos na posição número cinco dos núcleos tiobarbitúricos. Tanto os espectros de RMN de ^1H como os de RMN de ^{13}C apontam tanto para a referida simetria, como ainda para o facto dos *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l** se apresentarem na forma enólica. Por fim, verificou-se, igualmente, que os diferentes substituintes do anel aromático apenas alteram os sinais correspondentes a esse mesmo anel, não alterando significativamente os restantes sinais espectroscópicos obtidos.

Tabela 1.2: RMN de ^1H para os *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l**.

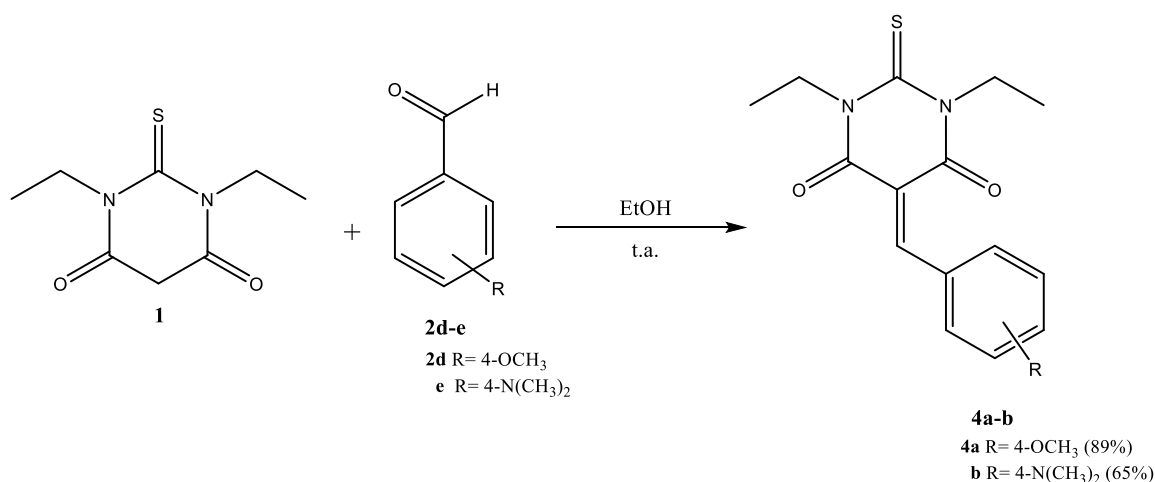
Bis-tiobarbiturato	5,5'-CCH (J em Hz)	NCH ₂ CH ₃ (J em Hz)	NCH ₂ CH ₃ (J em Hz)	Zona Aromática (J em Hz)	Outros Sinais (J em Hz)
3a	5,68 (s, 1H)	4,76 - 4,50 (m, 8H)	1,38 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$, 6H)	7,32 (t, $J = 7,7$, 2H, 3''- e 5''-ArCH), 7,26 (t, $J = 7,4$, 1H, 4''-ArCH), 7,13 (d, $J = 7,9$, 2H, 2''- e 6''-ArCH)	a)
3b	5,63 (s, 1H)	4,91 - 4,47 (m, 8H)	1,38 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$, 6H)	7,12 (d, $J = 8,1$, 2H, ArCH), 7,00 (d, $J = 8,3$, 2H, ArCH)	2,34 (s, 3H, 4''-ArCCH ₃)
3c	5,66 (s, 1H)	4,90 - 4,42 (m, 8H)	1,37 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,28 (t, $J = 7,0$, 6H)	7,62 (d, $J = 8,5$, 2H, ArCH), 7,27 (d, $J = 8,5$, 2H, ArCH)	a)
3f	5,69 (s, 1H)	4,77 - 4,38 (m, 8H)	1,37 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$, 6H)	8,18 (d, $J = 8,9$, 2H, ArCH), 7,33 (d, $J = 8,9$, 2H, ArCH)	a)
3g	5,62 (s, 1H)	4,74 - 4,52 (m, 8H)	1,37 (t, $J = 6,9$, 6H), 1,28 (t, $J = 7,0$, 6H)	7,47 (d, $J = 8,3$, 2H, ArCH), 7,06 (d, $J = 8,1$, 2H, ArCH)	2,17 (s, 3H, 4''-ArCNHCOCH ₃), 7,17 (s, 1H, 4''-ArCNHCOCH ₃)
3h	5,59 (s,1H)	4,81 - 4,45 (m, 8H)	1,37 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$, 6H)	7,43 (dt, $J = 8,6$, 2,6, 1,9, 2H, ArCH), 7,01 (dt, $J = 8,6$, 2,7, 1,8, 2H, ArCH)	a)
3i	6,11 (s, 1H)	4,63 (q, $J = 7,0$, 4H), 4,59 - 4,47 (m, 4H)	1,36 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,28 (t, $J = 7,0$, 6H)	7,56 (dd, $J = 7,8$, 1,4, 1H, ArCH), 7,52 (td, $J = 7,7$, 1,5, 1H, ArCH), 7,42 (tt, $J = 7,6$, 1,1, 1H, ArCH), 7,28 (dt, $J = 7,9$, 1,1, 1H, ArCH)	a)
3j	5,61 (s, 1H)	4,65 (q, $J = 6,9$, 4H), 4,58 (m, 4H)	1,36 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$, 6H)	7,56 (dd, $J = 7,6$, 1,1, 1H, ArCH), 7,33 - 7,24 (m, 2H, ArCH), 7,18 - 7,03 (m, 1H, ArCH)	a)
3k	6,15 (s,1H)	4,63 (q, $J = 7,0$, 4H), 4,54 (m, 4H)	1,37 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,28 (t, $J = 6,9$, 6H)	7,60 (d, $J = 8,6$, 1H, 3''-ArCH), 6,78 (dd, $J = 8,6$, 2,5, 1H, 4''-ArCH), 6,71 (d, $J = 2,2$, 1H, 6''-ArCH)	a)
3l	6,11 (s, 1H)	4,63 (q, $J = 7,0$, 4H), 4,59 - 4,46 (m, 4H)	1,37 (t, $J = 7,0$, 6H), 1,29 (t, $J = 7,0$, 6H)	8,41 (d, $J = 2,3$, 1H, 3''-ArCH), 8,37 (dd, $J = 8,7$, 2,4, 1H, 5''-ArCH), 7,52 (dd, $J = 8,7$, 1,3, 1H, 6''-ArCH)	a)

a) não aplicável

Tabela 1.3: RMN de ^{13}C para os bis-tiobarbituratos 3a-c e 3f-l.

Bis-tiobarbiturato	2 e 2'-CS	CO	5,5'-C	NCH ₂ CH ₃	5,5'-CCH	NCH ₂ CH ₃	Outros Sinais
3a	174,7	163,8, 162,4	97,6	45,3, 44,7	35,0	12,2, 12,1	135,6 (ArC), 128,6 (ArCH), 126,9 (ArCH), 126,4 (ArCH)
3b	174,7	163,8, 162,3	97,7	45,2, 44,7	34,7	12,2, 12,1	136,5 (ArC), 132,4 (ArC), 129,3 (ArCH), 126,3 (ArCH), 21,1 (4''-ArCCH ₃)
3c	174,7	163,9, 162,4	96,7	45,4, 44,8	35,4	12,1, 12,1	141,8 (ArC), 132,4 (ArCH), 127,4 (ArCH), 118,7 (ArCCN), 110,9 (ArC)
3f	174,7	163,9, 162,4	96,8	45,4, 44,8	35,4	12,1, 12,1	146,9 (ArC), 143,9 (ArC), 127,6 (ArCH), 123,8 (ArCH)
3g	174,5	163,6, 162,1	97,4	45,1, 44,5	34,5	12,0, 11,9	168,8 (4''-ArCNHCOCH ₃), 137,3 (ArC), 130,6 (ArC), 126,7 (ArCH), 119,6 (ArCH), 24,4 (4''-ArCNHCOCH ₃)
3h	174,7	163,9, 162,3	97,2	45,3, 44,7	34,8	12,2, 12,1	134,9 (ArC), 131,7 (ArCH), 128,3 (ArCH), 120,8 (ArC)
3i	174,6	163,8, 162,2	96,7	45,2, 44,7	32,8	12,0, 11,9	150,2 (ArC), 131,4 (ArCH), 129,6 (ArCH), 129,4 (ArC), 128,2 (ArCH), 124,2 (ArCH)
3j	174,5	163,6, 162,2	98,1	45,2, 44,7	36,5	12,2, 12,1	135,2 (ArC), 134,5 (ArCH), 129,7 (ArCH), 128,8 (ArCH), 127,2 (ArCH), 123,1 (ArC)
3k	174,3	163,5, 161,9	97,0	45,0, 44,6	33,0	12,0, 11,8	160,8 (ArC), 142,0 (ArC), 132,5 (ArC), 127,2 (ArCH), 117,0 (ArCH), 113,9 (ArCH)
3l	174,6	163,8, 162,2	96,0	45,3, 44,9	33,3	12,0, 11,9	149,9 (ArC), 146,9 (ArC), 137,1 (ArC), 131,2 (ArCH), 125,7 (ArCH), 119,6 (ArCH)

A referida caracterização estrutural por RMN de ^1H , permitiu também perceber a não formação dos derivados *bis*-tiobarbituratos **3d-e**. Ao invés do esperado, foram obtidos os correspondentes arilidenos **4a-b** intermediários (esquema 1.7). A não formação dos *bis*-tiobarbituratos **3d-e** poderá dever-se à diminuição da eletrofilicidade pelos substituintes eletrodoadores na posição 4 do anel aromático. Essa diminuição de eletrofilicidade poderá dificultar a adição de Michael de um segundo equivalente do ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico, levando ao insucesso da segunda etapa da via sintética para a formação dos *bis*-tiobarbituratos pretendidos.



Esquema 1.7: Síntese dos arilidenos **4a-b**. Método adaptado de Rahim, *et al*²⁴ e de Melani Reis.²⁸

Os espectros de RMN de ^1H dos arilidenos **4a-b** apresentam todos os sinais expectáveis para este grupo de compostos, sendo de destacar o aparecimento de um singuleto entre 8,35 e 8,51 ppm (tabela 1.4) característico do próton metilénico dos arilidenos, em contraste com o singuleto entre 5,61 e 6,15 ppm característico dos *bis*-tiobarbituratos. De salientar ainda a simetria existente tanto no núcleo tiobarbitúrico como no anel aromático substituído na posição *para*.

Tabela 1.4: RMN de ^1H para os arilidenos **4a-b**.

Arilidenos	NCH ₂ CH ₃ (<i>J</i> em Hz)	NCH ₂ CH ₃ (<i>J</i> em Hz)	Zona Aromática (<i>J</i> em Hz)	Outros Sinais
4a	4,57 (qd, <i>J</i> = 7,0, 1,6, 4H)	1,32 (td, <i>J</i> = 7,0, 1,0, 6H)	8,35 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H, ArCH), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H, ArCH)	8,51 (s, 1H, 5-CCH), 3,92 (s, 3H, 4'-ArCOCH ₃)
4b	4,49 (q, <i>J</i> = 7,1, 4H)	1,22 (td, <i>J</i> = 7,0, 1,3, 6H)	8,27 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H, ArCH), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H, ArCH)	8,35 (s, 1H, 5-CCH), 3,09 (s, 6H, 4'-ArCN(CH ₃) ₂)

1.3.2. Avaliação da atividade biológica

O ensaio que avalia a capacidade de inibição da atividade da XO foi elaborado tendo por base os procedimentos estabelecidos por Figueiredo, *et al.*¹⁸ Assim, através de um método espectrofotométrico a 295 nm avaliou-se a capacidade que cada um dos compostos apresenta na inibição da formação do ácido úrico. Para tal, recorreu-se à xantina como substrato da enzima e seguiu-se a formação do produto. Adicionalmente, o alopurinol, foi usado como controlo positivo.

Para a interpretação dos resultados, escolheu-se o minuto 6 como minuto representativo. A sua escolha tem por base as observações feitas relativamente ao consumo da xantina aquando da ausência de um inibidor. O objetivo passa por selecionar o minuto imediatamente antes do total consumo do substrato, garantindo a correta interpretação dos resultados.

Pela análise dos resultados obtidos (gráfico 1.1), é possível perceber que todos os compostos em teste demonstram capacidade para inibir a enzima XO a uma concentração de 30 μM . O composto que demonstrou menor capacidade inibitória foi o *bis*-tiobarbiturato **3l** com uma percentagem de inibição de 12%. Adicionalmente, de todos os compostos testados, os *bis*-tiobarbituratos **3c**, **3f**, **3h** e **3j** apresentam uma percentagem de inibição superior ao alopurinol.

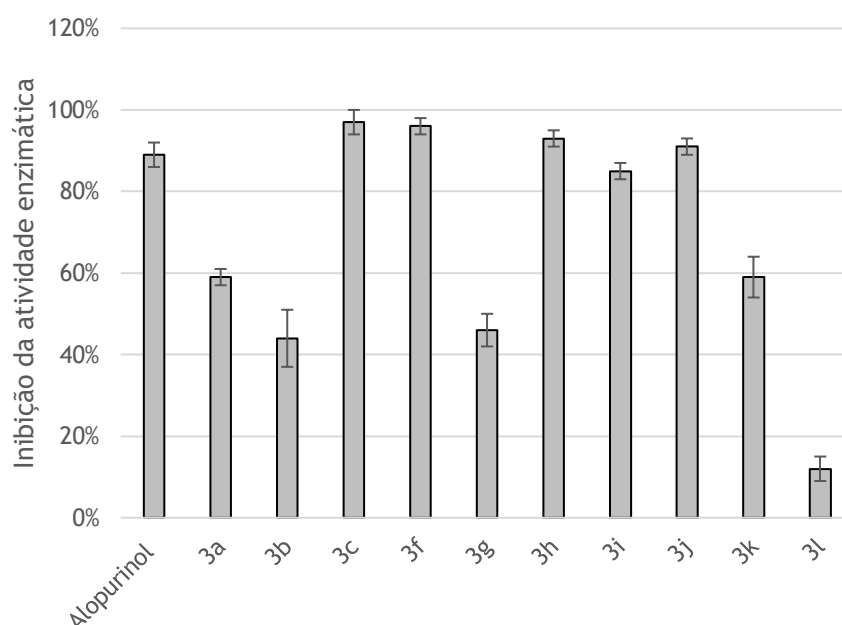


Gráfico 1.1: Percentagem de inibição da atividade da enzima XO em relação ao controlo por parte dos *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l** e do alopurinol a uma concentração de 30 μM . Os dados foram obtidos após 6 minutos de incubação e são apresentados com os respetivos erros padrão (SEM - do inglês *standard error of the mean*). Observou-se para todos os compostos um $p < 0,05$ em relação ao controlo negativo na análise de significância estatística (*t*-Student).

O *bis*-tiobarbiturato **3a**, sendo o derivado estruturalmente mais simples, sem substituintes no anel aromático, apresentou uma capacidade moderada de inibição da enzima

XO, apresentando uma percentagem de inibição de 59%. Deste modo, comprovou-se que a introdução de grupos tanto eletroatradores como eletrodoadores no anel aromático dos *bis*-tiobarbituratos, demonstra ser preponderante para a inibição da atividade pretendida. De facto, considerando os *bis*-tiobarbituratos substituídos na posição *para*, verifica-se uma clara melhoria na percentagem de inibição da atividade da enzima XO quando estão presentes grupos eletroatradores (**3c**, **3f** e **3h** - gráfico 1.1) ao invés do que se observa quando há a presença de grupos eletrodoadores (**3b** e **3g** - gráfico 1.1). No que diz respeito às posições do anel aromático, verifica-se uma ligeira melhoria dos resultados quando há substituição em posição *para* em relação a *orto* (**3f** vs **3i** e **3h** vs **3j** - gráfico 1.1). No entanto, apenas se verificam ligeiras diferenças, sendo necessários mais estudos para se retirem conclusões quanto à influência da posição dos grupos substituintes no anel aromático. Não obstante, verifica-se ainda que a dissustituição em posição *orto* e *para*, com o grupo eletroatrator nitro (**3l** - gráfico 1.1), desfavorece a atividade inibitória em relação aos seus congéneres monossustituídos (**3i** e **3f** - gráfico 1.1), verificando-se um decaimento da percentagem de inibição de cerca de 90% para 12%. Um decaimento idêntico é verificado para a conjugação de um grupo eletroatrator e de um grupo eletrodoador (**3k** vs **3i** - gráfico 1.1).

Pela análise dos dados da inibição da atividade da XO ao longo dos 10 minutos de reação (gráfico 1.2), verificou-se que a percentagem de inibição diminuiu ao longo do tempo para os *bis*-tiobarbituratos **3a**, **3b**, **3g**, **3k** e **3l**. Em contraste, os *bis*-tiobarbituratos **3c**, **3f**, **3h**, **3i** e **3j** mantiveram um perfil relativamente constante de inibição ao longo dos 10 minutos, idêntico ao fármaco utilizado como referência, o alopurinol.

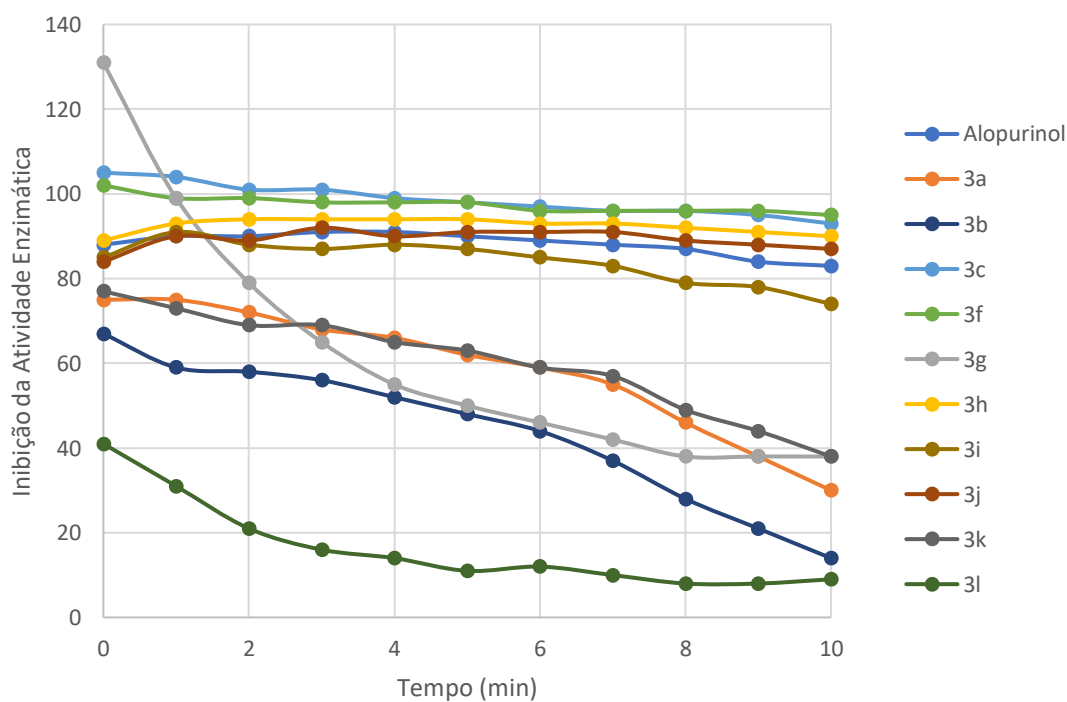


Gráfico 1.2: Percentagem de inibição da atividade da enzima XO em função do tempo de reação para os *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l** e para o alopurinol a uma concentração de 30 µM.

1.3.3. Estudos computacionais *in silico*

No desenvolvimento de fármacos para além da interação com o alvo biológico, é necessário garantir que o fármaco chega ao local de ação em concentração adequada. Assim, o estudo das propriedades farmacocinéticas é um fator essencial para prever o sucesso de um candidato a fármaco. A previsão das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) *in silico* permite uma avaliação preliminar destas características, por forma a avaliar o potencial comportamento do fármaco no organismo.⁸

Deste modo, recorreu-se à base de dados SwissADME⁴⁷ com vista à previsão da biodisponibilidade oral dos *bis*-tiobarbituratos, tendo em conta a regra de Lipinski.⁹ Observando os resultados obtidos (tabela 1.5) espera-se que o *bis*-tiobarbiturato **3a** apresente maior biodisponibilidade em relação aos restantes compostos. Ademais, para os *bis*-tiobarbituratos **3b-c** e **3f-l** verifica-se um peso molecular superior ao definido na Regra de *Lipinski*, contudo espera-se igualmente uma boa biodisponibilidade oral, uma vez que esta regra permite no máximo uma violação.⁹

Tabela 1.5: Propriedades moleculares previstas para os *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l**.^a

<i>Bis</i> -tiobarbiturato	PM (g/mol)	Log P	Aceitadores n-OH	Doadores n-OHNH	Violações à regra de Lipinski ^b
3a	488,62	3,47	4	2	0
3b	502,65	3,29	4	2	1
3c	513,63	3,29	5	2	1
3f	533,62	2,79	6	2	1
3g	545,67	3,09	5	3	1
3h	567,52	4,09	4	2	1
3i	533,62	2,77	6	2	1
3j	567,52	4,07	4	2	1
3k	549,62	2,42	7	3	1
3l	578,62	2,09	8	2	1

^a PM, peso molecular; Log P, coeficiente de partição n-octanol:água; Aceitadores n-OH, número de aceitadores de pontes de hidrogénio; Doadores n-OHNH, número de doadores de pontes de hidrogénio.

^b Regra de Lipinski: PM < 500 Da; Log P < 5; aceitadores n-OH <10; doadores n-OHNH < 5. É permitida no máximo uma violação à regra.⁹

Com o objetivo de prever o perfil ADMET dos *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l**, recorreu-se à base de dados pkCSM.⁸ Deste modo, os resultados obtidos demonstram que todos os *bis*-tiobarbituratos em estudo deverão ter uma promissora absorção intestinal, com valores entre 70,32 e 78,86%. Ainda no âmbito da absorção, os *bis*-tiobarbituratos **3a-c**, **3h** e **3j** são aqueles que potencialmente não serão substratos da glicoproteína P. No entanto, todos os *bis*-tiobarbituratos testados parecem ter potencial para inibir a mesma glicoproteína, podendo, conseqüentemente, afetar o perfil de absorção de outras moléculas que sejam substratos deste transportador.

Uma vez que os barbituratos são conhecidos pelos seus efeitos no SNC⁴⁸ é importante conhecer o perfil de distribuição destes novos derivados. Segundo a base de dados pkCSM nenhum dos compostos em estudo apresentam potencial para atingir o SNC.

Relativamente à previsão do metabolismo de novas moléculas por parte do organismo, é necessário considerar o papel relevante desempenhado pelo citocromo P450, uma vez que é responsável pela metabolização da maior parte dos fármacos.⁴⁹ Assim sendo, torna-se um ponto essencial a estudar no perfil ADMET de novas moléculas, de forma a diminuir a potencialidade de interações medicamentosas. De acordo com os resultados obtidos, todos os *bis*-tiobarbituratos têm potencial para inibir a CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 e serem substratos da CYP3A4. Não obstante, aparentemente, não demonstram potencial para serem substratos ou inibidores da CYP2D6, assim como inibidores da CYP1A2.

No âmbito da excreção, a via renal é uma das principais formas de eliminação de fármacos no organismo, podendo, de igual forma ser uma fonte de interações.⁵⁰ Assim sendo, percebeu-se que nenhum dos compostos em estudo tem potencial para ser substrato do transportador renal de catiões orgânicos (OCT2).

Durante o processo de descoberta de novos fármacos, os estudos que permitem perceber o potencial que o candidato apresenta para desencadear toxicidade no organismo são determinantes. Neste ponto, o teste de AMES permite estabelecer a capacidade mutagénica das moléculas.⁸ Tendo em conta os resultados *in silico* obtidos, os *bis*-tiobarbituratos **3c**, **3f**, **3i**, **3k** e **3l** podem ter potencial mutagénico, enquanto que os *bis*-tiobarbituratos **3a-b**, **2g-h** e **3j** não apresentam esse potencial. Ademais, e considerando que o metabolismo dos fármacos é maioritariamente a nível hepático,⁵¹ é necessário ter em atenção que todos os compostos em estudo demonstram potencial para desencadear hepatotoxicidade. Neste ponto, são determinantes futuros estudos que despistem essa potencial toxicidade *in silico*, como é o caso de um ensaio *in vitro* de citotoxicidade numa linha celular hepática.

Em suma, os *bis*-tiobarbituratos **3a-b**, **3h** e **3j** são os que apresentam um perfil de ADMET *in silico* mais promissor, diferenciando-se dos demais por não se apresentarem como potenciais substratos da glicoproteína P nem como genotóxicos.

Tabela 1.6: Propriedades farmacocinéticas e de toxicidade previstas para os *bis*-tiobarbituratos 3a-c e 3f-l.^a

Propriedade	Modelo	3a	3b	3c	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l
Absorção	%ABSi (humana) ^b	77,94	78,23	75,42	74,79	70,32	78,68	75,31	78,86	78,37	72,25
	Substrato da P-gp	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
	Inibidor da P-gp	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Distribuição	logBB ^b	-1,13	-1,14	-1,33	-1,37	-1,54	-1,32	-1,31	-1,33	-1,67	-1,77
	logPS ^b	-2,51	-2,44	-2,97	-2,65	-3,05	-2,37	-2,63	-2,37	-2,83	-2,80
Metabolismo	Substrato da CYP2D6	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
	Substrato da CP3A4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	Inibidor da CYP2D6 e CYP1A2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
	Inibidor da CYP3A4, CYP2C19 e CYP2C9	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Excreção	Substrato da OCT2 renal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Toxicidade	Teste AMES	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim
	Hepatotoxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

^a %ABSi, percentagem de absorção intestinal nos humanos; P-gp, glicoproteína P; logBB, logaritmo da permeabilidade através da barreira hematoencefálica; logPS, produto da área superfície da permeabilidade da barreira hematoencefálica; OCT2 renal, transportador renal de catiões orgânicos.

^b %ABSi < 30% considera-se fracamente absorvido; logBB > 0,3 considera-se que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica; logBB < -1 são fracamente distribuídos; logPS > -2 considera-se que penetram no SNC; logPS < -3 considera-se incapaz de penetrar no SNC.

1.4. Conclusões e perspectivas futuras

Este trabalho de investigação tornou possível a síntese de dez derivados do ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico com rendimentos superiores a 64%, dos quais três não se encontram descritos na literatura. Estruturalmente, os derivados obtidos variam entre si nos substituintes localizados no anel aromático anexo aos núcleos tiobarbituratos. É de salientar ainda o facto das reações com os benzaldeídos substituídos na posição *para* com os grupos eletrodoadores metoxilo e dimetilamino não terem permitido a obtenção dos derivados *bis*-tiobarbituratos, obtendo-se os correspondentes arilidenos intermediários.

Na avaliação da atividade biológica como inibidores da enzima XO, verificou-se que todos os *bis*-tiobarbituratos em estudo demonstram capacidade de inibir a referida enzima a uma concentração de 30 μM . Adicionalmente, verificou-se que alguns dos *bis*-tiobarbituratos apresentam percentagens de inibição bastante promissoras e até mesmo superiores ao fármaco utilizado como referência, o alopurinol. Tendo em conta a integração dos resultados de inibição enzimática com a regra de Lipinski e os resultados *in silico* de predição das propriedades ADMET, considera-se os *bis*-tiobarbituratos contendo o átomo de bromo na sua estrutura, tanto em posição *para* (**3h**) como em posição *orto* (**3j**), como sendo os mais promissores.

Futuramente, será importante a realização de ensaios que permitam um estudo de concentração-resposta dos compostos mais promissores. De igual modo, deve-se explorar qual o mecanismo de ação enzimático, bem como fazer uma avaliação da citotoxicidade *in vitro*. Adicionalmente, seria importante sintetizar uma mais vasta gama de derivados de *bis*-tiobarbituricos com variação estrutural noutras zonas das moléculas, bem como avaliar a atividade desses mesmos derivados, de modo a estabelecer uma relação estrutura-atividade mais completa.

1.5. Procedimento experimental

Todos os reagentes e solventes utilizados encontravam-se analiticamente puros e foram utilizados nas condições em que foram adquiridos. O 4-bromobenzaldeído, o N-(4-formilfenil)acetamida, o 2-nitrobenzaldeído e o 4-nitrobenzaldeído foram adquiridos à Sigma-Aldrich, o benzaldeído à Merck, o 2,4-dinitrobenzaldeído à Alfa-Aesar e o 2-bromobenzaldeído, 4-formilbenzonnitrilo, o 5-hidroxi-2-nitrobenzaldeído, o 4-metoxibenzaldeído e o 4-metilbenzaldeído à Acros. Relativamente ao éter de petróleo 40-60°C, este foi adquirido à Chemlab e o etanol absoluto à Carlos Erba.

Todas as reações foram seguidas por cromatografia de camada fina utilizando placas de alumínio de 0,2 mm revestidas com sílica-gel (Macherey-Nagel 60 G/UV254). Após eluição, as placas foram visualizadas por luz UV ao comprimento de onda de 254 e/ou 365 nm.

Os pontos de fusão (pf) foram determinados em tubos capilares abertos, num aparelho de pontos de fusão Büchi B-540 e não foram corrigidos.

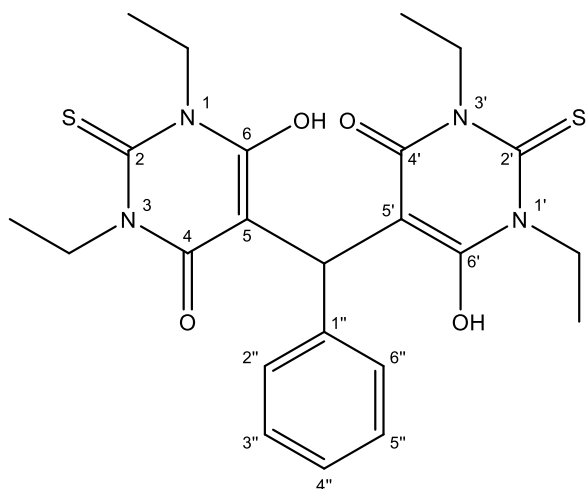
Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram efetuados num espectrómetro Brüker Avance III 400 MHz (400,13 e 100,62 MHz, respetivamente), sendo processados no *software* MestReNova 12.0.3 lite. Foi utilizado como solvente o CDCl_3 , sendo ainda utilizado como padrão interno o CDCl_3 , $\delta = 7,26$ ppm e 77,16 ppm em RMN de ^1H e ^{13}C , respetivamente. Na descrição dos compostos, os dados obtidos são indicados pela seguinte ordem: para RMN de ^1H - solvente; desvio químico (δ , em ppm); multiplicidade do sinal (s, d, dd, dt, t, td, tt, q ou m); constante de acoplamento (J , em Hertz); intensidade relativa (nH, como número de protões), atribuição do protão na molécula; para RMN de ^{13}C - solvente; desvio químico (δ , em ppm); atribuição do carbono na molécula.

Para cada composto sintetizado é apresentada a estrutura a duas dimensões (2D) e a respetiva especificação de entrada da linha de entrada molecular simplificada (SMILES - do inglês Simplified Molecular Input Line Entry Specification), importante para as predições *in silico*. Para isto foi utilizado o *software* Chembridraw 13.0 da ChemBridgeSoft®.

1.5.1. Síntese

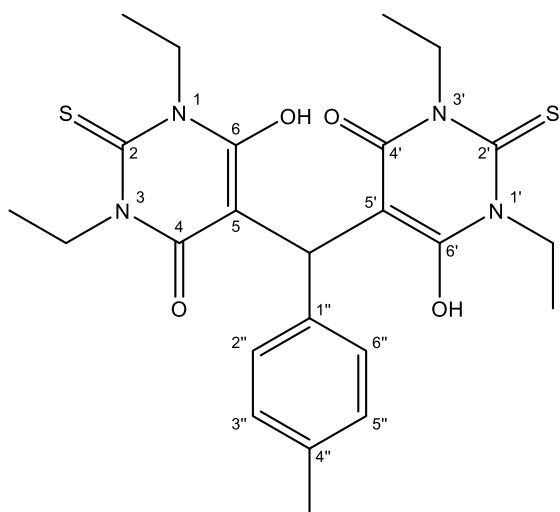
A mistura do ácido *N,N*-dietiltiobarbitúrico (**1**) (2,5 mmol, 500,7 mg) e do benzaldeído **2a-l** correspondente (1,0 mmol) em etanol (2,0 ml) foi agitada à t.a. durante 2h. O sólido obtido foi filtrado, lavado com etanol frio e éter de petróleo 40-60°C, seco e recristalizado de etanol. O sólido obtido foi filtrado e seco, obtendo-se os seguintes *bis*-tiobarbituricos **3a-c** e **3f-l** ou os arilidenos **4a-b**:

5,5'-(Fenilmetileno)bis(1,3-dietil-6-hidroxi-2-tioxo-2,3-dihidropirimidina-4(1*H*)-ona) (**3a**)



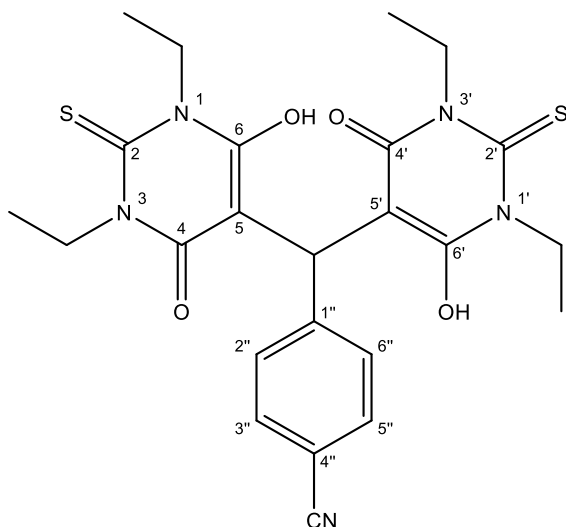
A partir do benzaldeído (**2a**) (1,0 mmol, 106,1 mg, 101,6 μ L); sólido amarelo (434,9 mg, 89%); pf 177-179°C (lit. 174-176°C⁴⁴); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, 3''- e 5''-ArCH), 7,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, 4''-ArCH), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, 2''- e 6''-ArCH), 5,68 (s, 1H, 5,5'-CCH), 4,76 - 4,50 (m, 8H, NCH₂CH₃), 1,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174,7 (2 e 2'-CS), 163,8 (CO), 162,4 (CO), 135,6 (ArC), 128,6 (ArCH), 126,9 (ArCH), 126,4 (ArCH), 97,6 (5,5'-C), 45,3 (NCH₂CH₃), 44,7 (NCH₂CH₃), 35,0 (5,5'-CCH), 12,2 (NCH₂CH₃), 12,1 (NCH₂CH₃); SMILES OC(N(CC)C(N(CC)C1=O)=S)=C1C(C2=C(O)N(CC)C(N(CC)C2=O)=S)C3=CC=CC=C3.

5,5'-(*p*-Tolimetileno)bis(1,3-dietil-6-hidroxi-2-tioxo-2,3-dihidropirimidina-4(1*H*)-ona) (**3b**)



A partir do 4-metilbenzaldeído (**2b**) (1,0 mmol, 120,2 mg, 118,0 μ L); sólido amarelo (397,1 mg, 79%); pf 163-164°C (lit. 185°C⁴⁵ - sob a forma de sal de dietilamina); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArCH), 7,00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArCH), 5,63 (s, 1H, 5,5'-CCH), 4,91 - 4,47 (m, 8H, NCH₂CH₃), 2,34 (s, 3H, 4''-ArCCH₃), 1,38 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, NCH₂CH₃), 1,29 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, NCH₂CH₃); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174,7 (2 e 2'-CS), 163,8 (CO), 162,3 (CO), 136,5 (ArC), 132,4 (ArC), 129,3 (ArCH), 126,3 (ArCH), 97,7 (5,5'-C), 45,2 (NCH₂CH₃), 44,7 (NCH₂CH₃), 34,7 (5,5'-CCH), 21,1 (4''-ArCCH₃), 12,2 (NCH₂CH₃), 12,1 (NCH₂CH₃); SMILES OC(N(CC)C(N(CC)C1=O)=S)=C1C(C2=C(O)N(CC)C(N(CC)C2=O)=S)C3=CC=C(C)C=C3.

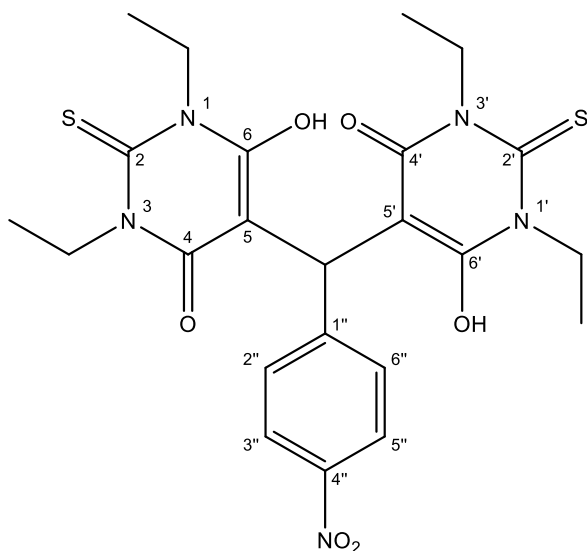
4-(Bis(1,3-dietil-6-hidroxi-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)metil)benzonitrilo
(3c)



A partir do 4-formilbenzonitrilo (2c) (1,0 mmol, 131,1 mg); sólido branco (400,6 mg, 78%); pf 199-200°C (lit. 195-196°C⁴⁴); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArCH), 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArCH), 5,66 (s, 1H, 5,5'-CCH), 4,90 - 4,42 (m, 8H, NCH₂CH₃), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174,7 (2 e 2'-CS), 163,9 (CO), 162,4 (CO), 141,8 (ArC), 132,4 (ArCH), 127,4 (ArCH), 118,7 (4''-ArCCN), 110,9 (ArC), 96,7 (5,5'-C), 45,4

(NCH₂CH₃), 44,8 (NCH₂CH₃), 35,4 (5,5'-CCH), 12,1 (NCH₂CH₃), 12,1 (NCH₂CH₃); SMILES OC(N(CC)C(N(CC)C1=O)=S)=C1C(C2=C(O)N(CC)C(N(CC)C2=O)=S)C3=CC=C(C#N)C=C3.

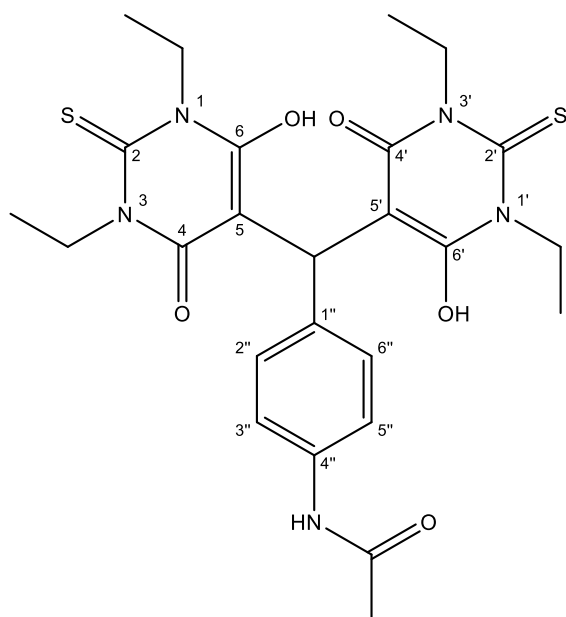
5,5'-((4-Nitrofenil)metileno)bis(1,3-dietil-6-hidroxi-2-tioxo-2,3-dihidropirimidina-4(1H)-ona)
(3f)



A partir do 4-nitrobenzaldeído (2f) (1,0 mmol, 151,1 mg); sólido amarelo (416,2 mg, 78%); pf 202-204°C (lit. 198-199°C⁴⁴); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, ArCH), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, ArCH), 5,69 (s, 1H, 5,5'-CCH), 4,77 - 4,38 (m, 8H, NCH₂CH₃), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174,7 (2 e 2'-CS), 163,9 (CO), 162,4 (CO), 146,9 (ArC), 143,9 (ArC),

127,6 (ArCH), 123,8 (ArCH), 96,8 (5,5'-C), 45,4 (NCH₂CH₃), 44,8 (NCH₂CH₃), 35,4 (5,5'-CCH), 12,1 (NCH₂CH₃), 12,1 (NCH₂CH₃); SMILES OC(N(CC)C(N(CC)C1=O)=S)=C1C(C2=C(O)N(CC)C(N(CC)C2=O)=S)C3=CC=C([N+][O-])C=C3.

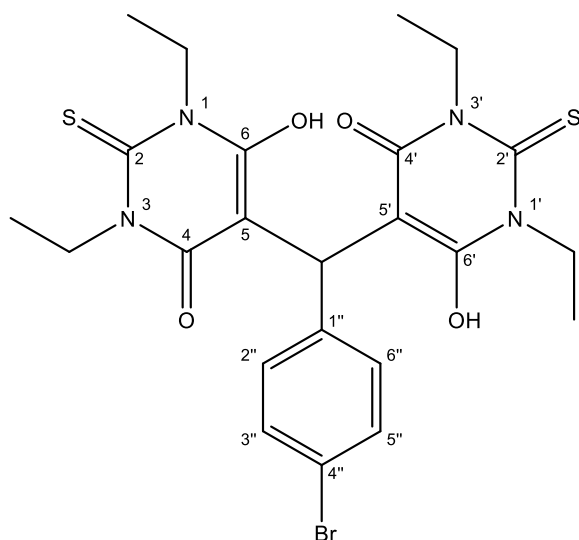
N-(4-(bis(1,3-dietil-6-hidroxi-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)metil)fenil)acetamida (**3g**)



(NCH_2CH_3), 34,5 (5,5'- CCH), 24,4 (4''- ArCNHCOCH_3), 12,0 (NCH_2CH_3), 11,9 (NHCH_2CH_3); SMILES OC(N(CC)C(N(CC)C1=O)=S)=C1C(C2=C(O)N(CC)C(N(CC)C2=O)=S)C3=CC=C(NC(C)=O)C=C3.

A partir da *N*-(4-formilfenil)acetamida (**2g**) (1,0 mmol, 167,2 mg); sólido amarelo (485,6 mg, 89%); pf 178-179°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, ArCH), 7,17 (s, 1H, 4''- ArCNHCOCH_3), 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, ArCH), 5,62 (s, 1H, 5,5'- CCH), 4,74 - 4,52 (m, 8H, NCH_2CH_3), 2,17 (s, 3H, 4''- ArCNHCOCH_3), 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H, NCH_2CH_3), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H, NCH_2CH_3); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174,5 (2 e 2'- CS), 168,8 (4''- ArCNHCOCH_3), 163,6 (CO), 162,1 (CO), 137,3 (ArC), 130,6 (ArC), 126,7 (ArCH), 119,6 (ArCH), 97,4 (5,5'- C), 45,1 (NCH_2CH_3), 44,5

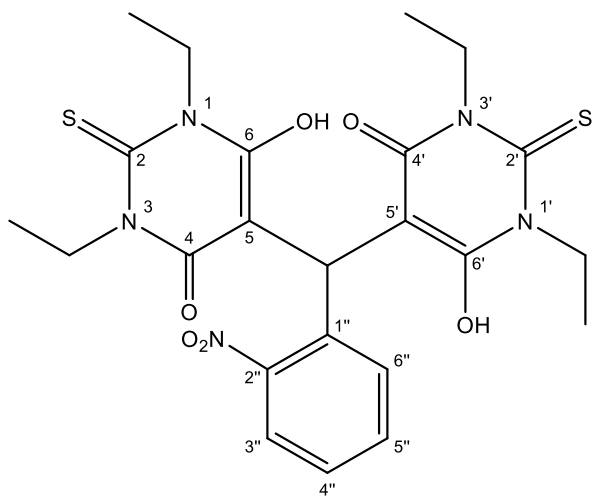
5,5'-((4-Bromofenil)metileno)bis(1,3-dietil-6-hidroxi-2-tioxo-2,3-dihidropirimidina-4(1*H*)-ona) (**3h**)



(ArCH), 120,8 (ArC), 97,2 (5,5'- C), 45,3 (NCH_2CH_3), 44,7 (NCH_2CH_3), 34,8 (5,5'- CH), 12,2 (NCH_2CH_3), 12,1 (NCH_2CH_3); SMILES OC(N(CC)C(N(CC)C1=O)=S)=C1C(C2=C(O)N(CC)C(N(CC)C2=O)=S)C3=CC=C(Br)C=C3.

A partir do 4-bromobenzaldeído (**2h**) (1,0 mmol, 185,0 mg); sólido branco (363,2 mg, 64%); pf 169-170°C (lit. 200°C⁴⁵ - sob a forma de sal de dietilamina); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,43 (dt, $J = 8,6, 2,6, 1,9$ Hz, 2H, ArCH), 7,01 (dt, $J = 8,6, 2,7, 1,8$ Hz, 2H, ArCH), 5,59 (s, 1H, 5,5'- CCH), 4,81 - 4,45 (m, 8H, NCH_2CH_3), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H, NCH_2CH_3), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H, NCH_2CH_3); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174,7 (2 e 2'- CS), 163,9 (CO), 162,3 (CO), 134,9 (ArC), 131,7 (ArCH), 128,3

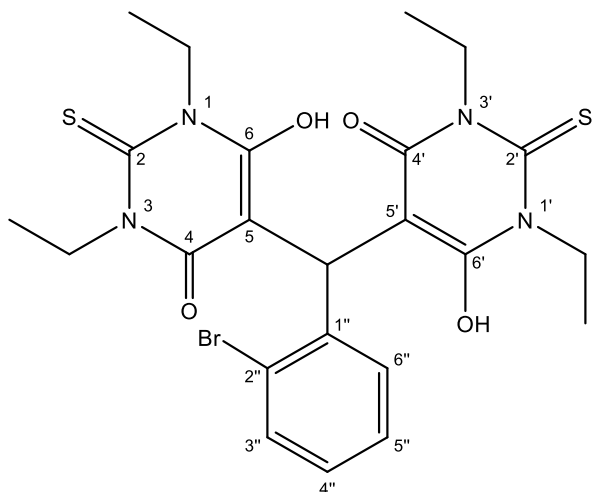
5,5'-((2-Nitrofenil)metileno)bis(1,3-dietil-6-hidroxi-2-tioxi-2,3-dihidropirimidina-4(1H)-ona)
(3i)



A partir do 2-nitrobenzaldeído (2i) (1,0 mmol, 151,1 mg); sólido cor salmão (474,9 mg, 89%); pf 172-173°C (lit. 176-177²⁸); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H, ArCH), 7,52 (td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H, ArCH), 7,42 (tt, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H, ArCH), 7,28 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H, ArCH), 6,11 (s, 1H, 5,5'-CCH), 4,63 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H, NCH₂CH₃), 4,59 - 4,47 (m, 4H, NCH₂CH₃), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃);

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174,6 (2 e 2'-CS), 163,8 (CO), 162,2 (CO), 150,2 (ArC), 131,4 (ArCH), 129,6 (ArCH), 129,4 (ArC), 128,2 (ArCH), 124,2 (ArCH), 96,7 (5,5'-C), 45,2 (NCH₂CH₃), 44,7 (NCH₂CH₃), 32,8 (5,5'-CH), 12,0 (NCH₂CH₃), 11,9 (NCH₂CH₃); SMILES OC(N(CC)C(N(CC)C1=O)=S)=C1C(C2=C(O)N(CC)C(N(CC)C2=O)=S)C3=C([N+])([O-])=O)C=CC=C3.

5,5'-((2-Bromofenil)metileno)bis(1,3-dietil-6-hidroxy-2-tioxi-2,3-dihidropirimidina-4(1H)-ona)
(3j)

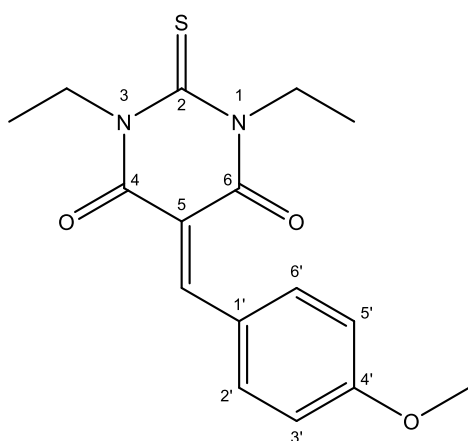


A partir do 2-bromobenzaldeído (2j) (1,0 mmol, 185,0 mg); sólido amarelo (448,3 mg, 79%); pf 165-167°C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,56 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H, ArCH), 7,33 - 7,24 (m, 2H, ArCH), 7,18 - 7,03 (m, 1H, ArCH), 5,61 (s, 1H, 5,5'-CCH), 4,65 (q, *J* = 6,9 Hz, 4H, NCH₂CH₃), 4,58 (m, 4H, NCH₂CH₃), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, NCH₂CH₃); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174,5 (2 e 2'-CS), 163,6

(CO), 162,2 (CO), 135,2 (ArC), 134,5 (ArCH), 129,7 (ArCH), 128,8 (ArCH), 127,2 (ArCH), 123,1 (ArC), 98,1 (5,5'-C), 45,2 (NCH₂CH₃), 44,7 (NCH₂CH₃), 36,5 (5,5'-CH), 12,2 (NCH₂CH₃), 12,1 (NCH₂CH₃);

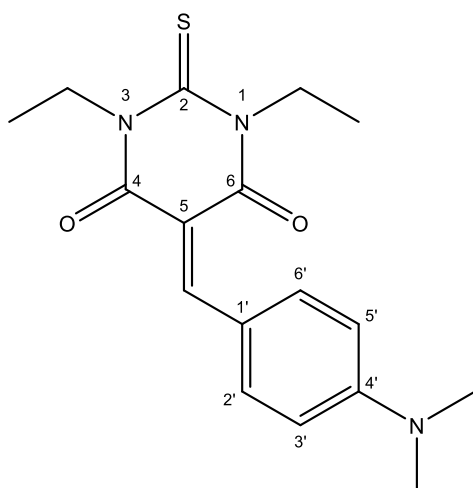
SMILES OC(N(CC)C(N(CC)C1=O)=S)=C1C(C2=C(O)N(CC)C(N(CC)C2=O)=S)C3=C(Br)C=CC=C3.

1,3-Dietil-5-(4-metoxibenzilideno)-2-tioxodihidropirimidina-4,6(1H,5H)-diona (4a)



A partir do 4-metoxibenzaldeído (2d) (1,0 mmol, 136,2 mg); sólido amarelo (283,4 mg, 89%); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,51 (s, 1H, 5-CCH), 8,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArCH), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArCH), 4,57 (qd, $J = 7,0, 1,6$ Hz, 4H, NCH_2CH_3), 3,92 (s, 3H, 4'-ArCOCH₃) 1,32 (td, $J = 7,0, 1,0$ Hz, 6H, NCH_2CH_3).

5-(4-(Dimetilamino)benzilideno)-1,3-dietil-2-tioxodihidropirimidina-4,6(1H,5H)-diona (4b)



A partir do 4-(dimetilamino)benzaldeído (2e) (1,0 mmol, 149,2 mg); sólido rosa (215,4 mg, 65%); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,35 (s, 1H, 5'-CCH), 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArCH), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArCH), 4,49 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, NCH_2CH_3), 3,09 (s, 6H, 4'-ArCN(CH₃)₂), 1,22 (td, $J = 7,0, 1,3$ Hz, 6H, NCH_2CH_3).

1.5.2. Determinação *in vitro* da atividade inibitória da XO

1.5.2.1. Preparação das soluções

Todos os compostos em estudo foram dissolvidos em DMSO na concentração de 10 mM. Adicionalmente, preparou-se uma solução de 10 mM de xantina numa solução de NaOH 25 mM. Todas as soluções utilizadas para o estudo foram mantidas à temperatura de 4°C antes da sua utilização. O tampão dihidrogenofosfato a 50 mM (pH 7,4) foi utilizado para a diluição das soluções-mãe anteriormente preparadas. Durante o ensaio, cada poço apresentava uma concentração final de 30 μM .

1.5.2.2. Procedimento experimental

A atividade inibitória da XO foi avaliada através da quantificação espectrofotométrica da formação do ácido úrico, pelo método descrito por Figueiredo, *et al.*¹⁸ Assim, para cada ensaio e em cada poço de uma microplaca de Elisa (96-poços), procedeu-se à adição de 50 µL da solução de teste e 50 µL da solução de XO a 0,1 U/mL. A microplaca foi em seguida incubada à temperatura de 37°C durante 5 minutos. Após o início da reação com a adição de 150 µL de uma solução de xantina (420 µM), a microplaca foi novamente colocada em incubação por um período de 10 minutos, sendo a absorvância registada a um comprimento de onda de 295 nm a cada minuto. Antes de cada leitura foi efetuada uma agitação lenta, linear e automática durante 20 segundos.

De modo a obter apenas a absorvância associada ao ácido úrico, utilizou-se como branco uma solução constituída por 50 µL da solução de teste, 50 µL da solução de xantina e 200 µL de tampão. Adicionalmente, como controlo negativo, utilizou-se o tampão dihidrogenofosfato e como controlo positivo o alopurinol. Para cada composto, calculou-se a percentagem de inibição utilizando a fórmula a seguir apresentada.

$$\% \text{ de inibição} = [1 - (\text{Abs}_{\text{amostra}} - \text{Abs}_{\text{branco}}) / \text{Abs}_{\text{controlo negativo}}] \times 100$$

1.5.2.3. Análise estatística

Os resultados obtidos foram analisados pelo *software excel* e encontram-se expressos como valores médios ± erro padrão da média (SEM) e são representativos da única experiência realizada (n=3). A significância estatística (p < 0,05) determinou-se através da aplicação do teste *t-Student*.

1.5.3. Estudos computacionais

Um estudo computacional *in silico* foi realizado para a previsão do perfil farmacocinético dos *bis*-tiobarbituratos **3a-c** e **3f-l**. Neste âmbito, procedeu-se à previsão da biodisponibilidade oral mediante a utilização do software SwissADME.⁴⁷ Adicionalmente, os parâmetros relevantes para a previsão do perfil ADMET foram calculados recorrendo ao software pkCSM.⁸

1.6. Referências

1. Trosset JY, Carbonell P. Synthetic biology for pharmaceutical drug discovery. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:6285-302.
2. Li FS, Weng JK. Demystifying traditional herbal medicine with modern approaches. *Nat Plants* 2017;3:1-7.
3. de Souza JM, Galaverna R, de Souza AAN, Brocksom TJ, Pastre JC, de Souza ROMA, et al. Impact of continuous flow chemistry in the synthesis of natural products and active pharmaceutical ingredients. *An Acad Bras Cienc* 2018;90:1131-74.
4. Robert A, Benoit-Vical F, Liu Y, Meunier B. *Small Molecules: The Past or the Future in Drug Innovation?* vol. 19. 2019.
5. Kauffman GB, Chooljian SH. Friedrich Wöhler (1800 - 1882), on the Bicentennial of His Birth. *Chem Educ* 2001;6:121-33.
6. A Patil S. Role of Medicinal Chemist in the Modern Drug Discovery and Development. *Org Chem Curr Res* 2012;1:1-2.
7. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:935-49.
8. Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem* 2015;58:4066-72.
9. Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. BDDCS, the Rule of 5 and Drugability. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;101:89-98.
10. Davies IW, Welch CJ. Looking forward in pharmaceutical process chemistry. *Sci AAAS* 2009;325:701-4.
11. Lombardino JG, Lowe JA. The role of the medicinal chemist in drug discovery - Then and now. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:853-62.
12. Francisco López-Muñoz, Ucha-Udabe R, Cecilio Alamo. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1:329-43.
13. Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia* 2012;53:12-25.
14. DUNDEE JW, McILROY PDA. The history of the barbiturates. *Anaesthesia* 1982;37:726-34.
15. Khan KM, Khan M, Karim A, Taha M, Ambreen N, Gojayev A, et al. Xanthine oxidase inhibition by 5-arylethene N,N'-dimethylbarbituric acid derivatives. *J Chem Soc Pakistan* 2013;35:495-8.
16. Trubuhovich R V. Pioneering early Intensive Care Medicine by the “Scandinavian

Method” of treatment for severe acute barbiturate poisoning. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:29-39.

17. Rauf A, Shahzad S, Bajda M, Yar M, Ahmed F, Hussain N, et al. Design and synthesis of new barbituric- and thiobarbituric acid derivatives as potent urease inhibitors: Structure activity relationship and molecular modeling studies. *Bioorganic Med Chem* 2015;23:6049-58.

18. Figueiredo J, Serrano JL, Cavalheiro E, Keurulainen L, Yli-Kauhaluoma J, Moreira VM, et al. Trisubstituted barbiturates and thiobarbiturates: Synthesis and biological evaluation as xanthine oxidase inhibitors, antioxidants, antibacterial and anti-proliferative agents. *Eur J Med Chem* 2018;143:829-42.

19. Pianovich NA, Dean M, Lassak A, Reiss K, Branko S, Orleans N, et al. Anticancer potential of aminomethylidene-diazinanes I. Synthesis of arylaminomethylidene of diazinetriones and its cytotoxic effects tested in glioblastoma cells. *Bioorganic Med Chem* 2017;25:5068-76.

20. Barakat A, Al-Majid AM, Soliman SM, Lotfy G, Ghabbour HA, Fun HK, et al. New diethyl ammonium salt of thiobarbituric acid derivative: Synthesis, molecular structure investigations and docking studies. *Molecules* 2015;20:20642-58.

21. Xu C, Wyman AR, Alaamery MA, Argueta SA, Ivey FD, Meyers JA, et al. Anti-inflammatory effects of novel barbituric acid derivatives in T lymphocytes. *Int Immunopharmacol* 2016;38:223-32.

22. Sokmen BB, Ugras S, Sarikaya HY, Ugras HI, Yanardag R. Antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some arylidene barbiturates. *Appl Biochem Biotechnol* 2013;171:2030-9.

23. Khan KM, Ali M, Ajaz A, Perveen S, Choudhary MI, Atta-ur-Rahman. Synthesis of 5-Arylidene Barbiturates: A Novel Class of DPPH Radical Scavengers. *Lett Drug Des Discov* 2008;5:286-91.

24. Rahim F, Ali M, Ullah S, Rashid U, Ullah H, Taha M, et al. Development of bis-thiobarbiturates as successful urease inhibitors and their molecular modeling studies. *Chinese Chem Lett* 2016;27:693-7.

25. Qureshi AM, Mumtaz S, Rauf A, Ashraf M, Nasar R, Chohan ZH. New barbiturates and thiobarbiturates as potential enzyme inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2015;30:119-25.

26. Coggins GE, Maddukuri L, Penthala NR, Hartman JH, Eddy S, Ketkar A, et al. N-aryl indole thiobarbituric acids as inhibitors of DNA repair and replication stress response polymerases. *ACS Chem Biol* 2013;8:1722-9.

27. Ramiseti SR, Pandey MK, Lee SY, Karelia D, Narayan S, Amin S, et al. Design and synthesis of novel thiobarbituric acid derivatives targeting both wild-type and BRAF-mutated melanoma cells 2019;143:1919-30.

28. Reis M. Uma nova via sintética para N -óxidos de quinolina Caracterização estrutural e

avaliação biológica. Dissertação de Mestrado em Química Medicinal, Universidade da Beira Interior, Covilhã 2018.

29. Barakat A, Ali M, Mohammed Al-Majid A, Yousuf S, Iqbal Choudhary M, Khalil R, et al. Synthesis of thiobarbituric acid derivatives: In vitro α -glucosidase inhibition and molecular docking studies. *Bioorg Chem* 2017;75:99-105.
30. Elshaier YAMM, Barakat A, Al-Qahtany BM, Al-Agamy AMA-MMH. Synthesis of Pyrazole-Thiobarbituric Acid Derivatives : Antimicrobial Activity and. *Molecules* 2016;21:1-17.
31. PACHER P, NIVOROZHKIN A, SZABÓ C. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006;58:87-114.
32. Schmidt HM, Kelley EE, Straub AC. The impact of xanthine oxidase (XO) on hemolytic diseases. *Redox Biol* 2019;21:1-6.
33. Šmelcerović A, Tomović K, Šmelcerović Ž, Petronijević Ž, Kocić G, Tomašič T, et al. Xanthine oxidase inhibitors beyond allopurinol and febuxostat; an overview and selection of potential leads based on in silico calculated physico-chemical properties, predicted pharmacokinetics and toxicity. *Eur J Med Chem* 2017;135:491-516.
34. Takimoto E, Kass DA. Role of Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Hypertension* 2006;49:241-8.
35. Cos P, Ying L, Calomme M, Hu JP, Cimanga K, Poel B Van, et al. Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J Nat Prod* 1998;61:71-6.
36. Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE. The Effectiveness of the Xanthine Oxidase Inhibitor Allopurinol in the Treatment of Gout. *Ann Intern Med* 1965;62:639-47.
37. Mitomo S, Hirota M, Fujita T. New xanthine oxidase inhibitors from the fruiting bodies of *Tyromyces fissilis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2019:1-11.
38. Quy T, Xuan T. Xanthine Oxidase Inhibitory Potential, Antioxidant and Antibacterial Activities of *Cordyceps militaris* (L.) Link Fruiting Body. *Medicines* 2019;6:1-13.
39. Stamp LK, Chapman PT. Gout. *Lancet* 2016;6736:1-14.
40. Miguel A. Martillo, Lama Nazzal DBC. The Crystallization of Monosodium Urate. *Curr Rheumatol Reports* 2014;16:1-13.
41. Cronstein BN, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8:1-7.
42. Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem atual da gota. *Acta Med Port* 2011;24:791-8.
43. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout : current therapeutic options , latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016;8:145-59.

44. Adamson J, Coe BJ, Grassam HL, Jeffery JC, Coles SJ, Hursthouse MB. Reactions of 1, 3-diethyl-2-thiobarbituric acid with aldehydes: Formation of arylbis(1, 3-diethyl-2-thiobarbitur-5-yl)methanes and crystallographic evidence for ground state polarisation in 1, 3-diethyl-5-[4-(dimethylamino)benzylidene]-2-thiobarbituric. *J Chem Soc - Perkin Trans 1* 1999;2483-8.
45. Barakat A, Ali M, Majid M Al, Yousuf S, Choudhary MI. Diethylammonium Salts Of Phenyl-Substituted Thiobarbituric Acid As Anti-Diabetic Agents. US957820B1, 2016.
46. Sharma A, Noki S, Zamisa SJ, Hazzah HA, Almarhoon ZM, El-Faham A, et al. Exploiting the Thiobarbituric Acid Scaffold for Antibacterial Activity. *ChemMedChem* 2018;13:1923-30.
47. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME : a free web tool to evaluate pharmacokinetics , drug- likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Nature* 2017;7:1-13.
48. Mohammadi G, Aleali F, Lashgari N. Recent applications of barbituric acid in multicomponent reactions. *R Soc Chemistry* 2016;6:895-892.
49. Ladda MA, Goralski KB. The Effects of CKD on Cytochrome P450 - Mediated Drug Metabolism. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:67-75.
50. Yin J, Wang J, Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug - drug interactions. *Acta Pharm Sin B* 2016;6:363-73.
51. Jones JG. Hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2016;59:1098-103.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

2.1. Introdução

O farmacêutico, enquanto especialista na área do medicamento, exerce as suas funções de forma discreta e com grande profissionalismo. É, deste modo, o profissional de saúde com o conhecimento mais amplo na área do medicamento, cabendo-lhe todas as tarefas com ele relacionadas, bem como de qualquer outra atividade de promoção e educação para a saúde dirigidas à comunidade. Todas as suas ações devem permitir o acesso a tratamentos com qualidade, eficácia e segurança em detrimento dos seus interesses pessoais e/ou comerciais.¹ No âmbito da farmácia de oficina, o farmacêutico é responsável por trabalhar em colaboração com os restantes profissionais de saúde, prestando a correta informação relativa à utilização dos medicamentos, dispensando o medicamento segundo a prescrição médica ou exercendo uma escolha tendo por base os seus conhecimentos e garantindo a maior qualidade dos serviços por si prestados.¹ Assim, a sua presença, em farmácia comunitária, é essencial como fonte de informação sobre a farmacoterapia e pela sua capacidade em responder a dúvidas, aconselhar e prestar cuidados de saúde. O principal objetivo da farmácia comunitária passa pela cedência de medicamentos em condições que permitam minimizar os seus riscos e potenciar os efeitos terapêuticos. Sendo um dos principais meios à disposição dos utentes, deve ser um local que permita assegurar a continuidade da prestação de cuidados de saúde. Ademais, a farmácia comunitária é responsável por prestar uma variedade de serviços essenciais para a melhoria e manutenção da qualidade de vida da população. Uma vez que se trata “da face mais visível da profissão” é-lhe atribuído um caráter de proximidade e confiança.²

O presente relatório foi elaborado com o intuito de elucidar os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio curricular no âmbito de Farmácia Comunitária. O estágio foi realizado na Farmácia Moderna em Macedo de Cavaleiros no período de 21 de janeiro a 31 de maio de 2019. Com a sua realização foi-me possível perceber todas as atividades integrantes de uma farmácia, bem como aprofundar os meus conhecimentos na área do aconselhamento e gestão do medicamento. A primeira fase deste estágio centrou-se nas atividades desenvolvidas em *back-office* desde a receção e envio de encomendas, armazenamento e gestão de *stocks*, devoluções, controlo de prazos de validade e conferência de receituário. A segunda fase passou pela aquisição de conhecimentos no âmbito do aconselhamento, participação na monitorização de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e atendimento supervisionado pela farmacêutica diretora técnica ou sua substituta.

2.2. Enquadramento histórico da Farmácia Moderna

A Farmácia Moderna mantém-se com esta designação desde o início do século XX. Foi, em 1998, adquirida pela empresa Farmoreno - Produtos Farmacêuticos Lda, passando a direção técnica a ser da responsabilidade da Dra. Maria Raquel de Sá Miranda Moreno até aos dias de hoje. No ano de 2014, a Farmácia Moderna sofreu uma intensa remodelação de modo a permitir uma ampliação das suas instalações. Atualmente, apresenta-se com um espaço capaz de satisfazer as necessidades de todos aqueles que utilizam os seus serviços, bem como o de proporcionar a maior comodidade e qualidade à população.³

Ao longo da sua existência, a Farmácia Moderna, foi capaz de fidelizar gerações de utentes devido ao seu contínuo empenho e profissionalismo. Mantém, até aos dias de hoje, um elevado sentido de responsabilidade social e uma contínua preocupação em incorporar novos equipamentos que melhorem a qualidade dos produtos cedidos e dos serviços prestados.³

2.3. Organização da farmácia

2.3.1. Horário

O horário padrão de funcionamento de uma farmácia de oficina deve assegurar a sua abertura durante os períodos de segunda-feira a sexta-feira das 10 às 13 horas e das 15 às 19 horas, garantindo que esta se encontra aberta no mínimo 44 horas semanais.⁴

Nos dias úteis, a Farmácia Moderna abre ao público às 9:00 horas e encerra às 19:00 horas, mantendo-se aberta durante o período de almoço. Aos sábados o período de funcionamento compreende-se entre as 9:00 horas e as 13:00 horas. A Farmácia Moderna desempenha, também, serviço de permanência com rotação de quatro em quatro dias.⁵ Nos restantes dias, o atendimento aos utentes, fora do horário normal de trabalho, é feito por uma das restantes 3 farmácias do concelho.

2.3.2. Recursos humanos

A equipa de profissionais que integram a Farmácia Moderna é vasta e altamente qualificada e são uma componente essencial para o seu bom funcionamento. Em primeiro lugar, dos recursos humanos fazem parte a gerência, constituída pela Dra. Maria José Moreno e pela Dra. Raquel Moreno. A Dra. Raquel Moreno é, cumulativamente, responsável pela direção técnica e pela direção de qualidade. A diretora técnica tem a responsabilidade sobre todas as atividades desenvolvidas na farmácia, por garantir o esclarecimento dos utentes relativamente ao uso dos medicamentos, pela promoção da utilização racional dos medicamentos, por garantir que a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica é feita apenas em casos devidamente justificados, por assegurar o bom estado de conservação dos medicamentos e restantes produtos fornecidos, certificar as condições adequadas de higiene e segurança da farmácia, garantir o suficiente aprovisionamento de medicamentos, zelar pelo permanente asseio e higiene dos profissionais que trabalham na farmácia e garantir o cumprimento das regras deontológicas.⁶

Adicionalmente, da equipa fazem parte mais quatro farmacêuticos, onde se incluem os três farmacêuticos substitutos aos quais estão atribuídas as funções da diretora técnica aquando da sua ausência.⁶ A cada farmacêutico estão delegadas funções específicas que são da sua responsabilidade. Destas funções, incluem-se gestão de encomendas, verificação dos prazos de validade, conferência do receituário, faturação, entre outros. Na equipa incluem-se, também, duas técnicas de farmácia que desempenham todas as funções relacionadas com a receção, armazenamento e dispensa do medicamento e uma auxiliar responsável pela gestão e receção das encomendas diárias, gestão do armazém e serviços de apoio. Durante a semana está, também, presente uma auxiliar de limpeza responsável pela manutenção das condições de higiene do local.

2.3.3. Espaço físico

A farmácia de Oficina deve ser um local de acesso fácil por parte de toda a população, tornando-se essencial a existência de instalações que assim o permitam.

2.3.3.1. Organização do espaço exterior

O acesso à Farmácia Moderna é feito através de escadas, assim sendo está instalado um sistema que permite que pessoas de menor mobilidade tenham acesso ao interior da farmácia. A porta principal, que tem acesso direto para a rua, encontra-se resguardada permitindo que os utentes se consigam proteger das más condições climatéricas quando entram e saem das instalações. Existe, ainda, uma porta de serviço lateral que é utilizada pelos profissionais da farmácia e pelos fornecedores.

Facilmente identificável do exterior, a Farmácia Moderna apresentar-se com um letreiro onde consta o seu nome, uma placa com a identificação da diretora técnica, informação sobre o horário de funcionamento e o símbolo da “cruz verde” iluminado sempre que a farmácia se encontra de serviço. Do mesmo modo, a Farmácia Moderna apresenta um postigo de atendimento para os serviços noturnos e um sistema de comunicação entre o doente e o farmacêutico. Exteriormente, encontra-se, também, a informação relativa às farmácias do município que se encontram em sistema de permanência.

2.3.3.2. Organização do espaço interior

Legalmente, da área total mínima de 95 m², as farmácias devem dispor obrigatoriamente de uma sala de atendimento com, pelo menos, 50 m², um armazém com, no mínimo, 25 m², um laboratório com, pelo menos, 8 m², instalações sanitárias de, no mínimo, 5 m² e um gabinete de atendimento personalizado com, pelo menos, 7 m².⁷

A zona de atendimento da farmácia apresenta um espaço amplo e calmo e encontra-se protegida por um sistema de vídeo vigilância. O atendimento é feito tendo por base um sistema de senhas que os utentes retiram na entrada da farmácia. As senhas contemplam o atendimento geral, o levantamento de reservas pagas e o atendimento prioritário. Nesta zona existem seis locais de atendimento individualizados entre si e devidamente identificados e informatizados. Durante os períodos de espera, os utentes dispõem de uma zona equipada com cadeiras, especialmente uteis para quem tem menor mobilidade. A farmácia apresenta, também, expositores acessíveis ao público com produtos de dermocosmética, produtos veterinários, ortopedia e artigos para crianças. Posterior aos balcões encontram-se expostos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e suplementos alimentares facilmente visíveis pelos utentes.

O atendimento personalizado é feito em um dos dois gabinetes de atendimento que a farmácia possui. Neles existem todos os equipamentos necessários para a monitorização da

glicemia capilar, triglicéridos, colesterol total, ácido úrico e hemoglobina. Os gabinetes, também, são utilizados por outros profissionais de saúde que periodicamente prestam os seus serviços na farmácia, como as consultas de nutrição e podologia.

A zona de armazenamento é constituída por um sistema de gavetas deslizantes onde estão armazenados os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) que se encontram organizados por ordem alfabética e subdivididos entre genéricos e de marca. Existem, ainda, prateleiras e um sistema de armazenamento vertical que permitem guardar os excedentes dos produtos que estão nos expositores. A farmácia dispõe, também, de um frigorífico destinado aos medicamentos que precisam de refrigeração e enzimas para as análises bioquímicas. Os psicotrópicos e estupefacientes ficam guardados nesta área da farmácia, individualizados dos restantes medicamentos e com um sistema de segurança com chave.

A prescrição de medicamentos manipulados é cada vez mais escassa, sendo um dos componentes da área farmacêutica com menor visibilidade na Farmácia Moderna. Contudo, esta dispõe de um laboratório perfeitamente equipado e com todas as condições de higiene e segurança para a preparação de manipulados e armazenamento das respetivas matérias-primas. Adicionalmente, o laboratório é, também, utilizado para a reconstituição de algumas preparações, como é o caso de suspensões orais.

O escritório localiza-se no piso superior e está reservado ao trabalho administrativo. Anexo a este espaço, encontra-se, também, o arquivo com toda a documentação legalmente exigida. A farmácia está, igualmente, equipada com uma zona de refeições acessível a todos os profissionais, duas instalações sanitárias e um quarto de apoio aos serviços noturnos.

2.3.4. Equipamentos gerais e específicos

Todos os equipamentos utilizados devem estar adaptados aos produtos e serviços dispensados na farmácia. Cabe à diretora técnica garantir a existência desses equipamentos e assegurar que estes se apresentam calibrados e em bom estado de funcionamento e manutenção.⁸

Na Farmácia Moderna estão disponíveis todos os equipamentos necessários à componente administrativa e de atendimento, nomeadamente, computadores, terminais multibanco, leitores de código de barras, impressoras, telefones e outros materiais de escritório. Estão, também, disponíveis os materiais para a medição dos parâmetros bioquímicos, medidas antropométricas e de pressão arterial como balanças, tensiómetros, luvas, lancetas e sistemas para eliminação de resíduos. Destacar, ainda, a existência de todo o material de laboratório legalmente exigido e sistemas de monitorização da temperatura e humidade.

2.3.5. Sistema informático

O sistema informático utilizado na farmácia é o SIFARMA 2000®. Cada utilizador possui um número associado, protegido por um código de acesso pessoal permitindo que se reconheçam no programa as operações realizadas por cada profissional. O sistema possui um servidor ao qual estão conectados os terminais de atendimento. Periodicamente são introduzidas novas atualizações durante o período de encerramento da farmácia.

O SIFARMA 2000® permite a realização de todos os procedimentos associados ao medicamento desde a sua entrada até à saída das instalações da farmácia. O programa permite efetuar e rececionar encomendas, gerir *stocks*, consultar o histórico de compras e vendas, pesquisar os produtos aprovados pelo INFARMED e as respetivas informações. Também é possível procurar informação relativa aos utentes, realizar o atendimento, fazer devoluções e criar reservas.

Em suma, a existência de um sistema informático facilita o funcionamento geral da farmácia, sendo um dos pilares para a sua atividade.

2.4. Documentação científica

Num mercado em constante evolução, é essencial que o farmacêutico atualize os seus conhecimentos. Assim, a grande mutabilidade dos medicamentos disponíveis para satisfazer as exigências terapêuticas fazem com que o farmacêutico tenha de reforçar os conhecimentos que já possui e mantenha uma constante aprendizagem de modo a promover a confiança dos utentes.

Neste âmbito, existe na farmácia documentação científica disponível para consulta por parte de qualquer um dos profissionais. Desta bibliografia, constam livros de cariz técnico como o Índice Nacional Terapêutico, a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português, bem como livros de farmacologia, aconselhamento não farmacológico e fitoterapia. Toda a bibliografia está acessível para consulta e esclarecimento de dúvidas de qualquer profissional da farmácia.

2.5. Aprovisionamento

2.5.1. Critérios para a seleção dos fornecedores

A seleção de um fornecedor é da maior importância para uma farmácia, pois é através da sua correta execução que se conseguem as melhores condições para a compra dos produtos. A sustentabilidade da farmácia passa, em grande medida, pela capacidade de negociar as condições mais favoráveis. Pode, então, afirmar-se que selecionar o fornecedor é mais do que o ato de adquirir algo, trata-se de um dos componentes da estratégia de gestão utilizada. O fornecedor deve garantir o preço mais vantajoso, um serviço de qualidade e flexibilidade nas devoluções.

Diariamente, a Farmácia Moderna trabalha com quatro fornecedores: a Cooprofar, a OCP, a ALLIANCE e a Empifarma. Devido à grande proximidade física, a Cooprofar torna-se no fornecedor preferencial da farmácia. O número de entregas diárias feitas por cada fornecedor é variável sendo que, a Cooprofar faz até quatro entregas diárias, a OCP e a ALLIANCE até duas entregas diárias, e a Empifarma uma entrega diária.

A Farmácia Moderna faz parte, conjuntamente com mais cinco farmácias, de um grupo de compras com plataforma de *stocks* na ALLIANCE com vista à obtenção de melhores condições de compra. Para obter os preços mais vantajosos, a Farmácia Moderna é responsável por fazer parte das compras relativas às seis farmácias. Os produtos adquiridos são carregados numa plataforma digital e é a partir dela que cada farmácia seleciona a quantidade que deseja receber à medida que vai necessitando do produto. Em alguns acordos com laboratórios, a parceria passa pela entrega direta às farmácias, mediante um plano anual.

A negociação também pode ser feita diretamente com os laboratórios que, geralmente, oferecem melhores condições que os grossistas. Neste sentido, é possível receber parte destas encomendas no início do mês e o restante ser comprado de forma faseada ao longo do restante mês em função das necessidades e com as mesmas condições acordadas. Estas compras posteriores são feitas por um grossista, onde está aberto o acordo tripartido, no caso da Farmácia Moderna é a Cooprofar.

2.5.2. Gestão de encomendas

O método mais utilizado para a elaboração das encomendas é através da utilização do sistema informático SIFARMA 2000®. Assim, cada produto tem definido na sua ficha o *stock* máximo e mínimo desejado. Quando o *stock* mínimo é atingido o sistema gera automaticamente uma encomenda com a quantidade necessária para chegar ao *stock* máximo. Todas as encomendas geradas automaticamente são analisadas de modo a ajustar a quantidade que vai ser pedida e em seguida enviadas ao fornecedor. Estas correspondem às encomendas diárias e têm como objetivo manter o *stock* de modo que haja produto para satisfazer os utentes.

Adicionalmente, às encomendas diárias, podem ser elaborados os pedidos correspondentes aos reforços de *stock* que visam aumentar a quantidade existente, na farmácia, de produtos específicos. Este tipo de encomenda é, igualmente, realizado através do SIFARMA 2000®. O programa permite, também, que na ficha do produto seja criada uma encomenda instantânea diretamente ao fornecedor selecionado. Este tipo de encomenda é especialmente útil nas situações em que não exista o produto e que seja necessário consultar o *stock* e preços em diversos fornecedores em simultâneo, bem como nos casos de encomendas e reservas efetuadas diretamente na venda.

Parte das encomendas podem ser feitas diretamente aos laboratórios. Neste caso a encomenda tem de ser criada manualmente para que seja introduzida no sistema informático e em seguida rececionada. Outros métodos de realização de encomendas incluem a via telefónica, através da qual se fala diretamente com o fornecedor, via internet, utilizando o *gadget* de cada fornecedor, por *modem*, através do qual se enviam das encomendas diárias, ou presencialmente com o delegado comercial de cada laboratório.

2.5.3. Receção de encomendas

No momento da receção é necessário conferir se os produtos entregues correspondem ao que foi pedido e se o estado de conservação dos mesmos é adequado. Cada encomenda faz-se acompanhar de uma fatura que tem de ser introduzida no sistema. No SIFARMA 2000® existe um separador destinado à receção de encomendas, onde se encontram registados os pedidos que ainda não foram rececionados. Para se iniciar a receção é necessário introduzir o número da fatura e, posteriormente, o código de cada produto é lido individualmente. À medida que os produtos são introduzidos é conferida a validade, bem como se o preço inscrito na caixa (PIC) é igual ao preço de venda ao público (PVP) registado no sistema para os MSRM.

Após a introdução dos preços de faturação para cada produto o valor obtido deve ser igual ao que está estipulado na fatura. A receção da encomenda está concluída assim que se proceder ao tratamento dos produtos esgotados, que podem ser mantidos, transferidos para outro fornecedor, ou removidos da encomenda.

No caso dos psicotrópicos e estupefacientes, a entrada da encomenda é acompanhada pelo código da Guia de Psicotrópicos e Estupefacientes que deve ser registado no sistema no final da receção. Esse código é, posteriormente, utilizado pela farmacêutica responsável para o registo da Guia de Psicotrópicos e Estupefacientes na página de internet de cada fornecedor.

2.5.4. Armazenamento

O armazenamento é feito imediatamente após a receção da encomenda. Todos os medicamentos e produtos de saúde estão organizados segundo o sistema FIFO (do inglês - *First*

in, First out). Assim, os últimos produtos a entrar no *stock* são aqueles que vão ser escoados em último, minimizando a retenção na farmácia de produtos mais antigos.

Os MSRM encontram-se subdivididos entre genéricos e medicamentos de marca. Para cada uma destas subcategorias a organização nas gavetas é estabelecida por ordem alfabética e por ordem crescente de dosagem. Existem, também, gavetas destinadas a produtos específicos, como é o caso das pilulas, agulhas e lancetas, MNSRM que não se encontrem expostos e psicotrópicos e estupefacientes, que se encontram devidamente fechados. No frigorífico encontram-se todos os medicamentos que necessitam de refrigeração e as enzimas para as determinações bioquímicas.

Os restantes produtos, como medicamentos veterinários, exceto os MSRM, dermocosmética, puericultura, acessórios, antigripais e suplementos alimentares encontram-se expostos na zona de atendimento. Os MNSRM estão localizados atrás dos balcões e os restantes produtos farmacêuticos estão acessíveis ao público.

Todos os excedentes, exceto dos estupefacientes e psicotrópicos estão armazenados em prateleiras destinadas a esse efeito ou num sistema de armazenamento vertical.

2.5.5. Devoluções

A devolução de um produto que chegou à farmácia é feita através do sistema informático e esta pode ser realizada pelas mais variadas razões. Entre elas podem destacar-se as embalagens danificadas, os produtos pedidos por engano, a troca de medicamentos ou os produtos com prazo de validade curto. Independentemente do motivo a farmácia tem um período de três a sete dias para efetuar a devolução consoante o fornecedor.

Nos produtos cujo prazo de validade esteja próximo do fim, a farmácia tem de proceder à devolução dois meses antes de terminar a validade ou no mês do término no caso dos produtos diatéticos. Quando se realiza a devolução é necessário indicar qual o produto a devolver, as unidades devolvidas, qual o fornecedor para quem vai ser devolvido, o motivo da devolução, o preço a que foi faturado e o número da fatura onde constava o produto.

O fornecedor pode, posteriormente, emitir uma nota de crédito correspondente ao valor do que foi devolvido, fazer uma compensação através do envio de outros produtos ou não aceitar a devolução e enviar novamente os mesmos produtos para a farmácia. Neste caso particular, os produtos têm de ser alvo de quebras, que são perdas nas existências, ou seja, correspondem a um produto que foi retirado do *stock*. Acontece não só quando está no fim do prazo de validade e o laboratório não aceitou a devolução, como também para os produtos danificados e para os consumíveis da farmácia.

2.6. Controlo dos prazos de validade

O prazo de validade é introduzido no sistema durante a receção das encomendas, caso não exista na farmácia nenhuma unidade ou se o prazo de validade do produto disponível for superior ao rececionado.

Mensalmente, é necessário controlar os produtos que se encontram próximos do fim do prazo de validade. O sistema informático permite a emissão de listas onde constem os produtos cuja validade está compreendida num determinado intervalo. Assim, todos os medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade vai expirar em dois meses têm de ser retirados e devolvidos ao fornecedor. No caso dos produtos diatéticos a devolução é feita no mês em que termina a validade. As devoluções são feitas para o fornecedor ou diretamente com o delegado comercial do laboratório. Alguns laboratórios, porém, não aceitam devoluções de produtos pelo prazo de validade e, como tal, têm de ser alvo de quebras.

Adicionalmente, na Farmácia Moderna, existe um local diferenciado para os medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade até expirar seja inferior a quatro meses e superior a dois meses de modo a alertar para o prazo de validade curto que apresentam.

2.7. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

A farmácia de oficina é o local por excelência para o acesso à farmacoterapia por parte dos utentes. Neste contexto, os MSRM são os medicamentos que, segundo as disposições legais, “possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica”; “possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam”; “contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar”; “destinem-se a ser administrados por via parentérica”.⁹

2.7.1. Modalidades de prescrição

Atualmente, no âmbito de farmácia comunitária, podem surgir dois tipos de prescrição distintos. As prescrições por via manual caracterizam-se pela utilização de um documento pré-impresso para a prescrição de medicamentos.¹⁰ Estas são apenas permitidas em situações específicas como, falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e para prescritores que não ultrapassem as 40 receitas mensais. Nestes casos o médico prescriptor tem de assinalar na receita o motivo para esta ser manual. Por sua vez, as prescrições por via eletrónica, são aquelas para as quais há recurso a sistemas informáticos,¹⁰ podendo ser materializadas ou desmaterializadas.¹¹

No caso de uma prescrição eletrónica materializada, a receita, gerada informaticamente, é impressa após ser validada e registada no sistema central de prescrições.^{10,11} Uma prescrição eletrónica desmaterializada trata-se de uma receita sem papel, também designada por guia de tratamento, que é interpretável pelos equipamentos eletrónicos.¹⁰ A guia de tratamento pode apresentar-se em papel, ser enviada por SMS ou acedida através do cartão de cidadão, sendo posteriormente consultada através de um código de acesso.

Preferencialmente as prescrições médicas devem ser efetuadas por via eletrónica, minimizando os erros de interpretação e validação.

2.7.2. Validação da prescrição

Todas as prescrições devem ser cuidadosamente validadas pelo farmacêutico no momento da dispensa. No processo de validação é necessário garantir que os campos estão corretamente preenchidos e que a prescrição se encontra dentro da validade. Estes critérios aplicam-se a qualquer prescrição independentemente de ser por via manual ou por via eletrónica. Assim sendo, todas as prescrições médicas incluem, obrigatoriamente, a

denominação comum internacional (DCI) do princípio ativo, a dosagem, a apresentação e a posologia. A prescrição pode, também, incluir a designação comercial do medicamento nos casos em que não existam similares para aquele medicamento de marca, quando os medicamentos genéricos não são compartilhados, para medicamentos que apenas possam ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas ou por justificação técnica do prescritor.¹¹ As justificações técnicas incluem intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, medicamentos com índice terapêutico estreito ou medicamentos que se destinem a assegurar tratamentos superiores a 28 dias.^{9,11}

2.7.2.1. Prescrição por via manual

No ato da dispensa de medicamentos prescritos manualmente, o farmacêutico deve, em primeiro lugar, centrar a sua atenção no modelo da receita, de modo a garantir que se trata do modelo em vigor. O modelo mais antigo da receita manual¹² (ver anexo I) foi acrescido do logótipo “SNS - Serviço Nacional de Saúde - 40 anos” dando origem ao novo modelo da receita manual¹³ (ver anexo II). Durante o período do meu estágio, os dois modelos podiam ser aceites, encontrando-se ambos em circulação.

Em seguida, torna-se essencial perceber se todos os campos estão devidamente preenchidos. Assim, numa receita manual é obrigatório constar, a identificação do local de prescrição ou a respetiva vinheta, identificação do médico prescritor, o motivo para a utilização da receita manual, número de utente, entidade financeira responsável e número de beneficiário, sempre que aplicável.^{10,11} Devem, também, constar o número da receita, o número de embalagens escrito em cardinal e por extenso, a data da prescrição e a assinatura do médico prescritor.¹¹ As receitas manuais têm validade por um período de trinta dias após a prescrição¹⁰, cada receita pode conter até ao máximo de quatro medicamentos diferentes, num total de quatro embalagens por receita, sendo que, por cada medicamento podem ser prescritas até duas embalagens. Para os medicamentos que se encontram em embalagem unitária é possível prescrever até ao máximo de quatro embalagens do mesmo medicamento.¹¹

2.7.2.2. Prescrição por via eletrónica materializada

Tal como foi referido anteriormente para as receitas manuais, numa prescrição eletrónica materializada é, também, necessário que estejam presentes o número da receita, a identificação do local de prescrição, identificação do médico prescritor e identificação do utente através do seu nome e número de utente.^{10,11} Constam, igualmente, a entidade financeira e o número de beneficiário, a data da prescrição e a assinatura do médico prescritor.¹⁰ A partir da data da prescrição, esta possui a validade de trinta dias. Nelas podem estar contidos até quatro medicamentos distintos, totalizando quatro embalagens por receita. Por cada medicamento podem ser prescritas duas embalagens, excetuando os medicamentos em embalagem unitária para os quais podem ser prescritas até quatro unidades.¹¹

2.7.2.3. Prescrição por via eletrónica desmaterializada

A legislação que se aplica à prescrição de medicamentos tem sofrido alterações de modo a evitar erros de dispensa e agilizar o ato de prescrição e conferência de receituário. Assim, promoveu-se a desmaterialização da prescrição, dispensa e conferência de receituário.¹¹ A guia de tratamento é um documento intransmissível, pelo que, este deve permanecer sempre com o utente.¹¹

Nas guias de tratamento estão presentes o número da receita, identificação do prescriptor e do local de prescrição, data de prescrição, nome e número de utente.¹⁰ Adicionalmente, a prescrição desmaterializada contém para cada linha o seu número correspondente, a identificação do medicamento ou produto de saúde e o termo da vigência da linha.¹⁰ O número de linhas presentes em cada prescrição é variável, não havendo um limite máximo de medicamentos prescritos. Relativamente ao prazo de validade, este é diferente consoante a linha, podendo ser de trinta dias ou seis meses se se tratar de medicação crónica.

2.7.3. Processamento da receita

Informaticamente a receita é processada pelo SIFARMA 2000® no módulo atendimento. Após a identificação do utente, abre-se o separador para a dispensa de MSRM e o sistema automaticamente pede o número da receita e o código de acesso. No caso de se tratar de uma receita manual não se realiza esta etapa, selecionando-se o botão correspondente à receita manual. A fase seguinte passa por ler o código inscrito na caixa de cada produto constante na receita e selecionar o plano de comparticipação. Após a seleção do plano procede-se à verificação dos medicamentos e impressão dos dados relativos à dispensa no verso. Após a assinatura da receita pelo utente, a última etapa é carimbar e rubricar a receita e guardá-la juntamente com as restantes para serem posteriormente conferidas.

Relativamente às guias de tratamento, posteriormente à leitura do número da receita e código de dispensa, o sistema tem a capacidade de carregar automaticamente todos os medicamentos que nela constam ou caso o utente não pretenda levantá-la na totalidade carregar apenas o que for desejado. Se a prescrição indicar a DCI, cabe ao farmacêutico selecionar qual a marca a dispensar. Esta seleção tem de ser feita tendo por base o desejo do utente em levar o medicamento de marca ou um dos genéricos existentes na farmácia. No caso de ser um utente regular é possível consultar o seu histórico de modo a dispensar sempre a mesma marca para aquele princípio ativo. No final do atendimento, a guia de tratamento é entregue ao utente, que, caso não tenha sido dispensada na totalidade, passa a ser acompanhada de um talão onde constam os medicamentos que ainda estão por dispensar. Este talão é de emissão facultativa, mas na Farmácia Moderna é sempre emitido.

O processamento das receitas eletrónicas materializadas realiza-se da mesma forma que as guias de tratamento, ou seja, é necessário inserir o número da receita, o código de

acesso e carregar os medicamentos a dispensar. Contudo, tal como nas receitas manuais, só pode ser dispensada uma vez e no seu verso deve ser impresso os medicamentos dispensados. Adicionalmente, as receitas eletrónicas materializadas vêm acompanhadas da guia de tratamento que é entregue ao utente, enquanto que a receita fica na farmácia.

Em qualquer um dos casos, o atendimento termina no menu de pagamento, após a verificação dos medicamentos a dispensar. Adicionalmente, ao medicamento podem ser anexadas etiquetas de posologia. As etiquetas têm como objetivo facilitar a adesão à terapêutica uma vez que nelas está inscrito o número de administrações diárias e a que horas devem ser efetuadas essas administrações. As etiquetas podem ser escritas ou apresentar pictogramas para os utentes que não sabem ler.

2.7.4. Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos

Os estupefacientes e psicotrópicos são um grupo muito particular, que devido às suas características, podem potenciar o abuso da sua utilização. Assim, torna-se necessário implementar medidas que tornem a sua dispensa mais rigorosa e cuidada. Apenas um farmacêutico, ou alguém que o substitua, tem competência para dispensar uma receita onde constem estupefacientes ou psicotrópicos.¹⁴

Os estupefacientes e psicotrópicos seguem, em termos de prescrição, as mesmas regras que os restantes medicamentos. No caso de se tratar de uma prescrição manual ou eletrónica materializada, estes são prescritos sem a presença de outros medicamentos na mesma receita. Relativamente às prescrições eletrónicas desmaterializadas a linha correspondente aos psicotrópicos e estupefacientes deve estar devidamente identificada.¹¹

Durante a dispensa é necessário registar informações relativas ao doente ou ao adquirente, nomeadamente, o nome, a data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução ou o número do cartão do cidadão ou número do passaporte se se tratar de um cidadão estrangeiro. De igual forma, tem de se fazer o registo quanto ao número da prescrição, nome da farmácia e o número de conferência de faturas, identificar o medicamento, a quantidade dispensada e a data da dispensa.¹⁰

Para as prescrições manuais ou eletrónicas materializadas, o utente ou o adquirente assinam no verso da receita. A cópia destas prescrições tem de ser mantida pela farmácia por um período de três anos. No caso das receitas desmaterializadas, no final do atendimento é impresso o “Documento de Psicotrópicos” onde constam os dados relativos à dispensa. Estes documentos são posteriormente arquivados na farmácia. Todos os meses é impressa uma listagem onde constam as saídas de psicotrópicos, esta listagem tem de ser enviada ao INFARMED juntamente com a digitalização das receitas manuais e eletrónicas materializadas, até ao dia oito do mês a seguir à sua dispensa.¹⁰ Adicionalmente, é impresso um mapa de balanço dos psicotrópicos e benzodiazepinas a enviar anualmente ao INFARMED.

2.7.5. Regimes de comparticipação

Os regimes de comparticipação permitem que, no ato de aquisição, o utente, não pague a totalidade do valor do medicamento, mas apenas o remanescente. A comparticipação dos MSRM concretiza-se quando o estado suporta parte do preço através de um sistema de escalões. A organização deste sistema é feita de modo a garantir que os medicamentos que se destinem a patologias mais incapacitantes ou crónicas tenham uma classificação que lhes permite uma comparticipação superior.¹⁵

Adicionalmente à comparticipação que é feita pelo regime geral, existem situações especiais para as quais se justifica a criação de um Regime Especial de Comparticipação.¹⁵ Consoante o escalão em que o medicamento está integrado, o Regime especial de Comparticipação prevê um acréscimo no valor suportado.¹⁶ A legislação vigente prevê um regime de comparticipação especial pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) em função da patologia ou do beneficiário. O acesso a este regime é definido por despacho do membro do Governo responsável pela área da saúde.¹⁶ No caso dos pensionistas com rendimento inferior ao Rendimento Mínimo Nacional, o acesso aos medicamentos é reforçado com um sistema de comparticipação adicional.¹⁵ Existem ainda comparticipações especiais determinadas em despachos específicos para determinadas doenças. Os utentes abrangidos pelos despachos beneficiam de uma comparticipação adicional sobre o preço do medicamento. Entre as doenças abrangidas encontra-se o lúpus, a psoríase, a doença de Alzheimer, a hemofilia, entre outras. Nestes casos o despacho tem de ser mencionado na receita junto ao medicamento em questão. Alguns medicamentos, devido às suas características ou por se destinarem a patologias pouco graves, não são suscetíveis de comparticipação.¹⁵ Neste caso, mesmo tratando-se de um MSRM, o utente irá pagá-lo na totalidade.

Adicionalmente ao SNS existem outras entidades, como é o caso do SAMS, CTT, entre outros, que suportam parte da despesa associada aos medicamentos. Assim, estas entidades vão suportar uma parte ou a totalidade do valor remanescente após a comparticipação do SNS. Neste caso é necessário tirar uma cópia da receita, que será posteriormente enviada ao organismo de comparticipação.

2.7.6. Interação Farmacêutico-Utente

Na farmácia devem estar disponíveis três dos cinco medicamentos mais baratos pertencentes ao mesmo grupo homogéneo. Aquando da dispensa, o farmacêutico tem o dever de informar o utente do seu direito de opção e apresentar-lhe quais os medicamentos que, cumprindo a prescrição, apresentem o preço mais barato. O utente pode optar por qualquer medicamento independentemente do seu preço.¹⁷ O farmacêutico, deve, igualmente, confirmar o prazo de validade, assegurar as condições de estabilidade do medicamento e o estado da embalagem.⁸

A cedência de medicamentos que estejam prescritos em receita médica implica que o farmacêutico faça uma avaliação da medicação a dispensar de modo a identificar problemas relacionados com a medicação (PRM), evitando possíveis resultados negativos associados à medicação (RNM). Assim, o farmacêutico deve perceber se o medicamento se adequa às necessidades do utente. Em caso de dúvida o contacto com o médico prescriptor deve ser estabelecido.⁸ De forma a aumentar a qualidade e segurança das terapêuticas instituídas, a farmácia mantém registos da terapêutica efetuada por grupos especiais de utentes, bem como estados patológicos relevantes e medições bioquímicas que tenham sido efetuadas.

Os utentes devem, de acordo com as suas necessidades, receber informação que os auxilie a tirar o maior proveito da farmacoterapia. Assim, o farmacêutico deve, no momento da dispensa, prestar informação oral e escrita sobre a utilização dos medicamentos. Garantir que o doente não tem dúvidas e compreendeu corretamente o modo de administração, a duração do tratamento e eventuais precauções a ter é essencial para a obtenção de um maior benefício terapêutico.⁸

A partir da sexta semana de estágio foi-me possível contactar com esta vertente da farmácia comunitária, sempre sobre a supervisão de um farmacêutico responsável. A Farmácia Moderna abrange cidadãos com faixas etárias bastante diversas pelo que tive a necessidade de me adaptar às características de cada utente durante o aconselhamento. Independentemente da faixa etária compreendi a importância de perceber qual a informação que cada utente possui relativamente à farmacoterapia e garantir sempre o reforço dessa informação.

2.8. Conferência das receitas manuais

Atualmente a maior parte das prescrições que chegam à farmácia são prescrições eletrônicas desmaterializadas pelo que o processo de conferência é efetuado automaticamente.

Relativamente às receitas manuais e às receitas eletrônicas materializadas, após a dispensa dos medicamentos prescritos, é necessário imprimir no verso informação relativa ao que foi dispensado. Deste modo, no verso da receita pode ler-se a identificação da farmácia e sua diretora técnica, data da dispensa e o colaborador responsável, código do organismo de participação, número da receita, lote e série, identificação do medicamento dispensado, dosagem, forma farmacêutica e apresentação, número de embalagens e custo do medicamento. As receitas são separadas consoante o organismo de participação a que se destinam e agrupadas em lotes com trinta unidades cada.

Mensalmente, estas receitas têm de ser enviadas para os respetivos organismos de participação para que a farmácia possa receber o valor correspondente à referida participação. Antes de enviar as receitas é necessário proceder à sua conferência. Por outras palavras é indispensável verificar os dados do utente, a data da receita, a assinatura do médico, conferir se o medicamento prescrito corresponde ao cedido, se a participação foi corretamente efetuada, assinatura do farmacêutico, data da dispensa e carimbo da farmácia. De modo a garantir a conformidade das receitas, estas são sujeitas a dupla verificação pelas duas farmacêuticas responsáveis.

Neste contexto, as receitas são organizadas segundo o organismo de participação a que se destinam e dentro de cada organismo divididas em lotes. Ao longo do mês o sistema informático automaticamente organiza as receitas em lotes de trinta unidades cada. Estas receitas têm de ser, posteriormente separadas e ordenadas antes de se proceder ao envio no início do mês seguinte. Para cada lote é impresso o “verbete de identificação do lote” onde consta o resumo das trinta receitas, nomeadamente o que foi dispensado e o valor total relativo a cada receita. Juntamente com o verbete são também enviados o “resumo de lotes” onde consta a informação acerca de todos os lotes e a fatura mensal de medicamentos. As receitas são enviadas para o centro de conferência de faturas para serem conferidas. Este envio tem de ser efetuado até ao dia cinco do mês seguinte, exceto quando se trata de regimes de participação complementares deverá ser enviado até dia oito de cada mês.

As receitas que não estão conformes serão devolvidas à farmácia, devendo, se possível, ser corrigidas e enviadas no mês seguinte. Se tal não for possível a farmácia não receberá o valor correspondente à participação.

2.9. Medicamentos Manipulados

Nos dias de hoje é cada vez mais escassa a preparação de medicamentos manipulados nas farmácias de oficina. A Farmácia Moderna possui nas suas instalações um laboratório perfeitamente equipado para a preparação deste tipo de medicamentos, contudo o número de preparações é limitado. Como tal, durante o estágio a maioria das preparações que tive a oportunidade de realizar foram a reconstituição de antibióticos, os quais não constituem manipulados. A reconstituição faz-se pela adição de água destilada ao pó contido no interior do frasco seguido de agitação. Estes medicamentos reconstituídos devem manter-se armazenados no frigorífico até ao final do tratamento. Adicionalmente, tive a oportunidade de participar na preparação de um medicamento manipulado. Tratava-se de um pó para aplicação cutânea, destinado ao tratamento da hiper-hidrose.

2.9.1. Conceitos

No que concerne aos medicamentos manipulados, estes podem ser preparados officinais ou fórmulas magistrais. Os preparados officinais correspondem aos medicamentos formulados segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário, com o objetivo de serem dispensados aos utentes assistidos pela farmácia. Por seu lado, uma fórmula magistral é um medicamento cuja preparação segue as especificações contidas numa receita médica destinada a um utente particular.¹⁸

2.9.2. Prescrição e dispensa de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados sujeitos a comparticipação, devem ser prescritos mediante indicação na receita da substância ativa, respetiva concentração, excipientes aprovados e forma farmacêutica.¹⁹ Os medicamentos manipulados devem ser prescritos através da lista predefinida em despacho.^{11,19}

São objeto de comparticipação os medicamentos manipulados relativamente aos quais não exista no mercado uma especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida, sempre que exista uma lacuna terapêutica ao nível dos medicamentos preparados industrialmente ou quando surge a necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas.¹⁹

Nas prescrições eletrónicas materializadas e nas receitas manuais, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente.¹¹ No que respeita à quantidade de embalagens, só pode ser dispensada uma embalagem por cada medicamento manipulado prescrito. No momento da dispensa, a farmácia deve registar o código correspondente ao medicamento manipulado que foi preparado e é constante da lista pré-definida.¹⁷

2.9.3. Matérias-primas

As matérias primas utilizadas na preparação de medicamentos manipulados ou na reconstituição de formulações devem, para os devidos efeitos, estar inscritas na farmacopeia portuguesa ou no respetivo formulário. Ademais, todas as etapas associadas com as matérias-primas têm de garantir a manutenção da sua qualidade e segurança.

Assim, cada lote faz-se acompanhar de um boletim de análise que comprova o cumprimento das exigências previstas na respetiva monografia.²⁰ As matérias-primas devem, preferencialmente, ser adquiridas a um fornecedor devidamente autorizado pelo INFARMED.¹⁸ Se o fornecedor não tiver autorização, a análise da matéria-prima e a elaboração do boletim cabe a um laboratório idóneo devidamente reconhecido pelo INFARMED. Tratando-se de uma matéria-prima classificada como perigosa, os responsáveis pelo fabrico, importação, reembalamento e distribuição das matérias-primas encontram-se obrigados a enviar uma ficha com os dados de segurança ao destinatário. Esta deve estar em língua portuguesa, contendo as informações necessárias para a proteção do Ser Humano e do ambiente.²⁰

Para todas as matérias-primas recebidas deverá ser verificado, pelo farmacêutico, o boletim de análise, a integridade, higiene e conservação das embalagens e a concordância da matéria rececionada com o que foi previamente encomendado. O rótulo que acompanha as embalagens deve identificar a matéria-prima, o fornecedor, indicar o número do lote, as condições de conservação, precauções e prazo de validade.

2.9.4. Instalações e equipamentos

A farmácia dispõe de um local apropriado para a preparação de medicamentos. Este espaço possui uma boa ventilação e iluminação e garante as condições de temperatura e humidade adequadas. Os equipamentos e superfícies são de fácil higienização e todos os aparelhos de medição devem encontrar-se devidamente calibrados.⁸ No laboratório existem, também, todos os equipamentos e materiais legalmente exigidos. Assim, a Farmácia Moderna possui um alcoómetro, almofarizes de vidro e porcelana, uma balança de precisão sensível ao miligrama, banho de água termostaticado, cápsulas de porcelana, copos de várias capacidades, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrises de várias capacidades, papel de filtro, papel indicador de pH, pedra para a preparação de pomadas, pipetas graduadas de várias capacidades, provetas graduadas de várias capacidades, tamises, termómetro e vidros de relógio.²¹

2.9.5. Boas práticas

A farmacêutica diretora técnica tem a responsabilidade sobre todas as manipulações realizadas na farmácia. Assim sendo, a preparação de medicamentos manipulados é da sua responsabilidade ou deve ser levada a cabo com a sua supervisão. De igual forma, todas as

operações devem ser realizadas por profissionais com experiência e competência adequadas, devidamente selecionados pela diretora técnica.¹⁸

Previamente à manipulação o farmacêutico deve, antes demais, garantir a segurança do medicamento a preparar. Quer isto dizer, garantir a não existência de incompatibilidade dos seus constituintes e analisar a dosagem prescrita. Também na fase inicial, deve ser assegurada a presença das matérias-primas necessárias, dos materiais para a embalagem e de toda a documentação relevante à manipulação. De igual forma, as condições de higiene e limpeza, bem como as condições ambientais apropriadas devem ser garantidas durante todas as etapas.¹⁸

Durante a manipulação os cuidados devem ser tais de modo a assegurar que o produto final tenha o teor em substância ativa pretendido e satisfaça as exigências da respetiva monografia. Desta forma, os procedimentos associados à manipulação não terminam, sem que antes, sejam efetuadas todas as verificações necessárias, nomeadamente no que respeita às características organoléticas. Ademais, deve ser efetuada uma verificação final da massa ou volume a dispensar, que deve corresponder ao prescrito.¹⁸

2.9.6. Rotulagem

Terminada a preparação do medicamento, torna-se necessária a elaboração do seu rótulo. O rótulo é um elemento essencial para a identificação do medicamento e do local de preparação, bem como da forma como deve ser utilizado e conservado. Assim, nele tem de constar o nome do doente, fórmula do medicamento prescrito, número do lote atribuído, prazo de utilização, condições de conservação, instruções especiais, via de administração, posologia, identificação da farmácia e identificação da diretora técnica.¹⁸

2.9.7. Cálculo do preço

O preço a cobrar pelo manipulado é calculado com base “no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem”²² seguindo a fórmula:

$$(\text{valor dos honorários} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3, \text{ acrescido o valor do IVA à taxa em vigor.}$$

O valor relativo aos honorários é calculado tendo por base um fator “F”, cujo valor é atualizado todos os anos. O cálculo dos honorários depende da forma farmacêutica do produto acabado e das quantidades preparadas. Relativamente às matérias-primas o seu cálculo é feito tendo por base o valor de aquisição e multiplicando-o por um fator dependente das unidades dispensadas. O valor relativo aos materiais da embalagem é obtido através do valor de aquisição multiplicado por 1,2.²²

2.10. Dispensa de MNSRM e outros produtos de saúde

A farmácia oferece um vasto leque de produtos de saúde, que devem ser corretamente utilizados para o maior benefício dos utentes. Assim, é de extrema importância a seleção do produto que melhor satisfaça as necessidades de cada utente e o seu correto aconselhamento.

2.10.1. Automedicação

Os MNSRM são todos aqueles que não se enquadrem em nenhuma das condições anteriormente descritas para os MSRMs.⁹ Estes medicamentos não são comparticipáveis⁹ e encontram-se em constante atualização pelo INFARMED.

A farmácia, pela sua acessibilidade e proximidade com a população, é o local por excelência para a procura de um tratamento eficaz e seguro por parte dos utentes. As farmácias proporcionam um atendimento pronto e de confiança para problemas de menor gravidade, evitando os tempos de espera e o custo associado às consultas.

Nestes casos, o farmacêutico tem a responsabilidade de avaliar as preocupações do utente e perceber se é uma situação passível de ser tratada na farmácia ou se deve ser encaminhado para o médico. No sentido da correta avaliação o farmacêutico deve perceber quais os sintomas e a sua duração, se o utente já tentou alguma medida para aliviar a sintomatologia e se apresenta alguma patologia crónica. Neste âmbito, o farmacêutico assume a responsabilidade pela seleção do tratamento farmacológico mais adequado que deve ser acompanhado do devido aconselhamento não farmacológico. É também importante reforçar no utente a ideia de que caso não veja melhoria dos seus sintomas, é necessário deslocar-se novamente à farmácia ou procurar um médico.

Pelo facto do meu estágio ter decorrido entre os meses de janeiro e maio, a maior parte do aconselhamento que realizei era vocacionado para MNSRM que se destinam ao alívio dos sintomas de gripe e constipação, nomeadamente antitússicos, mucolíticos, antigripais, entre outros.

2.10.2. Suplementos alimentares e fitoterapia

Os suplementos alimentares constituem fontes de nutrientes ou outras substâncias que apresentem efeito nutricional ou fisiológico. Têm como finalidade complementar o regime alimentar normal, não devendo ser utilizados como substitutos de uma dieta variada.²³ A sua composição é baseada nos produtos de origem natural, através da utilização da totalidade ou de uma parte da planta. Consequentemente, os suplementos contêm um número variado de ingredientes, nomeadamente vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais e fibras.

Atualmente, a procura dos suplementos deve-se, essencialmente, aos estilos de vida adotados pela população que não consegue manter um regime alimentar equilibrado. Consequentemente, a procura deste tipo de produtos visa satisfazer os mais variados fins. Assim, os suplementos alimentares podem atuar na fadiga mental e física, no emagrecimento, na regulação do trânsito intestinal, na regulação do sono, no apetite entre outros. Embora, os suplementos alimentares sejam conotados pelos utentes como seguros devido à sua origem, estes podem ser fonte de interações. Estas interações podem ocorrer com a medicação habitual ou com outro suplemento que o utente esteja a tomar. Assim, no momento do aconselhamento o farmacêutico tem de perceber qual o suplemento desejado pelo utente e qual a finalidade a que se destina. Ademais, tem de perceber se o utente faz alguma medicação e garantir que não vai ocorrer nenhuma interação com o suplemento alimentar dispensado. Por fim deve indicar-se qual o correto modo de administração e quais os possíveis efeitos adversos.

2.10.3. Dermofarmácia e cosmética

Um produto cosmético é qualquer preparação que se destine a ser colocada em contacto com as regiões superficiais do corpo ou com a mucosa bucal. Tem como finalidade limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, corrigir odores ou manter o seu bom estado.²⁴

Os cosméticos constituem um componente muito importante do aconselhamento farmacêutico. Alguns utentes, devido à utilização rotineira de um produto cosmético, já sabem o que procuram quando se deslocam à farmácia. Outros, porém, recorrem à farmácia em busca de aconselhamento para uma situação particular. Neste caso deve perceber-se qual a sua necessidade, quais as suas expectativas e qual o cosmético que melhor se adapte às suas características. Neste sentido, o farmacêutico deve ter a capacidade de identificar inúmeras lesões dermatológicas, nomeadamente, acne, psoríase, dermatites, verrugas, entre outras. Também neste contexto, é preciso perceber se a lesão pode ser corrigida com um produto de dermofarmácia ou se se trata de um efeito secundário da medicação.

Adicionalmente, a dispensa destes produtos deve ser acompanhada do correto aconselhamento relativamente à sua aplicação, duração do tratamento, conservação e possíveis efeitos adversos. Tendo em conta a vastidão de cosméticos disponíveis o farmacêutico deve ter sempre a preocupação de perceber o que caracteriza cada um deles antes de proceder à seleção. Representa um campo de atuação muito vasto e diversificado que requer uma constante atualização por parte do profissional. Para garantir que o farmacêutico mantém atualizados os seus conhecimentos nesta área, periodicamente, são promovidas apresentações sobre os produtos de uma determinada marca ou realizadas formações. Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a formações das marcas Vichy® e La Roche-Posay® o que contribui para o melhor aconselhamento destes produtos.

2.10.4. Puericultura

O leite materno é o alimento mais adequado para o recém-nascido por estar adaptado às suas necessidades nutricionais. Desse modo, nenhum leite consegue reproduzir as propriedades únicas do leite materno. Contudo, em algumas situações não é possível o aleitamento materno. Assim, na farmácia existem leites para a alimentação infantil que visam substituir o leite materno. A seleção do leite tem de se basear na idade da criança e nas suas características próprias, estando disponíveis fórmulas anti regurgitantes, hipoalérgicas, anticólicas, entre outras.

A farmácia é, também, um dos locais mais adequados para a procura de produtos cosméticos para a população mais jovem. A Farmácia Moderna possui uma oferta variada que permite o cuidado mais adequado para as características próprias da pele das crianças. Ademais, fornecem soluções para a sua higiene, hidratação e cuidado. Neste âmbito, o farmacêutico precisa compreender as características próprias da pele das crianças bem como identificar qual o produto mais adequado para cada situação específica.

No âmbito do aconselhamento, é necessário perceber qual a idade da criança e quais as suas necessidades. Os pais devem ser instruídos sobre a forma de aplicação dos produtos e duração do tratamento. Reforçar os cuidados e particularidades desta idade de modo a ajudar os pais deve, também, ser uma das preocupações do farmacêutico.

2.10.5. Medicamentos veterinários

Um medicamento veterinário é todo o medicamento destinado aos animais.²⁵ Alguns dos medicamentos de utilização veterinária necessitam de uma receita médico-veterinária para a sua dispensa. Outros, porém, são de venda livre podendo ser aconselhados pelo farmacêutico quando procurado pelos utentes.

A Farmácia Moderna encontra-se localizada no interior de uma cidade, contudo trata-se de uma região com uma componente rural bastante marcada. Assim, é comum a procura de medicamentos de utilização veterinária por parte dos utentes para finalidades bastante diversas. Tendo em conta esta realidade a Farmácia Moderna tem um espaço vocacionado para o bem-estar e saúde dos animais, o Espaço Animal. Durante o meu estágio, foi bastante frequente a necessidade de aconselhar medicamentos veterinários para as mais diversas finalidades.

Neste campo, é necessário que o farmacêutico conheça os diferentes medicamentos, suplementos e desparasitantes disponíveis no mercado e para que espécie animal são utilizados. No momento da dispensa deve alertar o utente para correta forma de administração e verificar se o produto é adequado ao tipo e peso do animal.

2.11. Serviços Farmacêuticos

A farmácia é um local de promoção de saúde e, como tal, não está apenas vocacionada para a dispensa de medicamentos. Assim, está ao seu alcance oferecer serviços que permitam um maior acompanhamento dos utentes e das suas patologias. A determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos é uma ferramenta importante, que conjuntamente com o conhecimento da farmacoterapia permitem uma monitorização da evolução de cada utente.⁸

A Farmácia Moderna é dotada de dois gabinetes de atendimento onde, o profissional de saúde devidamente habilitado, faz o acompanhamento personalizado do utente. Esta abordagem permite proceder à monitorização dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos relevantes para cada patologia. Este tipo de serviço tem de ser executado em condições que garantam a privacidade e o conforto do utente. Na Farmácia Moderna é possível fazer o controlo dos parâmetros bioquímicos como a pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico e hemoglobina, como também dos parâmetros fisiológicos nomeadamente peso, altura e índice de massa corporal. Durante o estágio pude constatar que os parâmetros bioquímicos mais frequentemente monitorizados eram a pressão arterial, glicémia e o colesterol total. Todas as monitorizações por mim realizadas eram supervisionadas por um farmacêutico responsável.

Para a realização destes testes a farmácia está dotada de todo o material e equipamento necessários, bem como de sistemas de eliminação de resíduos. A monitorização dos parâmetros bioquímicos é um procedimento, geralmente, evasivo, uma vez que é necessária a recolha de uma amostra de sangue. Assim, é necessário a higienização das mãos e a utilização de luvas antes de iniciar os procedimentos. O local onde vai ser feita a picada é desinfetado previamente à recolha da amostra de sangue. A amostra de sangue é colocada em contacto com o reagente e enzima adequados para a determinação e a leitura é efetuada.

Os dados recolhidos são fornecidos ao utente, juntamente com o aconselhamento mais adequado, e são, também, registados na sua ficha, podendo ser posteriormente consultados.

2.11.1. Monitorização da glicémia capilar

O pâncreas é responsável pela produção de insulina que por sua vez estimula a entrada da glicose nas células. A glicose é um açúcar essencial ao funcionamento celular, sendo a principal fonte energética do organismo. Quando ocorre uma falha no metabolismo da glicose os seus níveis no sangue aumentam levando a uma situação de hiperglicemia. Estas alterações são, consequentemente, responsáveis pelo surgimento da diabetes.²⁶

A incidência da diabetes tem vindo a aumentar, principalmente devido aos hábitos da população. Esta doença não tem cura e pode ser responsável por diversas complicações. Muitas vezes, a prática de exercício físico e a adoção de uma alimentação saudável são suficientes

para evitar o surgimento da doença ou para a manter controlada. Contudo, existem, também, situações em que é necessário adotar terapias mais específicas quer seja pela administração de insulina ou de antidiabéticos orais.²⁶

O diagnóstico da diabetes é feito tendo por base os sintomas e os fatores de risco. No entanto, muitas das vezes trata-se de uma doença cujos sintomas passam despercebidos, dificultando assim o seu diagnóstico.²⁶ Tendo por base esta informação, o diagnóstico numa pessoa assintomática não deve ser feito apenas com base em uma única medição, devendo ser confirmada uma ou duas semanas depois.²⁷

Os valores plasmáticos que servem de referência são de maior ou igual a 126 mg/dL em jejum ou maior ou igual a 200 mg/dL se for uma medição ocasional acompanhada de sintomas. O risco de desenvolver diabetes encontra-se aumentado se em jejum a medição for superior a 110 mg/dL.²⁷

2.11.2. Monitorização da pressão arterial

A “tensão arterial” é a pressão que se desenvolve nas artérias durante a circulação do sangue. Graças à sua existência é possível que o sangue alcance todas as regiões do corpo. A hipertensão arterial (HTA) surge quando, devido a fatores genéticos ou ambientais, a pressão arterial sobe em excesso.²⁸ Na generalidade dos casos, a HTA não apresenta quaisquer sintomas, sendo por isso designada como uma doença silenciosa.²⁹ No entanto, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.²⁸ As estratégias mais adequadas para a sua prevenção passam pela alimentação saudável, com restrição de sal, controlo de peso e prática de exercício físico.²⁹

Sendo a HTA uma doença assintomática recomenda-se a sua monitorização de forma regular. Desse modo, adultos saudáveis devem fazer, pelo menos, uma medição anual e a população com antecedentes familiares, diabética, obesa ou fumadora deve fazê-lo com mais regularidade.²⁸

O diagnóstico da HTA é definido como uma elevação persistente da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, quando em avaliação de consultório. Para o diagnóstico é necessário que a pressão arterial se mantenha elevada em, pelo menos, duas medições distintas separadas por um período não inferior a uma semana.³⁰ A HTA classifica-se em três graus, sendo o grau 1 a hipertensão arterial ligeira, o grau 2 a hipertensão arterial moderada e o grau 3 a hipertensão arterial grave, conforme representado na tabela 2.1.

Tabela 2.1: Valores de referência para a pressão arterial sistólica e diastólica.

<i>Pressão Arterial em adultos</i>	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
<i>Ótima</i>	<120	<80
<i>Normal</i>	120-129	80-84
<i>Normal-alta</i>	130-139	85-89
<i>HTA grau I</i>	140-159	90-99
<i>HTA grau II</i>	160-179	100-109
<i>HTA grau III</i>	≥180	≥110

2.11.3. Monitorização do colesterol total e triglicéridos

A dislipidemia refere-se às anomalias relativas aos lípidos no sangue. Estas anomalias podem dever-se ao aumento do colesterol e/ou triglicéridos ou à diminuição do HDL. Independentemente da origem representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, uma vez que leva à obstrução total ou parcial dos vasos sanguíneos.³¹

Na abordagem das dislipidemias deve considerar-se a adoção de uma dieta variada, a prática regular de exercício físico, controlo do peso, restrição do álcool e sal e cessação tabágica. O objetivo terapêutico, na pessoa com risco cardiovascular baixo a moderado, é de manter o valor de colesterol total inferior a 190 mg/dL e inferior a 200 mg/dL no caso dos triglicéridos.³²

2.11.4. Monitorização do ácido úrico

A gota é uma doença de cariz inflamatório, como consequência do excesso de ácido úrico no sangue e da sua acumulação nas articulações sob a forma de cristais. Trata-se de uma doença relacionada com o estilo de vida, estando o seu aparecimento associado às dietas ricas em purinas e ao excesso de consumo de bebidas alcoólicas. A gota manifesta-se através de uma inflamação nas articulações acompanhada de dor, rubor e edema.³³

A monitorização do ácido úrico tem como objetivo garantir que o seu valor se encontra inferior a 6 mg/dL.³⁴

2.11.5. Monitorização da hemoglobina

A hemoglobina é responsável pelo transporte de oxigénio desde os pulmões até aos tecidos e do dióxido de carbono dos tecidos até aos pulmões. Valores deficitários de hemoglobina refletem alterações no equilíbrio de eritrócitos em circulação, podendo ser sinal de doença. Este parâmetro é, em regra, utilizado como forma de detetar e acompanhar vários tipos de anemia.³⁵

A anemia é uma doença caracterizada pela diminuição do número de eritrócitos em circulação na corrente sanguínea ou diminuição do conteúdo de hemoglobina no sangue para valores inferiores aos considerados normais.³⁶ Como consequência, o transporte de oxigênio fica comprometido³⁵ e a atividade metabólica das células fica afetada. Os valores de hemoglobina na mulher adulta devem situar-se entre 12 e 16 g/dL, enquanto que no homem adulto devem manter-se entre 14 e 18 g/dL.³⁵

2.12. Conclusão

O farmacêutico é um dos profissionais de saúde mais acessíveis à população, especialmente à mais idosa. Durante o decorrer do meu estágio percebi a confiança que os utentes depositam no farmacêutico para o esclarecimento de dúvidas e aconselhamento. Trata-se, indubitavelmente, de um profissional de saúde indispensável na promoção da saúde quer pela sua posição privilegiada quer pelo vasto conhecimento em farmacoterapia e cuidados de saúde.

O estágio realizado na Farmácia Moderna permitiu-me, também, perceber a complexidade inerente às atividades desenvolvidas pelos farmacêuticos. Ademais, é uma área que exige que os profissionais de saúde tenham uma grande versatilidade e conhecimento sobre diversas áreas. Tratou-se de uma experiência muito enriquecedora que contribuiu largamente para a minha formação académica e que me permitiu perceber com mais clareza as atividades realizadas no âmbito da farmácia comunitária. Os conhecimentos e experiência que adquiri ao longo destes meses foram vastos e contribuíram para que me tornasse melhor profissional no futuro.

A equipa da Farmácia Moderna permitiu que eu participasse das várias atividades relacionadas com o medicamento e, assim, contribuiu para a minha aprendizagem e enriquecimento.

Em suma, considero que foi uma experiência muito enriquecedora que me fez compreender com maior clareza as atividades desenvolvidas em farmácia comunitária, bem como melhorar a forma como me relaciono com os utentes e com outros profissionais de saúde.

2.13. Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf, acessado a 8 de fevereiro de 2019.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>, acessado a 8 de fevereiro de 2019.
3. Farmácia Moderna. História. Disponível em: <http://www.farmaciamoderna.info/?pID=40>, acessado a 10 de fevereiro de 2019
4. Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro. Define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turnos, bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno pela dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior. Diário da República nº 177, Série I de 12 de setembro de 2012.
5. Farmácia Moderna. Horário de Abertura ao Público. Disponível em: <http://www.farmaciamoderna.info/?pID=39>, acessado a 10 de fevereiro de 2019.
6. Decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto. Regime Jurídico das Farmácias de Oficina. Diário da República nº 168, Série I de 31 de agosto de 2007.
7. Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho. Regulamentação das Áreas Mínimas das Farmácias. Diário da República nº 145, Série II de 30 de agosto de 2014.
8. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª Edição, Conselho Nacional da Qualidade, 2009.
9. Decreto-lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. Diário da República nº 167, Série I de 30 de agosto de 2006.
10. Portaria nº 224/2015, de 27 de julho. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Diário da República nº 144, Série I de 27 de julho de 2015.
11. INFARMED. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Versão 5, 2018.
12. Despacho n.º 11254/2013, de 30 de agosto. Substituiu os modelos de receita médica aprovados. Diário da República nº 167, Série II de 30 de agosto de 2013.


13. Despacho n.º 8809/2018, de 17 de setembro. Determina que os modelos de receita médica e o modelo de guia de tratamento passam a conter o logótipo “SNS-Serviço Nacional de Saúde - 40 anos”. Diário da República n.º 179, Série II de 17 de setembro de 2018.
14. Decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Revê a legislação de combate à droga. Diário da República n.º 18, Série I-A de 22 de janeiro de 1993.
15. INFARMED. Participação de medicamentos, 2009.
16. Serviço Nacional de Saúde. Medicamentos. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos/>, acessado a 27 de fevereiro de 2019
17. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Versão 5, 2018.
18. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário de República n.º 129, Série I-B de 2 de junho de 2004.
19. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. Estabelece as condições de participação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista. Diário da República n.º 242, Série II de 16 de dezembro de 2010.
20. Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de dezembro. Define as condições exigidas aos fornecedores de matérias-primas para a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Diário da República n.º 303, Série II de 29 de dezembro de 2004.
21. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. Listas de equipamentos de existência obrigatória. Diário da República n.º 303, Série II de 29 de dezembro de 2004.
22. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Diário da República n.º 153, Série I-B de 1 de julho de 2004.
23. INFARMED. Boletim de Farmacovigilância. Volume 21. Número 3. 2017.
24. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro. Estabelece as regras a que devem obedecer os requisitos de qualidade, a rotulagem e a publicidade, a colocação no mercado e o fabrico e acondicionamento dos produtos cosméticos e de higiene corporal. Diário da República n.º 222, Série I-A de 25 de setembro de 1998.
25. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho. Aprova o regime jurídico da introdução no mercado, do fabrico, comercialização e da utilização dos medicamentos veterinários. Diário da República n.º 171, Série I-A de 26 de julho de 1997.

26. CUF. Diabetes. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/diabetes#gs.e3wui6>, acessado a 15 de março de 2018.
27. Norma n.º 002/2011, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, Direção Geral da Saúde (2011).
28. Fundação Portuguesa de Cardiologia. Hipertensão. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>, acessado a 23 de março de 2019.
29. Direção Geral de Saúde. Hipertensão, o que precisa saber.
30. Norma n.º 020/2011, Hipertensão arterial: definição e classificação, Direção Geral da Saúde (2011).
31. Fundação Portuguesa de Cardiologia. Dislipidemia. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>, cedido a 10 de abril de 2019.
32. Norma n.º 019/2011, Abordagem terapêutica das Dislipidemias no Adulto, Direção Geral da Saúde (2011).
33. CUF. Gota: o que é e como reduzir o ácido úrico no sangue. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/artigo/gota-o-que-e-e-como-reduzir-o-acido-urico-no-sangue#gs.e40lbn>, acessado a 13 de abril de 2019.
34. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Gota. Disponível em: <https://www.spreumatologia.pt/doencas/gota/como-se-trata-/194>, acessado a 13 de abril de 2019.
35. Farmácia Marques. Hemoglobina. Disponível em: <http://www.farmaciamarques.com/engine.php?cat=74>, acessado a 19 de abril de 2019.
36. CUF. Anemia. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/anemia#gs.e3yd5f>, acessado a 19 de abril de 2019.

Anexos


Anexo I - Modelo mais antigo da receita manual

Receita médica manual
(Em tamanho A5 com impressão na frente)



REPUBLICA PORTUGUESA

Receita Médica N.º



99999999999999999999

Utiliza: N.º de Utiliza: Telefone: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário:	R.C.: R.C.:	RECEITA MANUAL Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falácia informática <input type="checkbox"/> b) Adaptação do prescitor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Nº 45 recetários
Vinheta do Médico Prescritor	Especialidade: Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição
R. DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem		N.º Externo
1		
Posologia		
2		
Posologia		
3		
Posologia		
4		
Posologia		
Validade: 30 dias Data: ____/____/____ (assinatura)		(assinatura do Médico prescitor)

REG. Nº 180 (Decreto de 1981, S.A.)

207212445

Anexo II - Modelo mais recente da receita manual

R _x DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem		N.º	Extensão
1		8	
Farmácia			
2		8	
Farmácia			
3		8	
Farmácia			
4		8	
Farmácia			
Validade: 30 dias			
Data: 88-88-2088		(Assinatura do Médico Prescritor)	

311649189