

**Canábis para fins terapêuticos e respetivo  
enquadramento regulamentar  
Experiência Profissionalizante na vertente de  
Farmácia Comunitária e Investigação**

**Gonçalo Paisana Pires Almeida**

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

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Doutora Ana Paula Duarte

**junho 2020**



# Agradecimentos

Esta página é talvez a que melhor resume aquilo que foi um longo, árduo, desafiante, mas também profícuo percurso académico. Este percurso que foi marcado por muitos momentos baixos, teve, por outro lado, outros tantos altos, nos quais detenho um grande orgulho. Este conjunto de altos e baixos, traduziu-se num crescimento pessoal e profissional que me tornou uma pessoa melhor, mais ponderada e mais completa a diferentes níveis. No entanto, tudo isto só foi possível de alcançar por, durante este período, ter tido a meu lado um conjunto de pessoas que me guiaram, direta ou indiretamente, e caminharam a meu lado rumo ao sucesso e ao fim desta etapa.

Primeiramente, um obrigado aos meus pais, Fausto e Teresa, pela educação que me deram e pelos valores que me transmitiram. Estes dois elementos foram essenciais e a base pela qual sempre me guiei em todos os ambientes nos quais me inseri. Obrigado também por terem sempre acreditado em mim, mesmo quando tudo não corria da melhor maneira, e por todas as oportunidades que me providenciaram ao longo destes sete anos. Ao meu irmão, Vasco, um obrigado por ser o meu melhor amigo. Por ter sido, sempre, um exemplo a nível académico e por me demonstrar que com persistência e trabalho nada é impossível de alcançar. Aos restantes familiares, por me transmitirem sempre força e perseverança durante este percurso.

Um obrigado sincero à minha orientadora, Professora Doutora Ana Paula Duarte, por ter embarcado comigo nesta última jornada do meu percurso académico, pela disponibilidade ao longo destes últimos meses e pela paciência em corrigir, mais do que uma vez, os mesmos erros.

À Farmácia Latina, ao Dr. Manuel, à Dra. Vânia, ao Sr. Sandro, ao Sr. Pedro e à D. Maria um obrigado pela experiência, aprendizagem e amizades que me providenciaram durante os meses de estágio. Foi com eles que aprendi que um bom ambiente entre a equipa torna todo o trabalho mais fácil.

Aos meus fiéis amigos e companheiros, Gonçalo Paulo e Luís Vítor, por todas os momentos que partilhámos. Pela resiliência que me transmitiram e por nunca abandonarem o barco, que tantas vezes partilhámos, mesmo quando a maré teimava em

estar contra nós, e por estarem sempre presentes nos bons momentos. Se as amigas da faculdade perduram para a vida, estas duas farão, certamente, jus ao ditado.

Ao UBIPharma por me ter dado uma experiência associativa magnífica. Este Núcleo de Estudantes foi um dos alicerces da minha vida académica e que me possibilitou expandir horizontes e atingir sucessos que, nem em sonhos, achei que fossem passíveis de ser atingidos. À Inês, Rodrigo, Beatriz, Marta, Catarina, Luís, Alexandra, Cláudia, Miguel, Gonçalo, Raquel Bento e Ivoneth por terem constituído a minha equipa da 19th EPSSA *Summer University 2017 – Covilhã* e terem sido os responsáveis pela escrita de uma das páginas mais bonitas da história do UBIPharma. Foi um prazer partilhar esta experiência ao vosso lado.

À Iryna, à Inês, à Carolina, à Raquel Ivoneth, ao Alex, ao Mickael e ao meu homónimo Gonçalo Almeida, por me terem feito crescer, pela amizade que me deram e por me fazerem sempre acreditar em mim mesmo.

Aos meus companheiros de *tatami*, pelos ensinamentos que me transmitiram e que caracterizam o *Jiu-Jitsu*. Foram eles muitas vezes que me ajudaram a abstrair dos estudos e que clarearam a mente nos momentos de maior pressão.

À Beatriz e à Liliana, que apesar da distância, estiveram sempre presentes.

Ao “Palácio das Freiras” – Pedro e João – por ter sido o meu “refúgio” depois dos dias exaustivos na Farmácia durante o estágio.

A todos os supracitados e aos outros que também marcaram o meu percurso académico, e que não estão mencionados em cima, um muito obrigado do fundo do coração.





## Resumo

A presente dissertação, que representa a etapa final na obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, encontra-se dividida em dois capítulos. O primeiro diz respeito ao trabalho de investigação realizado sobre a Canábis para fins terapêuticos, sob orientação da Professora Doutora Ana Paula Duarte. O segundo descreve a experiência obtida durante o estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Latina, na cidade de Lisboa e sob supervisão do Dr. Manuel Lopes e Dra. Vânia Ferreira.

A utilização da Canábis data há já imensos séculos na história da humanidade, tendo a sua utilização, quer para fins recreativos quer para fins terapêuticos, sido referida na história chinesa e egípcia. A sua utilização para fins medicinais foi ganhando alguns adeptos até que a sua classificação como sendo uma droga sem uso terapêutico, na Convenção Única Sobre Estupefacientes de 1961, levou a uma diminuição da sua utilização. No entanto, a descoberta do sistema endocanabinóide, no início dos anos 90, levou a que ressurgisse o interesse nesta planta para fins medicinais.

Desde então, o conhecimento acerca dos componentes da canábis tem sido aprofundado, bem como o seu benefício terapêutico para diversas patologias, nas quais os doentes não conseguem alcançar resultados terapêuticos satisfatórios com terapia convencional. Este benefício terapêutico já foi confirmado e demonstrado em algumas patologias tendo, inclusivamente, resultado na aprovação de alguns medicamentos como o *Sativex*, *Cesamet*, *Marinol* e *Syndros* e o *Epidiolex*. Para outras tantas patologias, e apesar do potencial terapêutico ser promissor, é necessário que sejam desenvolvidos mais estudos randomizados controlados (RCT's) de modo a aumentar a robustez científica, abrindo assim portas para a aprovação de mais medicamentos à base desta planta.

A nível regulamentar e legislativo existe ainda uma grande discrepância entre os diferentes países a nível Europeu, que se traduz num difícil acesso equitativo aos medicamentos, preparações e substâncias à base de canábis, por parte dos pacientes. Esta discrepância pede por uma homogeneização que facilite este acesso, sendo também necessária uma classificação diferente desta planta nas Convenções de modo a facilitar a sua comercialização para fins terapêuticos.

O capítulo 2, refere todas as funções desempenhadas ao longo do estágio curricular realizado em Farmácia Comunitária na Farmácia Latina que decorreu entre 16 de setembro de 2019 a 31 de janeiro de 2020. Neste capítulo é descrita toda a realidade experienciada ao longo deste período, desde a organização da farmácia até às competências técnicas desenvolvidas no contacto com o utente e ainda toda a parte financeira e de gestão da farmácia, a qual constitui um dos pilares da realidade farmacêutica nos dias de hoje.

## **Palavras-chave**

Farmácia Comunitária, Canábis para fins terapêuticos, benefício terapêutico, estudos randomizados controlados, nível regulamentar e legislativo



# Abstract

This work that represents the final step of becoming a Master on Pharmaceutical Sciences is divided into two major parts. The first one refers to the investigation work that deals with the study of Cannabis for therapeutic purposes, under supervision of Professor Ana Paula Duarte, PhD. The second one, describes the experience gained during the curricular internship on Community Pharmacy that took place at “Farmácia Latina” in the city of Lisbon under the supervision of the technical director Mr. Manuel Lopes, PharmaD and the Mrs. Vânia Ferreira, PharmaD.

The use of Cannabis has been present for many centuries in the history of Humanity. Either for recreational or medical purposes its use dates back to the history of the Chinese and Egyptian empires. Cannabis for medical purposes gained a lot of attention through the years until it was classified as a drug without medical use under the Single Convention on Narcotic Drugs in 1961. However, the discovery of the endocannabinoid system in the humans in the 90’s, led to an increasing interest of both the scientific community and the patients on this plant.

Meanwhile, there has been a deepening of the knowledge about this plant and its components as well as its therapeutic benefits for a large diversity of diseases, on which the patients cannot achieve proper therapeutic results with the conventional therapies. This benefit has been confirmed in a few diseases, that led to the approval of some medicines like *Sativex*, *Cesamet*, *Marinol*, *Syndros* and *Epydiolex*. On the other hand, there are other diseases on which the potential of this plant was barely demonstrated and therefore it needs to undergo through more randomized controlled trials in order to provide physicians with more consistent evidence. These can be the gateway to new Cannabis-based medicines.

Concerning regulatory and legal issues there is still a huge gap among countries in Europe which translates into an unequal accessibility to the medication by the patients. This gap asks for some harmonization among countries with the final goal of having an easier and more equal access to this type of medication. It is also necessary a different classification of the Cannabis plant regarding the Conventions in order to ease its process of trading for medical purposes.

Chapter 2 refers to all the tasks and duties done during the curricular internship in Community Pharmacy that took place at “Farmácia Latina” from the 16<sup>th</sup> September 2019 till the 31<sup>st</sup> January 2020. It describes the reality of the daily routine within the pharmacy as well as all the technical skills required to interact with the patients and also the economic and financial management of the pharmacy.

## **Keywords**

Community Pharmacy, Cannabis for therapeutic purposes, therapeutic benefits, randomized clinical trials, regulatory and legal issues



# Índice

Capítulo 1 – Canábis para fins terapêuticos e respetivo enquadramento regulamentar ..1	
1. Introdução .....	1
2. Materiais e métodos.....	3
3. História .....	5
4. Caracterização botânica e composição química .....	7
5. Utilização para fins terapêuticos.....	11
5.1. Sistema endocanabinóide.....	11
5.2. Indicações terapêuticas.....	12
5.2.1. Dor crónica .....	12
5.2.2. Espasticidade associada à esclerose múltipla (EM) .....	14
5.2.3. Epilepsia e transtornos convulsivos graves na infância (síndromes de <i>Dravet</i> e <i>Lennox-Gastaut</i> ).....	17
5.2.4. Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (CINV) .....	20
5.2.5. Síndrome de <i>Gilles de la Tourette</i> (GTS).....	22
5.2.6. Glaucoma .....	24
5.2.7. Estimulação do apetite.....	25
5.3. Utilização .....	27
6. Farmacologia .....	29
6.1. Segurança .....	31

6.1.1. Efeitos tóxicos .....	31
6.1.2. Interações .....	32
7. Enquadramento regulamentar .....	33
7.1. Evolução legislativa e panorama atual.....	33
7.2. Autorização de Introdução no Mercado (AIM) .....	35
7.3. Alternativas regulamentares para aceder a medicamentos à base de canábis.....	39
7.4. Situação atual em Portugal: caso do <i>Sativex</i> .....	40
7.5. Futuras direções .....	41
8. Discussão e Conclusões .....	45
9. Bibliografia .....	47
Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária.....	56
1. Introdução .....	56
2. Organização da Farmácia .....	58
2.1. Espaço físico da farmácia .....	58
2.2. Recursos Humanos .....	59
2.3. Material Informático .....	60
3. Medicamentos e sistemas de classificação .....	60
4. Aprovisionamento e armazém .....	61
4.1. Receção .....	62
4.2. Armazenamento .....	63
4.3. Devoluções .....	63

4.4. Controlo de temperaturas.....	63
4.5. VALORMED.....	64
4.6. Controlo dos prazos de validade.....	64
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	65
6. Dispensa de Medicamentos SRM .....	66
6.1. Receituário .....	66
6.2. Sistemas de participação.....	69
6.3. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes .....	70
6.4. Dispensa de medicamentos em urgência .....	71
6.5. Dispensa de medicamentos em serviço .....	72
6.6. Enquadramento legal dos genéricos.....	72
7. Dispensa de MNSRM e a automedicação .....	73
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	74
8.1. Produtos de dermofarmácia e cosmética .....	74
8.2. Suplementação alimentar .....	75
8.3. Produtos dietéticos para alimentação especial.....	76
8.4. Medicamentos de uso veterinário .....	76
9. Outros cuidados de saúde.....	76
9.1. Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos .....	76
9.1.1. Medição da glicémia capilar .....	77
9.1.2. Medição do colesterol total e glicéridos .....	77

9.1.3. Medição de tensão arterial .....	78
9.2. Administração de injetáveis .....	79
9.3. Consultas de nutrição .....	79
10. Preparação de medicamentos.....	80
11. Gestão.....	81
12. Fim de ano .....	82
13. Bibliografia .....	83
Anexo I – Ficha de preparação da Vaselina Salicilada .....	86
Anexo II – Procedimentos de fim de ano.....	90
Anexo III- Casos Clínicos .....	92

# Lista de Figuras

Figura 1: a) espécie sativa; b) indica; c) ruderalis; .....	8
Figura 2: e estruturas químicas de quatro canabinóides, $\Delta^9$ -THC, $\Delta^8$ -THC, canabidiol (CBD) e canabinol .....	10
Figura 3: R Recomendações relativamente à canábis do ECDD .....	44



# Lista de Tabelas

Tabela 1: Disponibilidade dos medicamentos à base de canábis em países Europeus .....38



## Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMP	Adenosina Monofosfato Cíclica
AUE	Autorização de utilização especial
BD	Biodisponibilidade
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabidiólico
CBN	Canabinol
CECO	Óleo de cânabis enriquecido em CBD
CHMP	Comité para produtos medicinais para uso humano
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CHCL	Centro Hospitalar de Lisboa Central
CINV	Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia
DS	Síndrome de Dravet
ECDD	Comité Especial de Dependência de Drogas
EEE	Espaço Económico Europeu
EM	Esclerose Múltipla
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EU	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FQ	Físico-químicas
GACP	<i>Good Agriculture and Cultive Practises</i>
GTS	Síndrome de Gilles de la Tourette
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
INCB	Conselho Internacional de Controlo Narcótico
IR	Resposta inicial
LGS	Síndrome de Lennox-Gastaut
NK-1R	Recetores da neuroquinina-1
NRS	Escala de avaliação numérica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDHD	Perturbação de hiperatividade com distúrbio de atenção
PIO	Pressão intraocular

PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
PYY	Péptido YY
QT	Quimioterapia
RCT	Estudo randomizado controlado
SNC	Sistema Nervoso Central
SPEM	Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla
THC	Tetrahydrocannabinol
THCA	Ácido Tetrahydrocannabinólico
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TSSL	Tourette Syndrome Symptom List
UN	Nações Unidas
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
YGTSS	<i>Yale Global Tic Severity Scale</i>
2-AG	Araquidonoil glicerol





# Capítulo 1 – Canábis para fins terapêuticos e respetivo enquadramento regulamentar

## 1. Introdução

Ao longo dos últimos anos, apesar de a canábis liderar a lista de drogas ilícitas mais consumida à escala global, sendo até considerada por muitos uma droga de entrada para outras mais pesadas, temos assistido a um crescente debate relativamente à sua utilização para fins recreativos e medicinais. A nível científico, existem defensores das propriedades medicinais de alguns constituintes desta planta para diversas patologias e condições e outros que defendem que o benefício não compensa o risco, criando-se, portanto, uma discussão acesa em torno da mesma. O objetivo desta dissertação é reunir toda a informação atual disponível sobre o uso da canábis e seus derivados para fins terapêuticos, fazendo referência a estudos importantes da aplicação da mesma para diversas patologias.

Primeiramente, e para que haja um enquadramento daquilo que será descrito em capítulos seguintes, será abordado o conteúdo histórico desta planta, que remonta há vários séculos na história humana, até à sua utilização nos dias de hoje.

No que à caracterização da canábis diz respeito, foi considerado importante fazer a distinção entre as diferentes espécies da planta existentes, identificar os diferentes constituintes e especificar os efeitos provocados pelos mesmos no organismo humano. Foi também abordada a farmacocinética, a farmacodinâmica e os efeitos adversos por esta causados.

Seguidamente, irá ser analisada a utilização de derivados desta planta para as patologias aprovadas pelo INFARMED, em deliberação, referenciando outros artigos científicos, com o intuito de avaliar o benefício *vs.* risco da sua utilização, tentando também perceber a eficácia e a segurança dos mesmos.

Já numa outra perspetiva, será também analisada a vertente legislativa que envolve a utilização da canábis e derivados para fins terapêuticos. Este ponto torna-se de extrema relevância uma vez que este mercado, sendo muito recente, tem ainda muitas discrepâncias legais entre os vários países que já legalizaram alguns produtos

derivados desta planta, tornando-se, portanto, importante que haja uma uniformização a nível internacional, de modo a que todos os doentes tenham igual facilidade de acesso aos mesmos. Para finalizar, torna-se pertinente identificar as futuras direções que possam potenciar a utilização da canábis e dos seus constituintes para uma mais vasta gama de patologias.

## 2. Materiais e métodos

A pesquisa de literatura científica, que serviu de base para esta dissertação, teve início em dezembro de 2019 e envolveu duas bases de dados: *Google Scholar* e *Pubmed*. Apesar de a *Cannabis for medical/therapeutic purposes* ser um tema bastante atual, a pesquisa por esta expressão levou a resultados demasiado vagos e dispersos. Por esta razão, e como o intuito desta dissertação passava por encontrar evidências sobre a utilização desta planta para uma lista específica de indicações terapêuticas, as expressões utilizadas na pesquisa foram *medical cannabis* + indicações terapêuticas, individualmente. O limite temporal aplicado foi de cinco anos e dois critérios de inclusão foram tidos em conta nesta pesquisa:

- se o artigo abordava a Canábis para fins medicinais para a indicação terapêutica em causa;
- se apresentavam ou faziam referência a estudos randomizados controlados de modo a demonstrarem a eficácia terapêutica da mesma;

No esquema seguinte é possível verificar os resultados da pesquisa para as duas bases de dados:

	Pubmed	Google Scholar		
"Medical Cannabis AND"	"chronic pain"	251	18500	* → 7
	"appetite stimulation"	17	5890	* → 5
	"Cancer induced nausea and vomiting (CINV)"	20	13100	* → 5
	"epilepsy"	163	8130	* → 9
	"gilles de la tourette"	30	662	* → 7
	"glaucoma"	26	2510	* → 5
	"multiple sclerosis spasticity"	57	4040	* → 6

É relevante mencionar que como a pesquisa no *Google Scholar* resultou num elevadíssimo número de artigos, e muitos deles não tinham qualquer ligação a nenhum dos itens pesquisados, apenas os primeiros 100 artigos, de cada base de dados, foram sujeitos a *screening*. Neste *screening* foi tido em conta o *abstract*, o texto integral, a acessibilidade e a repetição dos artigos. Este *screening* é representado pelo asterisco presente na figura e resultou num total de 44 artigos que foram utilizados, maioritariamente, no capítulo da utilização para fins terapêuticos.

Mais alguns artigos foram consultados no âmbito de outros capítulos, como a história e farmacologia da planta. E, nomeadamente para o capítulo do enquadramento regulamentar, foram ainda utilizados outros sítios de pesquisa, nomeadamente, o Diário da República Eletrónico, bem como o site e documentos nele presentes da EMA, do INFARMED e do EMCDDA.

### 3. História

De modo a que haja um melhor entendimento da utilização medicinal da canábis, é necessário perceber, primeiramente, um pouco do contexto no qual esta surgiu e o posterior desenrolar do paradigma envolto na mesma.

A utilização da canábis foi datada há longos séculos na história da humanidade sendo utilizada para diferentes finalidades, sendo por isso, possivelmente, uma das plantas mais antigas a serem cultivadas [1]. Por volta do século 12000 a.C., na China, o seu cultivo tinha como principal finalidade a colheita de cânhamo para posterior utilização em cordas e fibras devido à sua elevada resistência. Os primórdios da sua utilização, para fins medicinais, dizem respeito ao reinado do imperador *Shen-Nung*, considerado o “pai” da medicina chinesa, durante o qual este prescrevia a planta acreditando que ela possuía efeitos neuroprotetores [2]. *Russo* descreve ainda a presença de evidência relacionada com a utilização da planta para o tratamento de convulsões noturnas, nas regiões de Acádia e Suméria, por volta do século 1800 a.C.. Também no Egito, há evidência da utilização da canábis, juntamente com outras substâncias, para o tratamento de afeções oculares e das unhas dos pés, sendo que, mais tarde, estas práticas medicinais foram disseminadas para outras partes do globo como a Índia, Europa e América do Norte[1].

Nos finais de 1830, um médico Irlandês – *William Brooke O’Shaughnessy* - viajou pela Índia onde desenvolveu os seus conhecimentos acerca da utilização terapêutica da canábis e onde publicou os seus primeiros artigos respeitantes a esta temática[1][3]. Foi aqui que verificou o potencial e a eficácia dos extratos e tinturas de canábis em diversas patologias como a espasticidade causada pelo tétano e ainda descreveu os resultados obtidos numa experiência com uma bebé de 40 dias, que sofria de convulsões noturnas, e à qual foram administradas gotas das tinturas supramencionadas, por via sublingual, tendo o tratamento tido uma duração de algumas semanas até não se verificarem mais convulsões [2]. Anos mais tarde, quando regressou da Índia, aquele médico trouxe consigo os conhecimentos dos extratos e tinturas derivados da planta, sendo estes, posteriormente, adotados na Europa e na América do Norte, por vários médicos. Em Londres, foi registado o primeiro tratamento, com sucesso, de enxaquecas, com o extrato de *Squire* – uma tintura derivada da *Cannabis Indica* – pelo médico *Jonh Clendinning* num dos seus pacientes [1].

Estas descobertas lideraram o caminho para, no início do século XX, a existência de um crescente debate em torno da Canábis e da sua utilização para fins medicinais. Porém, apesar dos potenciais efeitos terapêuticos demonstrados pelos estudos antecedentes, a canábis foi classificada como droga sem uso terapêutico na Convenção Única de Estupefacientes das Nações Unidas em 1961. Apesar disto, nos anos 90, a descoberta do sistema endocanabinóide no cérebro humano levou a que, nos anos seguintes, ressurgisse o interesse nesta planta para fins medicinais. Com isto foi possível proceder ao estudo e caracterização dos seus compostos, bem como caracterizar a sua estrutura e atividade [4].

Nos últimos 25 anos, a nível global, tem sido exaustivo o estudo da canábis e dos seus derivados, tendo os EUA aprovado referendos relativos à aprovação da canábis para fins terapêuticos para diversas doenças e o Canadá introduzido um programa médico da canábis, que mais tarde foi adotado por outros países da Europa legislando o uso desta planta sob determinadas condições específicas [4].

Atualmente, em Portugal, já existe um quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis [5], tendo, inclusive, sido aprovada uma lista de indicações terapêuticas consideradas apropriadas para a utilização de preparações e substâncias à base de canábis [6].

## 4. Caracterização botânica e composição química

A canábis é uma planta dioica, significando isto que pode ter pés masculinos e femininos, de cultivo anual e pertencente à família *Cannabaceae* [7][8]. O nome *Cannabis sativa*, foi utilizado, pela primeira vez, pelo médico e botânico alemão – *Leonhart Fuchs* – no seu livro “the new herbal”, acompanhado da respetiva ilustração do cânhamo originário da Europa. *Schultes* e colaboradores e *Anderson* foram responsáveis por realizar uma divisão baseada nos atributos morfológicos das plantas descrevendo três tipos distintos. A *Cannabis sativa L.* como sendo uma planta alta e cuja finalidade era o seu uso psicoativo ou para uso das suas sementes. A *Cannabis indica Lam.*, uma planta de pequenas dimensões, originária do Afeganistão e com quantidades equiparáveis de tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol CBD, cuja utilidade era a produção de haxixe. E por fim, a *Cannabis ruderalis Jan.*, também ela de dimensões pequenas, mas com folhas de grandes dimensões e, geralmente, com baixo teor em canabinóides. Com base em variações genéticas, *Hillig* concluiu que deveria ter existido uma separação, prévia à intervenção humana, entre duas espécies principais, a *Cannabis sativa* e a *Cannabis indica*. [1].

Esta distinção entre espécies de canábis gerou muita discussão entre autores, uma vez que uns defendiam a existência de três espécies distintas enquanto outros defendiam uma única espécie sendo esta dividida em três subespécies [9][10]. Atualmente, e tendo por base os estudos mencionados, são reconhecidas três subespécies desta planta a *Cannabis sativa*, a *Cannabis indica* e a *Cannabis ruderalis*, que pertencem à mesma espécie *C. sativa* [11][12][12], ilustradas na figura 1.

O perfil da canábis é bastante complexo sendo a sua composição química alvo de discórdia entre a literatura. Tentando precisar em números, e seguindo uma linha orientadora dos artigos que se aproximaram entre si em relação a este tópico[7][12][13], esta planta é constituída por cerca de 450 a 500 compostos químicos conhecidos na sua composição. Destes destacam-se os canabinóides, os terpenos, os flavonoides, os compostos nitrogenados, os aminoácidos, ácidos gordos, entre muitos outros [14][3]. Os compostos variam consoante a espécie de canábis e dentro de cada espécie os níveis destes compostos variam de planta para planta, sendo influenciadas pelas condições de crescimento [15].



Figura 1: Espécies de *Cannabis*: a) *sativa*; b) *indica*; c) *ruderalis*. [1]

O termo “canabinóide” foi, originalmente, atribuído aos compostos hidrocarbonetos aromáticos oxigenados com 21 carbonos que se encontravam, naturalmente, na planta da canábis. Atualmente, este termo engloba tanto os compostos naturais da planta como os compostos sintéticos que mimetizam as ações destes. É comum atribuir a designação “fitocanabinóide” aos canabinóides que são produzidos pela planta [16].

Os canabinóides são compostos químicos e, até hoje, foram identificados mais de 100. Alguns deles possuem atividade psicoativa, como é o caso do  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). A sua estrutura química é constituída por 21 carbonos e possui um anel ciclohexeno, um tetraidropirano e um benzeno. Destes canabinóides, destacam-se o  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), o canabidiol (CBD), o canabinol (CBN) e, em quantidades menores, o  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) por serem aqueles que, até ao momento, são mais estudados (Figura 2) [17]. O  $\Delta^9$ -THC é aquele que apresenta

maior potência a nível psicoativo, e é sintetizado nos tricomas glandulares das flores, folhas e brácteas da planta feminina. O CBD foi isolado, pela primeira vez, do óleo de cânhamo em 1940 [14] e apesar de ter atividade farmacológica, não possui propriedades psicoativas como o THC, podendo, no entanto, influenciar as mesmas fazendo com que estas sejam neutralizadas [18][10]. Para além do seu agonismo serotoninérgico, o CBD pode ainda inibir a inativação de adenosina, podendo assim sugerir-se um potencial efeito terapêutico na dor e inflamação, sendo que as suas características anti-oxidantes e anti-inflamatórias podem explicar o seu potencial neuro protetor [14]. Tanto o  $\Delta^9$ -THC como o CBD existem, em grandes quantidades, na planta sob a forma dos seus precursores carboxílicos, ácido  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinólico (THCA) e ácido canabidólico (CBDA), respetivamente, e são descarboxilados por ação do calor ou combustão[1][14]. Estes compostos variam consoante a espécie de cânabis sendo o THCA mais comumente encontrado na *Cannabis sativa*, enquanto o CBDA se apresenta em níveis mais elevados na *Cannabis indica*, usualmente associada ao cânhamo[19].

Os terpenos, por sua vez, são compostos orgânicos aromáticos que conferem à Canábis o seu cheiro característico e sabor [19]. Foram já identificados mais de 120 tipos diferentes nesta planta e, ao contrário dos canabinóides, os terpenos principais como o mirceno, alfa-pineno, beta-cariofileno, podem ser encontradas de uma maneira abundante na natureza. Acredita-se que estes possam atuar sinergicamente com os canabinóides, modificando ou promovendo os seus efeitos terapêuticos e apesar de esta associação ser ainda algo precoce, isto pode advir do facto de os terpenos terem a sua própria atividade farmacológica, como anti-inflamatória, neuroprotetora e até mesmo analgésica [20].

Estes compostos, juntamente com os canabinóides, têm tido um papel relevante enquanto marcadores químicos em estudos que têm como intuito caracterizar as diferentes espécies de plantas de cânabis. Um destes estudos, envolveu a análise dos perfis de terpenos na composição de 16 plantas de diferentes espécies de cânabis. As amostras foram separadas em dois grupos distintos, o grupo “maioritariamente sativa” e o grupo “maioritariamente indica”, tendo por base as características morfológicas, já referidas anteriormente. Nesta análise verificou-se que o primeiro grupo tinha na sua

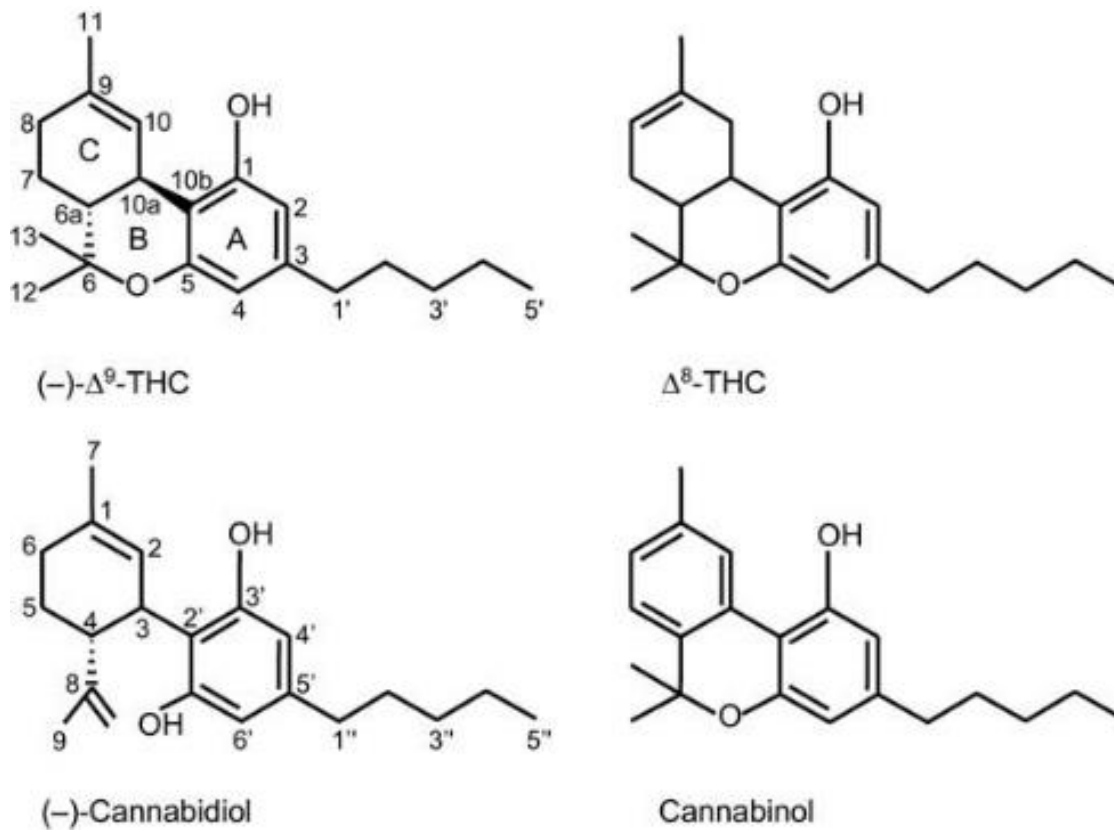


Figura 2: Estruturas químicas de quatro canabinóides,  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC, canabidiol (CBD) e canabinol. [16]

composição terpenos mais complexos, tendo algumas variedades o alfa-terpinoleno ou o alfa-pineno presentes em maior quantidade e outras o beta-mirceno, como mais abundante, seguido do alfa-terpinoleno, enquanto no segundo grupo o beta-mirceno era o terpeno mais abundante seguido do limoneno ou alfa-pineno. Esta análise permitiu evidenciar que a variação dos terpenos é grande entre as diferentes espécies e que esta caracterização pode ser usada para caracterizar os tipos de canábis [10].

## **5. Utilização para fins terapêuticos**

### **5.1. Sistema endocanabinóide**

A descoberta do sistema endocanabinóide no cérebro e corpo humano remonta a meados de 1990. Este é um sistema neuro modulador que desempenha um papel importante na regulação de funções biológicas como a dor, a memória, a cognição, o apetite, a imunidade, o sono e o movimento [11]. Para além disso, contribui ainda para a plasticidade sináptica e respostas a agressões internas e externas [21].

No que à sua constituição diz respeito, encontram-se os recetores canabinóides, em grande quantidade, os canabinóides endógenos – endocanabinóides - e ainda as enzimas responsáveis pela sua síntese e degradação. Os recetores canabinóides mais abundantes são os CB1 e estão localizados no sistema nervoso central (SNC), particularmente no córtex, ganglia basal, hipocampo e cerebelo [16][22]. Porém existem outros, em menor quantidade, como o CB2 que se localizam no sistema periférico. Ambos estão associados a proteínas G e quando ativados inibem a Adenil ciclase. Com isto, impedem a conversão da adenosina monofosfato (AMP) em AMP cíclico que, por sua vez, leva à abertura dos canais de potássio e ao fecho dos canais de cálcio. Isto traduz-se numa diminuição da transmissão de sinais e reduzida libertação de neurotransmissores GABA e glutamato [23]. Relativamente aos endocanabinóides lipídicos, os mais estudados são a anandamida – N-araquidonoil etanolamina – e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) que apesar de terem ambos ácido araquidónico na sua constituição, são sintetizados e degradados por diferentes vias enzimáticas. Também diferente é a afinidade que cada um deles tem para os recetores canabinóides sendo o 2-AG um agonista, com elevada afinidade, para o CB1 e CB2 e, por outro lado, a anandamida um agonista, com baixa afinidade para os supramencionados [21].

Tal como os endocanabinóides, também os canabinóides exógenos derivados da canábida possuem diferentes afinidades para os recetores endocanabinóides. O THC possui afinidade para os recetores CB1 e CB2, sendo mais efetivo no primeiro, e atua como um agonista parcial dos mesmos. Por outro lado, o CBD tem uma baixa afinidade para ambos os recetores. Há, no entanto, evidência que sugere que este possa modular o recetor CB1 através de um mecanismo alostérico [18][24].

## 5.2. Indicações terapêuticas

A descoberta e compreensão do sistema endocanabinóide foi o ponto de partida para retomar o interesse da utilização da canábis para fins terapêuticos. Por isso, neste próximo subcapítulo vão ser abordadas as propriedades terapêuticas desta planta e dos seus compostos para algumas indicações terapêuticas. Para isso, recorreremos a evidência científica presente nas mais diversas plataformas de pesquisa científica.

### 5.2.1. Dor crónica

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) descreve a dor como sendo uma “experiência multidimensional, desagradável, que envolve não só uma componente sensorial como também uma componente emocional que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial”. Podemos distinguir dois tipos de dor, a nociceptiva e a neuropática, dividindo-se esta última em periférica e central. A primeira é causada por lesão do tecido corporal e em resposta a esta as células do sistema imunitário vão libertar mediadores inflamatórios como a histamina e prostaglandinas. A segunda resulta da lesão ou disfunção do sistema nervoso periférico, sendo esta transmitida imprecisamente aos centros da dor. A última acontece devido a uma amplificação dos sinais periféricos devido a uma disfunção ou lesão do trato neoespinotalâmico [25]. A dor crónica é aquela que se manifesta de forma contínua ou recorrente, com uma duração superior a 3 meses, ou que persiste para além do tempo normal de uma doença aguda ou da cura da lesão que a originou [26].

A dor crónica é um dos principais motivos para a procura de cuidados de saúde, sendo, por exemplo, nos Estados Unidos da América (EUA) das condições de saúde mais prevalentes e das que acarreta mais custos financeiros, ascendendo mesmo aos 600 mil milhões por ano [25]. Uma das razões pelas quais se começou a colocar a hipótese da utilização da canábis para esta condição, foi devido ao uso excessivo de opióides para o tratamento da dor crónica [27]. Estes constituíam uma das mais frequentes opções de tratamento para a dor crónica, no entanto, a sua utilização, a longo prazo, está associada diversos efeitos adversos graves e pode não providenciar, em alguns casos, um correto alívio da dor [28]. Dos efeitos adversos destacam-se o desenvolvimento de tolerância, abuso e dependência destas substâncias que, conseqüentemente, resultaram num elevado número de mortes por *overdose*. Foi inclusivamente desenvolvido um questionário, cujos resultados foram publicados pela

*American Pain of Society*, onde foi avaliada a eficácia da canábis para fins medicinais em indivíduos com dor crónica e cuja medicação habitual passava por opióides, anti-inflamatórios não esteróides, anti-depressivos, etc. Neste questionário foram abordados alguns aspetos como o tipo de canábis usado, o método e frequência de uso, alterações na medicação previamente usada e respetivos efeitos adversos e qualidade de vida no pós-iniciação da canábis. Após análise dos 184 questionários que se encontravam devidamente preenchidos, foi interessante verificar que, após a introdução da canábis no esquema terapêutico, foi observada uma diminuição dos efeitos adversos da medicação previamente utilizada. Em relação aos opióides, a utilização da canábis permitiu uma redução do número de medicamentos administrados, uma redução da limitação da atividade diária e, por fim, uma melhoria na qualidade de vida destes indivíduos [27]. O uso de canábis levou conseqüentemente a uma diminuição do uso de opióides e a uma redução na taxa de mortalidade por overdose causada pelos mesmos nos estados em que esta planta foi legalizada [24][25].

Para melhor entender o papel dos componentes da canábis na dor, é necessário compreender o envolvimento dos endocanabinóides na mesma. A anandamida e o 2-AG são produzidos, por diferentes vias, nos tecidos danificados, com o intuito de suprimir a sensibilização e a inflamação através da ativação dos recetores canabinóides. O primeiro é mobilizado em resposta à inflamação e a danos nos tecidos nervosos e modulam os sinais nociceptivos por ativação dos recetores CB<sub>1</sub>, enquanto o segundo tem um papel proeminente na modulação da dor, por induzir analgesia em situações de stress. Esta perceção do funcionamento dos endocanabinóides na modulação da dor, dá-nos uma perspetiva de como os canabinóides exógenos irão atuar e qual a sua eficácia. O THC demonstrou produzir, em modelos animais, efeitos analgésicos e anti hiperalgésicos, este último contrariamente aos opióides [25].

Um dos artigos mais citados a nível de literatura científica é o de *Whiting* e colaboradores [29], no qual, através de uma revisão sistemática e meta análise, foi avaliado o efeito terapêutico dos canabinóides para diversas indicações terapêuticas. Este trabalho incluiu 28 ensaios controlo randomizados (*randomized control trials - RCT's*) em pacientes com dor crónica, sendo esta originária de diversas condições como a dor neuropática - a mais frequente -, dor derivada de cancro, neuropatia diabética, fibromialgia, neuropatia sensorial associada a *HIV*, e dor refratária devido a esclerose múltipla, artrite reumatoide, dor central e dor induzida por quimioterapia. Destes 28 *RCT's*, 22 avaliaram canabinóides derivados da planta da canábis

(*nabiximols* - extrato padronizado de THC e CBD presente no *Sativex* - em 13, flor fumada/vaporizada em 5, THC sob forma de spray para a mucosa oral em 3, e THC oral em 1) e 5 avaliaram um análogo sintético de THC, como a nabilona. Todos eles envolveram controlo com placebo à exceção de um no qual o controlo foi feito com a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico. Apesar de a maioria destes estudos ter um elevado risco de *bias*, a generalidade sugeriu uma melhoria no controlo da dor, no entanto, sem que se verificasse significância estatística. Um dos estudos que avaliou o THC fumado e 7 que avaliaram o *nabiximols* foram os que demonstraram maior efeito benéfico, com uma diminuição de cerca de 30% na dor [29].

Num outro estudo, no qual se avaliou a eficácia a curto-prazo e a tolerabilidade da canábis inalada na dor provocada pela neuropatia diabética, onde 16 pacientes foram expostos ao placebo *vs.* diferentes composições de THC – baixa (1% THC), média (4% THC) e alta (7%), Wallace *et al.* (2016) demonstraram existir uma redução dose-dependente na intensidade da dor. Refere, no entanto, e fazendo referência a outros dois estudos, que existe ainda incerteza em relação à dose que resulta em analgesia, uma vez que no primeiro, o THC em doses médias, 3,5%, mostrou ser tão eficaz no alívio da dor como em doses elevadas, 7%. Já no segundo estudo, demonstrou que um spray sublingual, composto por THC e CBD, foi apenas eficaz em doses baixas e médias no combate à dor resultante de cancro, não tendo sido registada qualquer eficácia do mesmo em doses altas. Todos os pacientes registaram efeitos adversos sendo os mais frequentes euforia e sonolência [13].

O inquérito onde foi abordado os benefícios da canábis em prol dos opióides juntamente com estas duas revisões sistemáticas, que englobaram uma grande diversidade de RCT's, demonstram que existe evidência substancial em relação à eficácia da utilização de componentes da canábis como alternativa terapêutica no combate à dor crónica, maioritariamente, na dor neuropática.

### **5.2.2. Espasticidade associada à esclerose múltipla (EM)**

A esclerose múltipla é uma doença crónica autoimune que afeta o sistema nervoso central (SNC) – mais propriamente o cérebro e a medula espinhal -, levando à destruição da mielina [30], que é a camada de gordura que reveste as fibras nervosas e que é essencial na transmissão de informação entre o cérebro e o restante corpo. O processo inflamatório desta doença leva à lesão das células nervosas, o que provoca perda permanente de diversas funções, dependendo da localização afetada, sendo a

sua progressão variável e imprevisível e manifestando-se a vários níveis como perda de sensibilidade e sensação de formiguelo, falhas de memória e concentração, alterações na visão, alterações do equilíbrio, alterações no humor, fadiga e espasticidade muscular [31]. Segundo a *National Multiple Sclerosis Society* a espasticidade é um sintoma comum e incapacitante que se manifesta em cerca de 80% dos pacientes com EM, tendo um grande impacto na qualidade de vida. Esta é descrita como sendo uma rigidez contínua dos músculos, levando à sensação de peso muscular e dificuldade no seu movimento, estando, normalmente, associada a diversas complicações como espasmos, disfunção urinária, dor e distúrbios de sono [32][33].

O tratamento desta doença está confinado ao seu tratamento sintomático, sendo que os objetivos deste tratamento devem passar também por evicção/eliminação dos gatilhos que possam despoletar ou aumentar a espasticidade, redução da dor, manutenção ou melhoria das funções básicas e melhoria da qualidade de vida. A fisioterapia também é considerada em muitos casos, no entanto e não sendo esta suficiente, recorre-se à terapêutica farmacológica. Esta engloba, mais comumente, medicamentos, por via oral, como o baclofeno, tiazidina, gabapentina, dantroleno, benzodiazepinas como o diazepam e clonazepam que apesar de atuarem por diferentes mecanismos, causam relaxamento muscular. Esta terapêutica não é, no entanto, completamente eficaz no controlo dos sintomas e está associada a diversos efeitos adversos [34][35][30]. Existe ainda uma grande porção de pacientes que não respondem a esta medicação e para estes existem outras opções como o baclofeno intratecal, que apesar de ser uma opção válida com eficácia terapêutica demonstrada, tem um custo financeiro elevado e por se tratar de um procedimento invasivo, está associado a complicações como infeções. Quando se trata de espasticidade focal, também é possível considerar injeções de toxina A botulínica com o intuito de reduzir a mesma [32]. Apesar de toda esta panóplia terapêutica, a sua ineficácia terapêutica levou a que fosse necessário considerar alternativas e quando do estudo do sistema endocanabinóide e dos componentes da canábis foram sugeridos alguns mecanismos plausíveis para a redução da espasticidade, nos quais o  $\Delta^9$ -THC desempenhava um papel importante na redução pré-sináptica do glutamato – neurotransmissor excitatório – e levando também a ativação do recetor CB1 à diminuição dos mesmos [33]. Foi então que em 2011, foi aprovada a utilização do *Sativex* para a espasticidade moderada a grave resistente às outras formas de tratamento.

*Giacoppo* e colaboradores [30] incluíram no seu trabalho 3 RCT's que visaram demonstrar a eficácia do *Sativex*. O primeiro, com a duração de 10 semanas, que envolveu 160 pacientes com EM que experienciavam sintomas como espasticidade, espasmos e disfunções urinárias, onde avaliou a ação terapêutica do *Sativex vs.* placebo. Neste estudo verificou-se uma redução da *Visual Analog Scale* (VAS) (0-100; sendo 0= sem espasticidade e 100= espasticidade máxima) no grupo submetido ao *Sativex* relativamente ao grupo submetido ao placebo. Verificou-se também, ainda que sem significância estatística, uma melhoria nos sintomas relacionados com a disfunção urinária e na mobilidade dos pacientes. O segundo, da mesma autoria do primeiro, procedeu à monitorização de 137 pacientes, dos 160 do estudo anterior, e comprovou a eficácia a longo prazo, mais detalhadamente ao longo de 82 semanas, do *Sativex* nas mesmas dosagens, verificando-se melhorias na espasticidade e, portanto, uma redução no valor do VAS. O terceiro remete para um RCT de fase 3, envolvendo 8 centros do Reino Unido e 4 da Roménia com um total de 189 pacientes onde se avaliou, diariamente, o grau de espasticidade através de uma escala de avaliação numérica (NRS) (0-11; 0= sem espasticidade e 11= espasticidade máxima). Destes pacientes, o grupo exposto ao *Sativex* registou uma redução de 1,18 pontos na NRS, relativamente aos 5,49 pontos de origem, enquanto que o grupo exposto ao placebo denotou um decréscimo de 0,63 pontos na NRS relativamente aos 5,39 pontos de origem. Esta diferença entre os dois grupos foi, estatisticamente, significativa e 48 pacientes, que se encontravam no grupo submetido ao *Sativex*, registaram ainda uma redução superior a 30% na espasticidade [30].

Em Itália, num estudo que envolveu um total de 1615 pacientes, foi medida a eficácia do tratamento com *Sativex* a longo prazo, através do limite da resposta inicial (IR), definido como uma melhoria  $\geq 20\%$  da NRS comparado com o valor de referência inicial, e através do limite da resposta clínica relevante (CRR), definido como uma melhoria de  $\geq 30\%$  da NRS comparado com o valor de referência inicial. Os resultados foram registados ao fim de 1 mês (T1), 3 meses (T2) e 6 meses (T3), e foi possível verificar que ao fim de um mês 70,5% dos pacientes tinham atingido o limite IR e 28,2% tinham atingido o limite CRR. Do grupo que atingiu o IR, verificou-se uma redução média de 30,3 a T1 e 33,3% a T3 e do grupo que atingiu CRR verificou-se uma redução média de 40,8% a T1 e 43,4% a T3. Tais valores demonstram uma redução significativa na espasticidade não só ao fim de um mês de tratamento, como também ao fim de 6 sugerindo a eficácia a longo prazo deste medicamento [34].

Transversalmente a todos os estudos acima referidos, foi verificado uma redução no número de pulverizações, ao longo do tempo, sugerindo que a eficácia do *Sativex* poderá ser mantida com doses mais baixas, não existindo, portanto, a necessidade de a aumentar para se verificar o mesmo efeito. Alguns efeitos adversos foram verificados nestes estudos, ainda que em quantidades pouco significativas. Destes os mais comuns foram de índole psiquiátrico, como confusão, ataques de pânico e ansiedade, alucinações, registando-se também alguns de carácter cognitivo como défice de atenção e ainda alguns como fadiga, tonturas e sonolência. Todos os estudos foram conclusivos em relação não só à eficácia do *Sativex*, como também à sua segurança e tolerabilidade por parte dos pacientes com espasticidade moderada a severa devida a EM.

### **5.2.3. Epilepsia e transtornos convulsivos graves na infância (síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*)**

A epilepsia é uma doença neurológica que envolve o sistema nervoso e manifesta-se sob a forma de convulsões, que são consequência de uma alteração da atividade elétrica que ocorre no cérebro. Esta descarga elétrica anormal é imprevisível podendo as convulsões ter uma duração entre segundos a minutos [36]. O tratamento desta doença é direcionado para o controlo ou prevenção da ocorrência das convulsões, existindo uma extensa panóplia de opções terapêuticas para este efeito [37]. No entanto, e apesar desta panóplia ser extensa, muitos pacientes não conseguem obter um controlo adequado das convulsões [14][38]. A liga internacional contra a epilepsia definiu “epilepsia resistente a tratamento” como sendo a falha no controlo adequado das convulsões após, pelo menos, dois medicamentos antiepiléticos tolerados e adequados ao paciente [39][40] [41], sendo que, aproximadamente, 33% dos adultos e 20% das crianças são resistentes ao tratamento convencional [42][43].

Devido a esta limitação, outras considerações farmacológicas foram tidas em conta, tendo um dos componentes da canábida, o CBD, ganho um especial destaque como alternativa terapêutica uma vez que a sua aplicação para esta patologia remonta, como já mencionado em capítulos anteriores, há vários séculos atrás. Este destaque direciona-se mais especificamente para dois tipos de epilepsia severa infantil e resistente a tratamento, a síndrome de *Dravet* (DS) e *Lennox-Gastaut* (LGS) [23][44]. A primeira tem uma forte componente genética envolvida e manifesta-se entre os 4 e 12 meses de vida e a segunda manifesta-se em cerca de 2-5% das crianças com epilepsia e é caracterizada por múltiplos tipos de convulsões [45][46]. Um dos casos mais

mediáticos foi o de Charlotte, que aos 3 meses de vida começou a ter convulsões, e apenas aos 2 anos de idade foi-lhe diagnosticada a síndrome de *Dravet*. Não sendo alta a taxa de sobrevivência das crianças que têm esta síndrome, Charlotte foi submetida a diferentes opções terapêuticas, dietas, acupuntura, no entanto nenhuma delas surtiu efeito. A sua condição foi-se deteriorando, registando umas incríveis 300 convulsões por semana, que a levaram, conseqüentemente, a ficar incapacitada de tal maneira que não conseguia falar nem andar. Foi então que os seus pais, em conjunto com uma equipa de médicos, e depois de muito debate, decidiram administrar-lhe, por via sublingual, um óleo extraído de uma espécie da canábida com elevado teor em CBD e baixo em THC. Charlotte respondeu, positivamente, a este tratamento e reduziu o número de convulsões para 1 por semana [47].

Michal Tzadok *et al.* (2016) conduziram um estudo retrospectivo, em Israel, que incluiu pacientes entre os 1-18 anos de idade com epilepsia resistente a tratamento, e outros modos de tratamento como dieta cetogénica, estimulação do nervo vago e cirurgia e que foram submetidos a tratamento com um óleo de canábida enriquecido em CBD (CECO), com aproximadamente 20% deste componente. 74 pacientes estavam dentro dos critérios de inclusão, sendo que 37 destes tinham idade inferior a 10 anos. A duração deste tratamento foi de 5 meses e meio, em média, e o *follow-up* teve uma duração de 10 meses. A dosagem de CBD variou entre 1 e 20 mg/kg/dia, sendo que 60 pacientes foram tratadas com <10 mg/kg/dia e os restantes 14 com >10 mg/kg/dia. Destes 74 pacientes, 66 registaram uma redução na frequência das convulsões, sendo que dentro deste grupo 13 tiveram uma redução entre os 75-100%, 25 uma redução entre 50-75%, 9 uma redução entre 25-50% e 19 uma redução ≤25%. De referir ainda que 5 pacientes tiveram um agravamento das convulsões o que levou a que abandonassem esta medicação. De registar que 34 pacientes reportaram efeitos adversos, sendo os mais comuns sonolência e fadiga. Este estudo não dispôs, no entanto, de um grupo de controlo de placebo, reduzindo assim a força da sua evidência e conclusões que daí adviessem [43].

No entanto, e ao contrário deste estudo, a *GW Pharmaceuticals* financiou 3 RCT's controlados com placebo em grupos de participantes que sofriam da Síndrome de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*.

O primeiro estudo que envolveu os pacientes com DS, incluiu 120 indivíduos que estavam medicados, em média, com 3 anti-epiléticos concomitantemente, e cujas

convulsões não respondiam a essa mesma medicação, estabelecendo-se uma frequência média das mesmas de 13 por mês. Os pacientes foram randomizados, sendo que 61 receberam *Epidiolex* - cuja substância ativa é o CBD - 20 mg/kg/dia e 59 foram sujeitos a placebo, concomitantemente aos antiepiléticos que tomavam regularmente. O primeiro ponto que serviu de medida de eficácia neste estudo foi a mudança da frequência mensal de convulsões, ao fim de 14 semanas de tratamento. Ao fim deste tempo, registou-se uma redução média de 39% no grupo sujeito a *Epidiolex* enquanto que no grupo sujeito a placebo o decréscimo registado foi de 13%. Neste estudo verificou-se a ocorrência de alguns efeitos adversos sendo os mais comuns sonolência, diarreia, diminuição do apetite e fadiga. No segundo RCT envolvendo os pacientes que sofriam de LGS, participaram 171 indivíduos, com uma frequência média mensal de 74 convulsões. Destes 86 foram sujeitos a *Epidiolex* 20 mg/kg/dia e os restantes 85 a placebo, concomitante à sua medicação habitual. Aqui, o ponto de avaliação foi a alteração da frequência de convulsões (atónicas, tónicas e tónico-clónicas) durante as 2 primeiras semanas de titulação e durante o período de manutenção de 12 semanas. No grupo submetido a CBD, registou-se uma redução na frequência das convulsões de 44% comparativamente aos 22% atingidos pelo grupo sujeito a placebo. Esta diferença foi registada logo no primeiro mês do estudo, tendo-se mantido até ao final das 12 semanas. Alguns efeitos adversos foram registados, com ligeiro ênfase no grupo submetido a CBD, sendo os mais comuns diarreia, sonolência e diminuição do apetite. No terceiro estudo, estiveram envolvidos 225 pacientes com LGS que estavam medicados, com uma média de 3 antiepiléticos. Estes foram randomizados, sendo que 76 foram submetidos a *Epidiolex* de 20 mg/kg/dia, 73 ao mesmo medicamento, mas numa dose de 10 mg/kg/dia 76 a placebo, juntamente com a sua medicação habitual. A redução registada na frequência de convulsões foi de 37% com o *Epidiolex* 10 mg/kg/dia, de 42% com o mesmo mas na dosagem de 20 mg/kg/dia enquanto que o grupo sujeito a placebo registou apenas uma redução de 17%. Os efeitos adversos registados foram semelhantes aos dois estudos supramencionados, sendo a sua frequência superior no grupo sujeito à maior dosagem de *Epidiolex* [40].

Apesar dos resultados dos 3 estudos acima mencionados serem preliminares, estes demonstram um grande potencial da eficácia do CBD na epilepsia não responsiva aos tratamentos convencionais e em formas raras de epilepsia na infância.

#### **5.2.4. Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (CINV)**

As náuseas e vômitos são efeitos adversos com uma taxa de prevalência situada entre os 70-80% em doentes com cancro que estão sujeitos a quimioterapia (QT) [48]. Estas ocorrem como resultado da ativação dos recetores dos neurotransmissores presentes no trato gastrointestinal e cérebro, por parte dos agentes quimioterápicos ou dos seus metabolitos e podem variar consoante o regime terapêutico a que o doente está sujeito e características de cada indivíduo [49]. A CINV pode ter um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, limitando mesmo a sua capacidade em realizar tarefas diárias e poderá originar, conseqüentemente, a redução do apetite e, portanto, uma diminuição das calorias ingeridas, que por sua vez, poderão originar desordens metabólicas, caquexia, perda de peso, anorexia e desidratação [50].

Podemos distinguir três tipos de CINV. A aguda manifesta-se entre um período de 1-6h após a administração da quimioterapia, e é, normalmente, resolvível em 24h. A tardia é definida como aquela que ocorre 24h após o tratamento e ocorre, normalmente, com opções terapêuticas como a cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida e doxorrubicina. O terceiro tipo denomina-se CINV antecipatória e manifesta-se em resultado de experiências anteriores de náuseas e vômitos devidas à QT e que, posteriormente, levam o paciente a sofrer estes sintomas antes do tratamento. Estima-se que estes diferentes tipos são mediados por diferentes vias, estando o primeiro associado à via serotoninérgica (5HT-3) e a segunda à substância P que atua nos recetores da neuroquinina-1 (NK-1R) [50]. Isto permite que as opções terapêuticas disponíveis sejam várias, devido aos múltiplos alvos existentes, e incluem anti-histamínicos, antagonistas dopaminérgicos, benzodiazepinas, antagonistas NK-1 e antagonistas 5HT-3, tendo sido estes últimos, juntamente com a dexametasona, o *gold standart* durante os anos 90 na prevenção das náuseas e vômitos induzidos por QT [51][52]. Apesar das múltiplas opções de tratamento, este continua, muitas vezes, a ser ineficiente e inadequado às necessidades dos pacientes [50].

O THC, o principal constituinte psicoativo da canábis, ao ligar-se aos recetores CB1 localizados no cérebro que medeiam a náusea e o vômito, produz um efeito antiemético[52]. Tanto o Cesamet - nabilona, um análogo sintético do THC, - como o Marinol, já vêm sendo usados em ensaios clínicos desde 1970 com o intuito de comprovar este mesmo efeito farmacológico, tendo sido inclusivamente aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) há alguns anos atrás [50].

Uma revisão sistemática avaliou a evidência científica existente acerca da eficácia da canábis na CINV em diferentes RCT's. Nestes, e consoante o estudo, os pacientes que sofriam de náuseas e vômitos originados por diversos tipos de cancro, foram sujeitos a nabilona ou a  $\Delta^9$ -THC, sendo a eficácia dos mesmos avaliada *vs.* placebo ou outras opções anti-eméticas, usualmente utilizadas nestes casos, como a proclorperazina. Em 5 destes estudos onde se avaliou exatamente a eficácia do THC *vs.* proclorperazina, foi possível verificar uma eficácia anti-emética superior nos indivíduos submetidos ao THC, atingindo-se, inclusive, uma significância estatística. Nos restantes estudos, que envolveram a nabilona, apesar de não se ter atingido uma significância estatística, a maioria dos pacientes preferiu o tratamento à base de canábis ao invés da medicação convencional [51].

A *Valeant Pharmaceuticals* conduziu alguns RCT's onde testou a eficácia da nabilona (Cesamet) utilizando como termo de comparação placebo ou a proclorperazina [53]. Em 6 destes estudos, 129 pacientes que estavam a ser medicados com 2 ciclos de QT, foram sujeitos a 2 mg de nabilona, duas vezes por dia e 1-3h antes da QT e à noite, ou a placebo. A QT durou 1-5 dias e os dois ciclos estavam intervalados com 3-6 semanas. As conclusões acerca da eficácia foram avaliadas pela frequência dos vômitos, severidade das náuseas e ingestão de comida/apetite no pós-QT. A frequência de vômitos registada com nabilona foi de 4,5 *vs.* 10,8 de placebo, a severidade das náuseas de 1,3 (numa escala de 0-3; em que 0=nenhuma/nada e 3=severa) com nabilona *vs.* 2,2 com placebo e a ingestão de comida de 1,1 (numa escala de 0 a 3; sendo 0=nenhuma e 3=mais do que o usual) com o mesmo medicamento *vs.* 0,6 com placebo. Noutros 3 estudos, avaliou-se a eficácia da nabilona *vs.* proclorperazina, nas dosagens de 2 mg e 10 mg, respetivamente. Estes incluíram 75 pacientes submetidos a 2 ciclos de QT, que receberam ou nabilona 2 vezes por dia ou proclorperazina na mesma proporção. A eficácia foi avaliada da mesma maneira que o estudo supramencionado, sendo que a frequência de vômitos foi de 5,3 com nabilona *vs.* 9,6 com proclorperazina, a severidade das náuseas de 1,3 com nabilona *vs.* 1,8 com proclorperazina e a ingestão de comida de 1,0 *vs.* 0,9 com proclorperazina. Ainda noutros 2 estudos, com 112 pacientes submetidos a 2 ciclos de QT, testou-se a eficácia de 2 mg de nabilona *vs.* 10 mg de proclorperazina, ambas administradas de 6 em 6h. Todas as características foram semelhantes aos estudos anteriormente mencionados, exceto o intervalo entre os ciclos da QT, que neste foi de 2-4 semanas de intervalo. Neste a frequência dos vômitos foi de 3,84 com a nabilona *vs.* 6,71 com a

proclorperazina, registando-se também um decréscimo na severidade das náuseas e um aumento na ingestão da comida.

Apesar de terem sido registados efeitos adversos em todos os estudos supramencionados, sendo os mais comuns a sonolência, tonturas, boca seca e euforia, nenhum destes se manifestou de maneira severa o suficiente para impossibilitar a sua toma por parte dos pacientes. Em todos eles, verificou-se uma eficácia superior da nabilona tanto em relação ao placebo como à proclorperazina, reduzindo assim os sintomas associados à QT e destacando-se assim como uma importante alternativa terapêutica no controlo da CINV.

### **5.2.5. Síndrome de *Gilles de la Tourette* (GTS)**

A síndrome de *Gilles de la Tourette* (GTS) é uma desordem neuropsiquiátrica, caracterizada pela presença de múltiplos tiques motores e, pelo menos, um tique vocal [54][55]. Manifesta-se em cerca de 1% da população, afetando três vezes mais o género masculino que o género feminino e o seu diagnóstico é feito pela presença dos tiques supramencionados durante um período mínimo de um ano, antes dos 18 anos de idade, uma vez que o despoletar desta doença acontece, normalmente, na infância [55][56]. A sua fisiopatologia não está esclarecida, no entanto, acredita-se que esta poderá estar relacionada com distúrbios anatómicos e funcionais do gânglio basal, mais especificamente com um bloqueio de recetores dopaminérgicos [57]. Os tiques são movimentos repentinos, involuntários e repetitivos ou vocalizações e podem ser caracterizados como simples, como um piscar de olhos ou pigarrear, ou complexos, como ecopraxia (repetição involuntária ou imitação dos movimentos de outra pessoa), copropraxia (efetuar gestos obscenos involuntariamente), palilalia (repetição/imitação das próprias palavras) e coprolalia (proferir palavras obscenas involuntariamente) [56].

A maior parte das pessoas que sofrem de GTS tem, usualmente, associadas outras comorbidades do foro psiquiátrico como a perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PDHD), transtorno obsessivo compulsivo (TOC), ansiedade, perturbações relacionadas com o sono e depressão [55][56][57][58].

As opções de tratamento para esta síndrome destinam-se à tentativa de controlo dos tiques e envolvem terapia comportamental, antipsicóticos - sendo os mais comumente utilizados o aripiprazole, pimozida e haloperidol - [59] e, como última alternativa,

cirurgia usando estimulação cerebral profunda [56][60]. Porém, a eficácia destas abordagens tem sido insuficiente e uma vez que a abordagem terapêutica está associada à presença de diversos efeitos adversos, têm-se considerado outras alternativas terapêuticas como a canábis [54]. Como mencionado anteriormente, a localização dos recetores CB1 está confinada, em parte, ao gânglio basal e é exatamente por isso que o sistema endocanabinóide pode ter um papel relevante como possível opção terapêutica nesta patologia [56][61].

Num estudo referido na literatura [54] foi reportado um caso que diz respeito a um indivíduo de 19 anos, no qual alguns sintomas se foram manifestando com o avançar da idade desde de gaguejar - que mais tarde se revelou serem tiques vocais - à presença de um tique motor, no qual abria a boca seguido de tiques vocais, pigarro, piscar dos olhos, acenar com a cabeça, entre outros. Foi diagnosticado com GTS e foi sujeito a 3 terapias da fala diferentes, sem que nenhuma surtisse efeito, verificando-se uma deterioração significativa geral dos sintomas e, principalmente, dos seus tiques vocais. Começou então a ser medicado com uma terapia quádrupla de antipsicóticos: tiaprida (até 900 mg/dia), sulprida (até 800 mg/dia), risperidona (até 1 mg/dia) e aripiprazole (até 30 mg/dia) e o efeito terapêutico atingido com esta foi moderado. Mais tarde, devido a um ganho excessivo de peso, a dose de tiaprida teve de ser reajustada e baixada o que levou a uma pioria significativa do paciente traduzindo-se numa baixa qualidade de vida, desempenho escolar e comportamento social. Foi então que iniciou a terapia à base da canábis, iniciando a vaporização de 0,1g de Bedrocan – canábis medicinal cuja constituição contém 22% de THC e 1% de CBD - uma vez por dia, sendo aumentada, progressivamente, até 0,6 g por dia. Depois de 8 meses de *follow-up* registou-se uma melhoria dos tiques vocais, permitindo ao paciente ter conversas quase fluentes com outras pessoas, e também de outros tiques como o aceno com a cabeça.

Apenas dois RCT's duplo cego foram realizados no início dos anos 2000 por *Muller-Vahl* e colaboradores [56]. O primeiro, realizado em 2002, teve a participação de 12 indivíduos com GTS, os quais foram divididos em grupos, sendo que no primeiro foram submetidos a uma dose de 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg de THC oral (consoante algumas características individuais como o peso, género e uso prévio da canábis) e no segundo a placebo. A avaliação da severidade dos tiques foi realizada recorrendo a escalas de classificação quer pelo próprio paciente – *Tourette Syndrome Symptom List* (TSSL), quer por um examinador – Shapiro Tourette's syndrome severity scale

(STSSS) e *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS), sendo a severidade global da doença avaliada pela *Tourette's syndrome Global Impressions Scale* (TS-CGI). Quer na TSSL, quer nas escalas do examinador verificou-se uma melhoria na severidade dos tiques no grupo sujeito a THC quando comparado com o grupo sujeito a placebo. Um ano depois, o mesmo autor realizou um RCT no qual foram incluídos 24 pacientes com GTS por um período de 6 semanas. O grupo submetido a THC oral, iniciou com 2,5 mg/dia aumentando-se, posteriormente, para 10 mg/dia sendo ambos os grupos avaliados, semanalmente, pelas escalas referidas no estudo anterior juntamente com a *Rush Video-Based Tic Rating Scale*. Registou-se uma melhoria em quase todas as escalas no grupo submetido a THC, sendo que na última mencionada registou-se uma diferença significativa na intensidade e frequência dos sintomas motores. Em ambos os grupos foram registados efeitos adversos transitórios e de intensidade média, sendo os mais comuns cansaço, boca seca, sonolência e ansiedade.

De realçar que apesar de os estudos supramencionados mostrarem um potencial positivo do THC como alternativa terapêutica, é necessário que se realizem RCT's mais robustos e que envolvam mais pacientes de maneira a confirmarem o potencial destes compostos nestas patologias.

### **5.2.6. Glaucoma**

O glaucoma é um conjunto de doenças oftálmicas caracterizadas pela degeneração progressiva das células ganglionares da retina[62] e um aumento da pressão intraocular (PIO) que pode resultar em total perda de visão[38]. Esta condição afeta cerca de 80 milhões de pessoas em todo o mundo[63], sendo uma das causas principais de cegueira [3] e, até hoje, o único tratamento que se conhece tem como principal objetivo diminuir a progressão da doença e aumentar a qualidade de vida do paciente pela diminuição da pressão intraocular [62][63]. A terapia medicamentosa baseia-se em análogos das prostaglandinas, como o latanoprost, podendo também recorrer-se a bloqueadores B-adrenérgicos, como o timolol e inclusivamente ao uso combinado de ambos [63]. Estes últimos estão, normalmente, associados a vários efeitos adversos e são contra-indicados nas pessoas com doença pulmonar obstrutiva crónica, asma e bradicardia [62].

A descoberta da presença de recetores CB1 nos tecidos oculares do olho humano despertou o interesse no efeito da canábis e dos seus componentes nesta patologia, tendo *Hepler e Frank*, em 1971 e citados em [3], sido dos primeiros a reportar o

abaixamento da PIO em indivíduos que fumavam esta planta, ainda que este efeito se verificasse apenas durante 3-4 horas [3]. *Green*, por sua vez, verificou que diferentes canabinóides, quer inalados quer os que se destinavam a serem administrados por via oral, podiam reduzir a PIO estando a resposta relacionada com a dosagem administrada. No entanto, este investigador sugeriu que a canábida fumada não seria uma opção viável, devido, não só à presença de efeitos adversos, como também ao escasso tempo durante o qual existia, de facto, uma redução de PIO e que, portanto, levaria a que esta planta fosse fumada com uma frequência de 7 vezes por dia, de modo a manter a PIO baixa. Por outro lado, mostrou-se esperançoso em relação ao potencial da administração destes compostos por via tópica – associados a microemulsões ou ciclodextrinas de modo a aumentar a sua solubilidade em meios aquosos – e oral (com compostos sem atividade psicoativa) [15].

Kathleen MacMillan *et al.* (2019), na sua revisão bibliográfica, incluíram um estudo com 6 participantes que estavam a fazer medicação direcionada para o glaucoma ou para reduzir a PIO, e no qual foram submetidos, sob a forma de um spray bucal, a um extrato de THC (5 mg), a CBD (20 mg ou 40 mg) e placebo, durante um período de 6 semanas nas quais se foi medindo e registando os valores da PIO de cada indivíduo. Este demonstrou um decréscimo da PIO nos pacientes submetidos a THC duas horas após o tratamento, quando comparados com os submetidos a placebo, não se tendo verificado qualquer tipo de diminuição da PIO com o CBD, tendo inclusive existido um aumento da mesma [63]. Foram registados alguns efeitos adversos sendo o mais comum dor/desconforto oral.

Apesar de a evidência científica dos componentes da canábida nesta patologia ser muito débil e de os estudos apresentados não serem robustos e apresentarem algumas falhas, é possível identificar o potencial terapêutico dos referidos componentes, sendo por isso necessário que exista maior suporte científico que comprove o mesmo.

### **5.2.7. Estimulação do apetite**

A perda de apetite e a conseqüente perda de peso, de forma involuntária, são dois sintomas muito comuns em pacientes que se encontram em estadios avançados de cancro ou que estão infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sendo que neste último caso a perda de peso pode estar associada a diarreia crónica e fraqueza [64][65]. A canábida direcionada para esta indicação terapêutica tem sido alvo de estudo há algum tempo e ainda que não se perceba qual o papel do sistema

endocanabinóide na mesma, a presença dos endocanabinóides e dos recetores CB1 no hipotálamo pode ser um dos motivos, uma vez que esta área do cérebro está associada a alimentação [66].

Um estudo piloto, realizou a correlação entre a ingestão de canabinóides e a estimulação das hormonas reguladoras do apetite – grelina, péptido YY (PYY) e leptina. Níveis altos da primeira hormona citada, estão associados a um aumento do apetite, enquanto, pelo contrário, o PYY medeia a saciedade, e, portanto, a sua concentração aumenta após a ingestão de comida e por fim a leptina que inibe a fome por via hipotalâmica. A administração de canábis levou ao incremento dos níveis de grelina e de leptina (contrariamente ao esperado), e decréscimo dos níveis de PYY comparado com o grupo de controlo, existindo uma modesta correlação de dose resposta. O aumento do apetite está associado a baixos níveis de leptina, sendo que o aumento registado poderá estar relacionado com um *feedback* negativo dos endocanabinóides, devido à estimulação por altos níveis de canabinóides exógenos, levando a uma subida dos níveis de leptina [67].

*Tim C. Kirkham e Claire M. Williams (2001)* fazem referência a diversos ensaios RCT's onde foi avaliada a eficácia de THC oral na estimulação do apetite em pacientes com cancro e VIH, três dos quais são apresentados de seguida [68]. No primeiro, em 1976, realizado por *Regelson* e colaboradores, foram incluídos 54 pacientes com cancro em estadio avançado que foram submetidos a doses até 15 mg/dia de THC oral. Nestes verificou-se uma estimulação do apetite e um ganho de peso enquanto que no grupo sujeito a placebo registou-se uma perda de peso. Em 1993, *Struwe* e colaboradores, testaram em 12 paciente sintomáticos com VIH, os efeitos de 5 mg de THC oral, antes das refeições, na estimulação do apetite, tendo verificado ligeiros aumentos nesta e posterior aumento do peso. *Beal* e colaboradores, em 1995, avaliaram os efeitos a longo prazo de 2,5 mg de THC e placebo em 88 pacientes, durante 42 dias. Neste verificou-se uma estabilização do peso, ou até mesmo um aumento do mesmo e um aumento na estimulação do apetite [68].

Um estudo realizado por *Ben Amar* em 2006, incluiu ainda 2 RCT's, o primeiro deles onde foram incluídos 469 pacientes com cancro em estadios avançados e que registavam uma perda de peso igual ou superior a 2,3 kg em dois meses, os quais foram sujeitos ou a 2,5 mg de THC oral, ou a megestrol 800 mg/dia ou a junção das duas. Registou-se um aumento de 75% na estimulação do apetite com o megestrol e uma

redução de peso de cerca de 11%. Por sua vez o uso de THC oral levou a um aumento da estimulação do apetite em 49% e ligeiro aumento do peso dos pacientes enquanto que não se registaram quaisquer benefícios da associação de ambos. O segundo RCT incluiu 67 pacientes com HIV, no qual se avaliou a eficácia de canábis fumada e de 2,5 mg de THC oral vs. placebo. Ao fim de 21 dias de tratamento registou-se um aumento do peso nos pacientes sujeitos a THC, fumado e oral, numa média de 3,1 kg vs. 1,1 nos sujeitos a placebo[64]. No primeiro estudo registaram-se alguns efeitos adversos, aquando da utilização do THC, sendo os mais frequentes sonolência (36%), confusão (24%) e perda de coordenação (15%). No segundo estudo, um paciente sujeito à canábis fumada registou dois efeitos neuropsiquiátricos, que levaram ao conseqüente abandono do estudo. Dois pacientes sujeitos a THC oral, abandonaram o estudo. Um devido a paranoia e o outro devido a dor de cabeça persistente e náuseas.

Os estudos supramencionados confirmaram o potencial e a utilidade da canábis nestas indicações terapêuticas, tendo alguns destes estudos na base da aprovação por parte da FDA do uso de Marinol (dronabinol) como estimulante do apetite em pessoas com VIH.

### **5.3. Utilização**

Como já referido em capítulos anteriores, a utilização da canábis para fins medicinais sofreu um revés quando foi considerada uma droga sem uso terapêutico em 1961. Porém, vários fatores como a descoberta do sistema endocanabinóides humano e o crescente interesse clínico e dos utentes levaram a que, mais tarde, esta fosse sendo considerada e estudada para controlo de determinadas condições e diversos sintomas resultantes de certas patologias, sendo diversos os países a responderem afirmativamente a esta procura [4].

Alguns estados dos EUA deram o primeiro passo, e legalizaram o uso da canábis para fins medicinais para algumas patologias como dor crónica, cancro em fase terminal e esclerose múltipla. Posteriormente, seguiu-se a adesão de mais alguns países a esta iniciativa, ainda que sob determinadas condições específicas, como o Canadá, o qual em 1999 criou um programa da canábis medicinal, Israel, Países Baixos, Suécia, Austrália, Alemanha, entre outros [4]. Em Portugal tornou-se realidade quando, em 2018, foi aprovado o Decreto da Lei n.º 33 que estabelece o quadro legal para a utilização dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais, inclusive a sua prescrição e dispensa em farmácia [5]. A nível

Europeu tem sido, quase, transversal a adoção da canábida ou dos seus derivados para fins medicinais, sendo atualmente o *Sativex* o medicamento mais comercializado nesta área geográfica. Este é composto por um extrato padronizado de  $\Delta^9$ -THC e CBD nas dosagens de 27 mg/mL e 25 mg/mL, respetivamente, sendo uma solução para pulverização bucal indicado para o tratamento sintomático em doentes adultos com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla (EM) [69]. Outras substâncias também foram aprovadas, como é o caso do *Marinol*, cuja substância ativa é o THC. Este encontra-se na forma de cápsulas para administração oral, estando indicado para a anorexia associada a perda de peso em pessoas com SIDA e para as náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia (QT) não responsivos aos tratamentos antieméticos convencionais. O *Cesamet*, cuja substância ativa é a nabilona - um canabinóide sintético, análogo do THC-, está também disponível na forma de cápsulas para administração oral e é indicado para as náuseas e vômitos provocados pela QT. Por fim, o *Epidiolex*, cuja substância ativa é o CBD, sob forma de solução oral que está indicada para o tratamento de convulsões derivadas das síndromes de *Lennox-Gastaut* e de *Dravet* em pacientes com 2 ou mais anos de idade [4].

Em Portugal, em 2019, foi também aprovada, pelo INFARMED, uma lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base desta planta e na qual constam a espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula, náuseas e vômitos (resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH e medicação para a hepatite C), estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA, dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster), Síndrome de *Gilles de la Tourette*, epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância (síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*) e glaucoma resistente à terapêutica [6]. Esta aprovação abre portas para a possibilidade de se introduzirem no mercado farmacêutico cada vez mais medicamentos, à base desta planta, para poder corresponder às necessidades dos utentes.

## 6. Farmacologia

A via de administração da canábis, tal como de qualquer outra substância ativa, vai afetar o início de ação, as concentrações sanguíneas, a duração e intensidade dos efeitos por ela causados e, especificamente, os seus efeitos aditivos [14]. A via de administração mais comum no que toca ao consumo de canábis é a via inalatória, podendo ser fumada – normalmente associada ao uso recreativo - ou vaporizada – associada ao uso recreativo e terapêutico [11]. Outras vias de administração são a oral - no uso das cápsulas de dronabinol (composto sintético de  $\Delta^9$ -THC), de solução oral no caso do *Epidiolex* – e a orofaríngea/bucal - na pulverização bucal com o *Sativex*. Também as vias retal, sublingual, dérmica e sob a forma de gotas para os olhos estão a ser consideradas e estudadas [70].

Como já foi referido em capítulos anteriores, quando a canábis sofre ação do calor ou combustão, existe uma descarboxilação dos precursores THCA e CBDA a THC e CBD, respetivamente, e quando o THC entra no organismo tem uma difusão, quase instantânea, dos pulmões para o cérebro levando a que o consumidor experiencie sensações de euforia [14].

A concentração máxima de THC e CBD na corrente sanguínea é alcançada, em cerca de 10 minutos, e tem, posteriormente, tendência a diminuir para níveis mínimos entre 1 a 3 horas [14], sendo a sua biodisponibilidade (BD) variável entre 10% a 35% estando dependente da variabilidade intra e interpessoal, mas também das características da inalação como o tempo e volume de inalação e do tempo em que a respiração está sustida [70]. No que à absorção de canabinóides por via oral, diz respeito, esta é bastante mais reduzida quando comparada com a inalada, devido ao extenso processo metabólico de primeira passagem ao qual vão estar sujeitos, e à sua natureza lipofílica. Assim, esta vai ser mais lenta e errática, sendo os picos plasmáticos, correspondentes, atingidos entre 1 e 2 horas após a sua entrada na corrente sanguínea [70]. A via orofaríngea/bucal, já mencionada anteriormente, é uma alternativa viável quando queremos obter resultados terapêuticos eficazes num curto espaço de tempo, uma vez que a sua absorção na mucosa oral é rápida e atinge níveis plasmáticos superiores à da via oral, no entanto inferiores à inalatória [71]. A via sublingual, também se encontra sob escrutínio clínico, na qual a aplicação é feita através de um líquido com extratos de canábis, sendo que num estudo foi reportado que os seus efeitos foram “relativamente rápidos”. A administração dérmica de canabinóides tem sido alvo de

investigação em vários estudos devido ao seu potencial terapêutico, permitindo esta evicção de um metabolismo de primeira passagem dos canabinóides. No entanto, e devido à natureza hidrofóbica destes compostos, existe uma limitação na sua difusão pela camada aquosa presente na pele. Alguns estudos *in vitro*, deram-nos a conhecer a maior permeabilidade do CBD em relação ao THC, devido à sua menor lipofilicidade [71]. A BD, após administração retal, é muito variável, não existindo ainda resultados conclusivos, estando esta muito dependente da formulação dos supositórios. No entanto, *ElSohly, Stanford e Harland* demonstraram, em animais, que a BD do éster hemisucinato de THC poderia atingir valores a rondar os 14%. Por fim, também a via oftálmica tem sido alvo de investigação, devido ao potencial dos canabinóides em reduzir a pressão intraocular. Esta encontra-se ainda cingida a estudos animais, tendo a sua BD sido determinada em valores entre os 6% e 40%, concluindo-se por isso que mais estudos serão necessários para que possam ser tiradas as devidas ilações sobre a sua aplicação terapêutica [70].

Depois de ser absorvido, e, portanto, já se encontrar na corrente sanguínea, o THC vai ser distribuído. A sua ligação às proteínas plasmáticas é bastante elevada, estimando-se que seja de 95-97%. Este canabinóide liga-se, principalmente, às lipoproteínas de baixa densidade, tendo uma menor ligação à albumina. É de destacar ainda a presença de cerca de 10% deste composto nos eritrócitos [70][72]. Já na corrente sanguínea os canabinóides vão ser distribuídos, atingindo rapidamente os órgãos que possuam uma elevada irrigação sanguínea, como os pulmões, fígado, coração e cérebro. Esta distribuição está dependente, não só das características físico-químicas (FQ) dos canabinóides, como também das características do indivíduo e o seu estado de saúde. Devido à sua natureza lipofílica, já referenciada anteriormente, estes têm propensão a acumular-se no tecido adiposo. Em estudos realizados em animais e humanos, concluiu-se também que os canabinóides passam a placenta e também se encontram presentes no leite materno [71].

O metabolismo destes compostos é, maioritariamente, hepático estando sujeitos a processos de oxidação e hidroxilação pelas enzimas do citocromo P450 e sendo o carbono presente na posição 11 o mais afetado por este processo [70]. A oxidação e a hidroxilação do THC originam os metabolitos 11-carboxi-THC (11-COOH-THC) – que mais tarde será alvo de glucuronidação - e 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), respetivamente. Este último regista uma atividade psicoativa semelhante ao THC, no entanto mais rápida, sugerindo que este metabolito atinge o cérebro mais rapidamente

[16]. O CBD é também metabolizado no fígado originando a sua hidroxilação o metabolito 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD) [71].

Depois de metabolizados, os canabinóides vão ser eliminados do organismo. A eliminação de THC do plasma vai ser lenta, devido, principalmente, à lenta taxa de difusão desta substância dos tecidos adiposos para o sangue devido à sua natureza lipofílica, resultando em baixas concentrações da substância no plasma e dificultando a medição da sua semi-vida de eliminação. O THC pode demorar dias ou mesmo semanas a ser excretado, sendo excretado, maioritariamente, sob a forma dos seus metabolitos carboxilados e hidroxilados, já mencionados anteriormente, em cerca de 20-35% na urina e 65-80% nas fezes. De entre estes, aquele que é excretado mais significativamente é o metabolito glucoronado do THC-COOH, havendo discrepância científica sobre se a sua forma livre é excretada em quantidades significantes ou não. A deteção destes metabolitos, na urina, poderá ser feita até 12 dias sendo o período médio de deteção de 3-5 dias [70]. O CBD, por sua vez e apesar de também sofrer metabolismo de primeira passagem, é excretado, na sua forma inalterada, nas fezes [16].

## **6.1. Segurança**

### **6.1.1. Efeitos tóxicos**

O consumo da canábida origina uma panóplia de efeitos tóxicos e adversos que envolvem diversos sistemas de órgãos do organismo humano. Apesar do benefício que a utilização de alguns dos seus componentes, a nível terapêutico, possa trazer, é de extrema relevância avaliar os riscos que esta acarreta. Neste sentido, a literatura científica tem tido a responsabilidade de explorar esta vertente, cabendo depois ao profissional de saúde balancear os benefícios *vs.* riscos da utilização consoante a condição de cada doente.

De entre os efeitos tóxicos estudados, ganham especial destaque a carcinogenicidade dos componentes fumados da canábida, a indução de psicose e esquizofrenia e os seus efeitos aditivos [19][24][73]. No que à carcinogenicidade induzida pelo fumo da planta diz respeito, é de realçar que esta partilha alguns dos componentes carcinogénicos do tabaco, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e alcatrão, tendo sido demonstrado que estes levam a uma inflamação das vias aéreas e uma alteração histopatológica indicativa de atividade pré-cancerígena brônquica. A relação entre o

consumo da canábis e o desenvolvimento de psicose, por sua vez, é maior quanto mais precoce for a idade de exposição, existindo também uma vertente genética associada. Evidência científica mostra que o  $\Delta^9$ -THC pode induzir, efeitos comportamentais e cognitivos associados aos sintomas de psicose. Estes efeitos incluem deficiências a nível cognitivo, memória, pensamento abstrato, sendo que os psicóticos incluem alguns como fragmentação de pensamento e discurso, alterações de percepção e alucinações. A esquizofrenia pode levar a pessoa a sentir-se desmotivada e a isolar-se socialmente, bem como a deficiências a nível de atenção e memória. Apesar da adicção da canábis ser inferior à de outras substâncias como o álcool, tabaco e cocaína, esta tem vindo a aumentar sendo a probabilidade de desenvolver adicção, nove vezes superior à de desenvolver psicose. Uma das consequências desta adicção é a síndrome da abstinência da canábis que afeta cerca de metade dos consumidores diários desta substância, após cessação do seu uso, tendo início 1 ou 2 dias após cessação e atingindo o pico ao sexto/sétimo dia, sendo que a remissão acontece passadas uma a duas semanas. Alguns sintomas sentidos nesta síndrome são ansiedade, pesadelos, irritabilidade, disforia e náuseas e são consequência da redução da disponibilidade dos recetores CB<sub>1</sub>, podendo ser aliviados pelo  $\Delta^9$ -THC [73]. A retirada do  $\Delta^9$ -THC leva também a um aumento da libertação do fator de libertação da corticotropina - hormona do stress – no núcleo central da amígdala [18].

### **6.1.2. Interações**

Uma vez que os canabinóides têm metabolização hepática existem, potencialmente, interações farmacocinéticas entre estes e outros medicamentos quando administrados concomitantemente, devido a inibição ou indução das enzimas do citocromo P450. Em alguns estudos foram reportados casos de mania resultantes da administração de canábis com fluoxetina e de delírio e hipomania com o dissulfiram. Também em alguns estudos *in vitro* foi sugerido que o CBD poderia influenciar alguns aspetos farmacocinéticos de outras substâncias, devido à sua capacidade inibitória do transporte de fármacos pela glicoproteína-P. A administração de CBD juntamente com rifampicina, conhecido indutor da CYP3A4, levou a um decréscimo das concentrações plasmáticas do CBD. Por outro lado, a sua coadministração com o cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, levou a um aumento no pico plasmático do CBD, elevando as concentrações plasmáticas do mesmo para aproximadamente o dobro [71].

## 7. Enquadramento regulamentar

### 7.1. Evolução legislativa e panorama atual

A legislação da canábis data já de há quase um século, quando esta foi alvo de controlo por parte da Convenção Internacional do Ópio em 1925, na qual foi referida como *Indian Hemp* [74]. Este termo dizia respeito às flores secas ou às extremidades dos ramos dos frutos da planta feminina da canábis, da qual a resina não havia sido extraída. O artigo 5 do capítulo III desta convenção menciona que a produção, importação, venda, distribuição, exportação e uso das substâncias sob escrutínio do mesmo capítulo, no qual estavam incluídas as preparações galénicas (extratos e tinturas) da *Indian Hemp*, devem ser limitadas exclusivamente para fins científicos e medicinais. Para se perceber um pouco melhor o quão apertadas eram estas restrições em relação à exportação e importação desta planta e das resinas obtidas através dela, referir que antes de ser exportada era necessário um certificado de importação especial emitido pelo governo do país importador no qual estivesse explícito que a importação se encontrava aprovada e que a mesma se destinava exclusivamente para fins medicinais ou científicos [75].

A Convenção Única sobre os Estupefacientes de 1961, já referida em capítulos anteriores, é um tratado internacional das Nações Unidas que teve como objetivo promover o controlo da produção, comércio e posse de substâncias psicotrópicas. Assim, estas substâncias foram organizadas em diferentes tabelas, sendo as Tabelas I e II respeitantes à sua suscetibilidade de abuso e produção de efeitos nocivos, a Tabela III se as substâncias se encontrassem disponíveis em preparações médicas e a Tabela IV, caso as mesmas fossem classificadas como prejudiciais com pouca atividade terapêutica. A canábis e a resina de canábis encontram-se na tabela I, tal como os extratos e tinturas de canábis. Os canabinóides, por sua vez, encontram-se na tabela IV. As alocações nas tabelas supramencionadas constituem uma barreira difícil de ultrapassar aquando da sua comercialização para fins medicinais, uma vez que o controlo sobre as mesmas é muito grande. Na Convenção de sobre Psicotrópicos de 1971, as substâncias foram organizadas em 4 tabelas, em escala inversa, consoante o seu risco para a saúde pública e utilidade terapêutica. O THC foi alocado na tabela I, sendo classificado, portanto, como tendo um elevado risco para a saúde pública e uso terapêutico limitado, enquanto que o dronabinol (composto sintético de  $\Delta^9$ -THC) foi

classificado na tabela II como tendo um risco substancial para a saúde pública e uso terapêutico baixo a moderado [76].

Ainda que as restrições a que esta planta e o seus derivados estão sujeitas sejam extremamente controladas, a Lei Internacional não proíbe o cultivo destas plantas [74]. Este cultivo é permitido, sob condições muito específicas, para fins industriais e para fins medicinais.

A regulamentação da União Europeia permite a plantação de cânabis para fins industriais – utilização das fibras do cânhamo para produção de tecidos - desde que no seu conteúdo se verifique uma percentagem igual ou inferior a 0,2% de THC, existindo procedimentos próprios para apurar as variedades do cânhamo e o respetivo teor em THC [77].

No que ao cultivo desta planta para fins medicinais diz respeito, os países que têm como objetivo exercer esta prática, têm de obedecer aos artigos 23 e 28 da Convenção de 1961 supracitada, os quais descrevem um sistema de controlo no qual os governos dos países em questão têm de estabelecer/designar uma entidade nacional da cânabis que seja responsável pelo controlo, supervisão e licenciamento do seu cultivo. Estas entidades têm a responsabilidade de definir as áreas onde a plantação é permitida, assegurar as licenças dos produtores, comprar e armazenar, a nível físico, os stocks, mantendo o monopólio de todo o seu comércio de modo a não existirem discrepâncias quanto à finalidade da mesma [78]. Os parâmetros sujeitos a controlo são reportados ao Conselho Internacional de Controle de Narcóticos (INCB) bem como o número de pacientes que são tratados com medicamentos à base de cânabis [4]. Uma vez que o cultivo desta planta, bem como as todas condições que envolvem o seu processamento, têm influência na qualidade dos seus componentes com atividade farmacológica e que vão, posteriormente, ser utilizados para fins medicinais, é essencial e obrigatório que estes obedeçam às linhas orientadores das Boas práticas agrícolas e de colheita – *Good Agriculture and Cultive Practises* (GACP) - de plantas medicinais da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Agência Europeia do Medicamento (EMA), os quais implementam ainda um sistema que controla a qualidade das plantas desde o seu cultivo até à sua distribuição [74].

No caso específico de Portugal, o quadro legal estabelecido na Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, foi regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro. Assim,

garantiu-se que as preparações disponibilizadas cumprem todos os requisitos necessários relativamente à qualidade e segurança, contribuindo dessa forma para a proteção da saúde pública e previne ainda o uso indevido das mesmas de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas[79]. Deste modo, garante-se total conhecimento e o controlo de toda a cadeia de produção, sendo a entidade responsável a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Segundo o artigo 9.º da Lei n.º 33/2018, compete ao INFARMED “regular e supervisionar as atividades de cultivo, produção, extração e fabrico, comércio por grosso, distribuição às farmácias, importação e exportação, trânsito, aquisição, venda e entrega de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis destinadas a uso humano para fins medicinais.” [5].

Tal como disposto no número 1 e 2 artigo 3.º do capítulo II do Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, “as atividades de cultivo, fabrico, comércio por grosso, importação, exportação e trânsito de medicamentos, preparações ou substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, carecem de autorização, nos termos previstos no artigo 4.º do Decreto -Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, devendo o exercício destas atividades observar o regime previsto nesse diploma, bem como no Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro” e “o exercícios das atividades... observa ainda o disposto no capítulo III e na secção IV do capítulo IV do Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto” [80].

Qualquer empresa que pretenda proceder ao cultivo, fabrico, comércio por grosso, importação, exportação de preparações e substância à base da canábis para fins medicinais deve submeter um pedido ao INFARMED no Portal dos Licenciamentos, onde estão disponíveis os formulários e as minutas necessários à submissão do mesmo. Para a obtenção de uma autorização para o cultivo desta planta para fins medicinais, o requerente deve demonstrar o cumprimento das Boas práticas agrícolas e de colheita supramencionadas e estipuladas no artigo 4.º do Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro [80].

## **7.2. Autorização de Introdução no Mercado (AIM)**

De acordo com o Decreto de Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, considera-se medicamento à base de plantas aquele que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base

de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas.

Para este tipo de medicamentos, tal como para os outros, existem diversas maneiras de proceder à sua introdução no mercado, sendo que na União Europeia existem quatro maneiras distintas de o fazer. A primeira diz respeito ao procedimento centralizado no qual a EMA tem a responsabilidade de validar o conteúdo científico do medicamento em causa, cabendo, posteriormente, à Comissão Europeia conceder a autorização de comercialização no mercado Europeu, sendo este válido em todos os países da União Europeia (EU) e do Espaço Económico Europeu (EEE) – que inclui a Islândia, o Liechtenstein e a Noruega. A segunda diz respeito ao procedimento descentralizado, que apenas pode ser utilizado quando o medicamento não tem AIM em nenhum estado membro, e no qual as empresas poderão submeter a autorização, simultaneamente, em mais de um estado membro servindo um deles como estado membro de referência. O procedimento de reconhecimento mútuo é baseado em decisões nacionais já existentes, isto é, quando uma empresa já possui uma AIM de um medicamento num determinado estado membro e tenha o intuito que esta seja reconhecida e válida noutros estados membros. Por último, mas não menos importante, deve ser mencionado o procedimento nacional que tem o intuito de aprovar o medicamento apenas no mercado de um único estado membro e no qual a entidade responsável desse próprio país, é responsável pela aprovação do mesmo, no caso da aprovação se restringir ao mercado Português, por exemplo, a entidade responsável pela AIM é o INFARMED. Importa ainda referir que, transversalmente a todos estes procedimentos, as empresas que pretendem obter uma AIM para um determinado medicamento têm de apresentar evidência científica que comprove a qualidade do medicamento em causa, bem como demonstrar a sua eficácia e segurança em ensaios clínicos concordantes com a patologia à qual o medicamento se destina [4][81].

No caso das preparações e das substâncias à base de canábis - cujas definições estão presentes no b) e c), respetivamente, do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 8/2019 - têm de cumprir um conjunto de “regras específicas inerentes à sua utilização, designadamente no que respeita à colocação no mercado, prescrição e dispensa, sem prejuízo da aplicação do regime geral existente para as substâncias estupefacientes e ou psicotrópicas” [80]. “As utilizações medicinais de preparações e substâncias à base da planta da canábis são estabelecidas e publicitadas como resultado de ensaios

clínicos controlados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises da literatura internacional indexada, sendo estas a base das evidências científicas que até agora foram produzidas quanto ao uso medicinal de canábis” [80]. Estas preparações e substâncias, requerem uma autorização de colocação no mercado (ACM) que é avaliada pelo INFARMED. Nesta avaliação, o INFARMED, de acordo com o n.º 3 do artigo 8.º do Decreto-Lei supracitado, “considera a segurança da utilização da preparação ou substância à base da planta da canábis, designadamente a sua forma farmacêutica, via de administração e o conhecimento técnico e científico atual [82].

As preparações e substâncias à base da planta de canábis podem ser utilizadas para as indicações terapêuticas indicadas, em anexo, na Deliberação N.º 11/CD/2019. No entanto, e tal como disposto no n.º 1 do artigo 17.º, do capítulo IV, do Decreto-Lei n.º 8/2019, a sua prescrição cinge-se apenas aos casos nos quais “se determine que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes” [6].

Para proceder ao fabrico de medicamentos que se destinam a uso humano e/ou preparações e substâncias à base da planta para fins medicinais, o requerente necessita de autorização para esse efeito, devendo para isso cumprir as Boas práticas de fabrico de medicamento de uso humano (*Good Manufacturing Practise Guidelines*) e com as Boas práticas de fabrico de substâncias ativas estabelecidas no Regulamento Delegado (UE) nº1252/2014 da Comissão de 28 maio de 2014. De modo a obterem uma autorização que permita a distribuição destes medicamentos, preparações e substâncias devem também cumprir as Boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano (*Good Distribution Practise of Medicinal Products for Human Use*) presentes no regulamento relativo às mesmas na Deliberação n.º 047/CD/2015, de 19 de março de 2015 [83].

Apesar de já existirem alguns medicamentos à base de canábis aprovados em alguns países europeus, tal como se pode observar na tabela 1, apenas o *Epidiolex* foi submetido a um procedimento centralizado, tendo o mesmo sido aprovado pela EMA para o tratamento de pacientes com síndromes de *Lennox-Gastaut* e *Dravet*, e recebido a respetiva autorização de comercialização a 19 de setembro de 2019 [84]. Todos os restantes medicamentos, apesar de aprovados em diversos países pertencentes à EU, foram submetidos a procedimentos descentralizados ou de reconhecimento mútuo, não tendo a EMA qualquer papel na aprovação dos mesmos.

Tabela 1: Disponibilidade dos medicamentos à base de canábis em países Europeus [77]

Países	Medicamentos à base de cannabis			Canabidiol: solução oral Extrato de canábis: CBD****	Observações
	Nabiximols: spray sublingual Extrato de canábis: Δ9-THC e CBD*	Dronabinol: cápsulas Δ9-THC sintético**	Nabilona: cápsulas análogo sintético do Δ9-THC***		
Alemanha	Sim	Não	Sim	Autorizado em todos os Estados membros da União Europeia em 2019	Não há AIM de medicamentos que contenham dronabinol, mas este está disponível para preparações magistrais
Áustria	Sim	Não	Sim		
Bélgica	Sim	Não	Não		
Bulgária	Não	Não	Não		
Croácia	Sim	Sim	Sim		Não existe AIM para medicamentos à base de canábis, mas estes podem ser importados tendo por base uma prescrição médica
Chipre	Não	Não	Não		
Dinamarca	Sim	Sim	Sim		Medicamentos que contenham dronabinol e nabilona em programas de uso compassivo
Eslováquia	Não	Não	Não		Sativex foi autorizado mas AIM expirou em 2017
Eslovénia	Sim	Sim	Sim		Sativex, Marinol e Cesamet não têm AIM, mas podem ser importados através de uma autorização especial
Espanha	Sim	Sim	Sim		Medicamentos que contenham dronabinol e nabilona em casos excepcionais
Estónia	Sim	Não	Não		A agência do medicamento da Estónia pode autorizar a utilização de Sativex se esta for requisitada por um médico para um paciente. Esta autorização permite acesso por importação
Finlândia	Sim	Não	Não		
França	Sim	Sim	Não		
Grécia	Não	Não	Não		
Hungria	Não	Não	Não		
Irlanda	Sim	Sim	Sim		Medicamentos que contenham dronabinol e nabilona não têm AIM, mas podem ser prescritos e importados
Itália	Sim	Não	Não		
Letónia	Não	Não	Não		
Lituânia	Sim	Não	Não		Nabiximols apenas disponíveis em ensaios clínicos
Luxemburgo	Sim	Não	Não		
Malta	Sim	Não	Não		Sativex tem AIM, mas não é comercializado
Países Baixos	Sim	Não	Não		
Polónia	Sim	Sim	Sim		Medicamentos que contenham dronabinol e nabilona não têm AIM, mas podem ser importados através de uma autorização especial
Portugal	Sim	Não	Não		
Reino Unido	Sim	Não	Sim		
República Checa	Sim	Não	Não	Sativex tem AIM, mas não é comercializado	
Roménia	Não	Não	Não		
Suécia	Sim	Sim	Não		

Indicações - \*espasticidade por esclerose múltipla; \*\*anorexia associada a perda de peso devido a SIDA; \*\*\*náuseas e vômitos associados a quimioterapia; \*\*\*\*epilepsia na infância resistente a tratamento (síndromes de Lennox-Gautaut e Dravet)

Estes medicamentos, preparações e substâncias estão disponíveis sob a forma de cápsulas - no caso do *Cesamet* e *Marinol* - de um spray sublingual - no caso do *Sativex* - de solução oral para ser ingerida por esta via - no caso do *Epidiolex* e do *Syndros* - da flor seca da canábida, com o intuito de ser vaporizada ou para fazer chá – Bedrocan - e não sendo permitido por nenhum país Europeu fumar esta planta para fins medicinais, como acontece noutros países como Israel ou em alguns estados dos Estados Unidos da América. Isto deve-se, primeiramente, à existência de diferentes espécies desta planta e, portanto, diversas composições químicas inter- e intra-espécie e segundo, devido ao facto desta planta, quando fumada, partilhar alguns componentes carcinogénicos do tabaco, como por exemplo o alcatrão sendo por isso prejudicial à saúde humana [77].

Em alguns países europeus, onde a canábida medicinal é regulada, os farmacêuticos podem realizar preparações magistrais, tendo esta planta por base, de acordo com uma prescrição médica específica para um paciente. É o caso da Alemanha, por exemplo, onde existe a farmacopeia e/ou formulários galénicos que incluem monografias para a preparação de extratos de canábida, permitindo assim que sejam realizadas preparações officinais a partir da mesma [74][85].

Ao longo dos últimos anos têm surgido, com alguma assiduidade, produtos derivados da canábida, como óleos, geles e bálsamos que se encontram à venda em lojas com a pretensão de não conterem efeitos psicoativos, uma vez que os níveis mínimos de THC se situam abaixo de 0,2%, ainda que a % de CBD se possa variar. Estes produtos não se encontram sob alçada de nenhuma lei de controlo de drogas e, portanto, não têm autorização para serem comercializados [4]. Importa referir que apesar de alguns estudos apontarem para os efeitos benéficos do CBD, como já foi mencionado em capítulos anteriores nomeadamente para a epilepsia, estes produtos específicos, não sendo regulados, não são sujeitos a controlos de qualidade por laboratórios certificados para a presença de solventes ou de contaminantes e podem constituir um risco para a saúde das pessoas [85].

### **7.3. Alternativas regulamentares para aceder a medicamentos à base de canábida**

Existem diversos programas que permitem que um determinado grupo de pacientes, com determinadas características tenha acesso prévio a medicamentos que ainda não

têm autorização de introdução no mercado. Os programas de uso expandido e compassivo constituem uma opção terapêutica e permitem a utilização de medicamentos que ainda não se encontram autorizados, por parte de doentes cuja vida se encontra em risco devido à presença de uma doença crónica debilitante e não responsiva a qualquer outro tipo de tratamento autorizado. A criação e implementação de programas com esta finalidade, tal como a sua estrutura legal, são da responsabilidade de cada país Europeu, podendo a EMA provisionar recomendações através do Comité para produtos medicinais para uso humano (CHMP) [86]. Os medicamentos sob escrutínio destes programas encontram-se usualmente ou a ser testados em ensaios clínicos, usualmente na fase III, ou à espera do parecer do processo de autorização de introdução no mercado ou estão já aprovados noutra país. Alguns países da Europa permitem, através destes programas, o acesso a preparações à base da canábica permitindo assim que os doentes vejam as suas necessidades terapêuticas satisfeitas [4].

#### **7.4. Situação atual em Portugal: caso do *Sativex***

Dados referentes a janeiro de 2020, referem que em dois meses foram vendidos em farmácia comunitária 49 embalagens de *Sativex*[87]. Este baixo número de embalagens advém de dois fatores principais que estão em estreita relação um com o outro.

O preço de venda à farmácia (PVF) desde medicamento é de, aproximadamente, 429€ o que faz com que, depois de aplicada a margem legal sobre o mesmo, o seu preço de venda ao público (PVP) suba para um valor aproximado de 499€. Apesar de este medicamento já ser compartilhado pelo Estado em 37% - estando por isso enquadrado no escalão C - reduzindo assim o custo para os utentes, o seu PVP ronda os 313€ que continua a ser um valor exacerbado tendo em conta que uma embalagem deste medicamento dura, sensivelmente, um mês [88].

No entanto, isto não é verdade para todos os doentes que usufruem deste medicamento. Existem doentes que tem acesso ao mesmo de uma forma gratuita através das farmácias hospitalares. Isto acontece porque estes doentes estão abrigados por uma autorização especial de utilização (AUE), que teve início antes do processo de participação do *Sativex* por parte do Estado. Isto é uma realidade no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) e também no Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC), onde existem doentes que aguardam o veredicto da sua AUE por parte

dos conselhos de administração dos respetivos hospitais. Antes da aprovação da AUE, é elaborado um relatório sobre a carência económica do doente pelo serviço social, cabendo aos conselhos de administração analisá-lo e, posteriormente, autorizar, ou não, a AUE [87].

Esta situação leva a que exista um acesso altamente discrepante ao medicamento por parte dos doentes que dele necessitam e também a uma discórdia de opiniões sobre o tema. Por um lado, o presidente da Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM), defende que o medicamento em questão deveria ser compartilhado em 95% pelo Estado, uma vez que a maioria dos doentes que necessitam do mesmo são reformados e têm baixos rendimentos. Por outro lado, o INFARMED defende que devido ao curto tempo de comercialização do medicamento não existe necessidade de se efetuar uma reavaliação da comparticipação do mesmo[87].

Como já foi mencionado em capítulos anteriores, o *Sativex* apenas está indicado como tratamento de última linha para a melhoria dos sintomas em doentes adultos com espasticidade moderada a grave devida a EM. É, por isso, importante perceber que todas as melhorias clínicas que se verifiquem nestes doentes se devem à sua utilização deste medicamento de uma forma regular. O elevado preço deste medicamento juntamente com os baixos rendimentos dos utentes que dele necessitam, levam a que o seu acesso pela via da farmácia comunitária seja uma barreira quase intransponível. Isto poderá levar a um abandono desta medicação, que se traduz, posteriormente, numa regressão do estado clínico destes doentes. Posto isto, torna-se imperativo encontrar uma solução de modo a que exista um acesso equitativo ao medicamento por parte de todos os doentes.

Em relação ao *Epidiolex*, apesar de este já ter sido aprovado pela EMA, este medicamento ainda não se encontra a ser comercializado em Portugal, não havendo por isso nenhuma nota digna de comentário em relação ao mesmo.

## **7.5. Futuras direções**

O crescente conhecimento científico em relação aos constituintes da Canábis, o seu benefício terapêutico nas mais diversas patologias e o seguimento dado às recomendações feitas pelo 40º Comité de Especialistas em Dependência de Drogas (ECDD), pertencente à Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018, relativamente a uma pré-revisão da Canábis e das substâncias dela derivadas, levaram a que, em

janeiro de 2019, o 41º ECDD, endereçasse ao Secretário Geral das Nações Unidas (UN), Mr. António Guterres, uma carta na qual recomendaram alterações dos níveis de controlo destas substâncias nas Convenções de 1961 e 1971. Estas alterações consistiram na alteração da alocação da Canábis e dos seus derivados para tabelas mais apropriadas nestas Convenções, depois de evidências e críticas sustentadas por parte desta entidade, e com o principal intuito de facilitar o comércio entre diferentes países destas substâncias para fins terapêuticos e medicinais [89][76].

Esta foi a primeira vez que a Canábis foi alvo de uma revisão crítica por parte do ECDD da OMS e a lista de recomendações pode ser encontrada na figura 3. Embora estas recomendações contenham aspetos bastante positivos como reconhecer a utilidade terapêutica da Canábis, ao removê-la da tabela IV da Convenção de 1961, e clarificar que o CBD não se encontra sob escrutínio de controlo internacional devido à inexistência de risco relativo para a saúde pública, existe também alguma reticência em relação aos métodos de avaliação e aos procedimentos que levaram à realocação das substâncias nas diferentes tabelas das Convenções, bem como a permanência da canábis na tabela I da Convenção de 1961. Esta reticência é reiterada num artigo muito interessante, realizado por três associações distintas – *Washington Office on Latin America, The Transnational Institute* e *The global Drug Policy Observatory* – onde estas elaboram uma análise profunda, fundamentada e crítica em relação às recomendações propostas pelo ECDD.

Por um lado, a retirada da canábis da tabela IV foi baseada na evidência que esta e a respetiva resina não produzem efeitos nocivos semelhantes aos causados pelas outras substâncias contidas na mesma tabela – sendo isto conhecido como o princípio da similaridade. Por outro, este mesmo princípio não foi aplicado quando a canábis foi mantida na tabela I, apesar do Comité ter concluído que esta não tem associada o mesmo nível de abuso e de risco para a saúde que as outras substâncias contidas na mesma tabela – como por exemplo a morfina e a cocaína. De acordo com o *Commentary on the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961*, as substâncias que são menos perigosas para a saúde e que são utilizadas, largamente, para fins terapêuticos devem ser incluídas na tabela II. O Comité, por sua vez, justificou que esta manutenção da canábis na tabela I é devida aos inúmeros problemas de saúde pública e à presença de efeitos adversos a longo prazo que advieram do seu uso. Esta razão não é, no entanto, justificativa para não ser aplicado o princípio da similaridade, existindo assim uma discrepância na metodologia utilizada na classificação destas

substâncias. Anteriormente a classificação das substâncias nas respectivas tabelas da Convenção não tinha por base nenhuma revisão da OMS, sendo apenas classificada de acordo com uma escassa evidência científica. Sendo esta a primeira revisão crítica por parte da OMS, e caso seja aprovada, a manutenção da canábis na tabela I da Convenção de 1961 pode tornar-se um obstáculo difícil de ultrapassar no futuro, por ser exatamente uma decisão fundamentada por esta mesma revisão [90].

Outra mudança trazida por estas recomendações baseia-se na mudança do  $\Delta^9$ -THC e dos seus estereoisómeros da Convenção de 1971, onde eram classificados como substâncias psicotrópicas, para a tabela I da Convenção de 1961. Esta mudança traz alguma coerência a nível de alocação das substâncias nas tabelas, uma vez que os canabinóides têm uma tendência semelhante à canábis de provocar abuso e efeitos nocivos. No entanto, esta mudança para além de seguir a linha de raciocínio explicado no parágrafo anterior – em relação à manutenção da canábis na tabela I -, faz com que estes canabinóides passem a estar sujeitos a um maior controlo do que o que estão, atualmente [90].

Os autores deste artigo chamam à atenção das disparidades relativamente aos métodos utilizados nestas recomendações e alertam para as conseqüentes repercussões caso as mesmas sejam aprovadas. Aconselham ainda os governos dos países, que possuem direito de voto, a analisar detalhadamente esta proposta uma vez que esta é recomendada por um Comité de Especialistas, e a sua aceitação poderá abrir precedentes para o futuro [90].

Estas recomendações iam ser, inicialmente, alvo de votação na 62<sup>a</sup> sessão em março de 2019, no entanto a Comissão de Drogas Narcóticas decidiu adiar a mesma com o intuito de dar mais tempo aos Estados Membros para analisarem e refletirem sobre a proposta. Durante a 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> sessões da reunião interseccional desta Comissão, a 24 de junho de 2019 e 23 de setembro respetivamente, os Estados Membro tiveram a possibilidade de ver esclarecidas algumas questões pela OMS relativamente a este tema, tendo sido a votação deste tema estipulada para a 63<sup>a</sup> sessão, que decorrerá em dezembro de 2020 [91].

## The ECDD cannabis recommendations, issued January 2019

- **Recommendation 5.1:** The Committee recommended that Cannabis and Cannabis Resin be deleted from Schedule IV of the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs.
- **Recommendation 5.2.1:** The Committee recommended that dronabinol and its stereoisomers (*delta*-9-tetrahydrocannabinol) be added to Schedule I of the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs.
- **Recommendation 5.2.2:** The Committee recommended the deletion of dronabinol and its stereoisomers (*delta*-9-tetrahydrocannabinol) from the 1971 Convention on Psychotropic Substances, Schedule II, subject to the Commission's adoption of the recommendation to add dronabinol and its stereoisomers (*delta*-9-tetrahydrocannabinol) to Schedule I of the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs.
- **Recommendation 5.3.1:** The Committee recommended that tetrahydrocannabinol (understood to refer to the six isomers currently listed in Schedule I of the 1971 Convention on Psychotropic Substances) be added to Schedule I of the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs, subject to the Commission's adoption of the recommendation to add dronabinol (*delta*-9-tetrahydrocannabinol) to the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs in Schedule I.
- **Recommendation 5.3.2:** The Committee recommended that tetrahydrocannabinol (understood to refer to the six isomers currently listed in Schedule I of the 1971 Convention on Psychotropic Substances) be deleted from the 1971 Convention on Psychotropic Substances, subject to the Commission's adoption of the recommendation to add tetrahydrocannabinol to Schedule I of the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs.
- **Recommendation 5.4:** The Committee recommended deleting Extracts and Tinctures of Cannabis from Schedule I of the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs.
- **Recommendation 5.5:** The Committee recommended that a footnote be added to Schedule I of the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs to read: "Preparations containing predominantly cannabidiol and not more than 0.2 percent of *delta*-9-tetrahydrocannabinol are not under international control."
- **Recommendation 5.6:** The Committee recommended that preparations containing *delta*-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol), produced either by chemical synthesis or as a preparation of cannabis, that are compounded as pharmaceutical preparations with one or more other ingredients and in such a way that *delta*-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) cannot be recovered by readily available means or in a yield which would constitute a risk to public health, be added to Schedule III of the 1961 Convention on Narcotic Drugs.

Figura 3: Recomendações do ECDD relativamente à canábis . [90]

## 8. Discussão e Conclusões

A utilização da canábis para fins medicinais tem tido um crescimento relevante ao longo dos anos, não só devido a um crescente interesse da comunidade científica nesta planta e nos seus constituintes, como também devido à elevada procura por parte dos pacientes. A expansão dos conhecimentos obtidos por estes estudos, liderou o processo para que o benefício terapêutico para algumas patologias se tornasse numa certeza, e para o seu potencial terapêutico para outras tantas, ganhasse ainda mais força. Muitos utentes que sofrem de determinadas patologias, algumas delas raras, não conseguem atingir respostas terapêuticas adequadas com terapia convencional, e é, exatamente, neste campo que entra a canábis e os seus constituintes.

Nesta revisão de literatura acerca da canábis para fins medicinais, foram incluídos estudos onde foram demonstrados os benefícios da mesma para uma vasta gama de patologias. Muitos destes estudos sugerem benefícios que advêm da utilização desta planta para as diferentes patologias abordadas, ainda que com diferentes graus de evidência. Esta variabilidade deve-se, maioritariamente, ao facto do número de estudos randomizados controlados (RCT's) para este conjunto de patologias, nomeadamente para a dor, *Gilles de la Tourette* e glaucoma, ser ainda muito baixo, não existindo assim robustez científica suficiente para delinear um perfil seguro e eficaz de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis.

Posto isto, este potencial terapêutico tem de ser traduzido em certezas, que só podem ser atingidas com ensaios clínicos onde possa ser avaliada a eficácia, a segurança e a qualidade dos medicamentos, preparações e substâncias à base desta planta. Sendo o baixo número de RCT's realizados, até ao momento, um fator limitante é obrigatório que mais sejam realizados. É também uma certeza que são necessários estudos onde se possam avaliar vários aspetos relacionados com a utilização dos medicamentos, preparações e substâncias à base de canábis, a longo prazo, nomeadamente os efeitos adversos por estes causados.

Apesar de nesta dissertação terem sido abordadas sete patologias, para as quais a canábis poderá constituir uma opção terapêutica relevante, é de destacar que muitas mais têm sido alvo de estudo como, por exemplo, o stress pós-traumático, doença de Parkinson e Alzheimer, depressão, distúrbios do sono e ansiedade. Todas estas patologias se encontram ainda numa fase precoce de investigação, mas num futuro

próximo a utilização da canábis para estas situações poderá tornar-se uma realidade. No âmbito da investigação e desenvolvimento de ensaios, a nível nacional, é relevante destacar a importância atribuída pelo estado português que, de acordo com o artigo 8.º da Lei n.º 33/2018 “deve estimular e apoiar a investigação científica sobre a planta da canábis, suas propriedades e aplicações terapêuticas, realizada por laboratórios estatais, laboratórios associados ou unidades de investigação do ensino superior.”.

No que diz respeito às bases regulamentares da canábis para fins medicinais, estas são, atualmente, algo discrepantes e heterogêneas a nível Europeu, devido a diversos motivos sejam culturais ou históricos [74]. Este fator, juntamente com a atual caracterização da canábis nas convenções das Nações Unidas, constituem barreiras difíceis de ultrapassar sendo, por isso, necessário que haja uma homogeneização a nível internacional, que permita um acesso equitativo aos medicamentos, preparações e substâncias à base de canábis, por parte de todos os doentes. Em muitos países, apesar de já existirem AIM's para alguns medicamentos à base de canábis, o acesso aos mesmos, por parte dos doentes, é extremamente complicado, o que constitui também uma barreira difícil de ultrapassar e, em alguns casos, até mesmo incompreensível.

Posto isto, é necessária alguma convergência a nível regulamentar bem como uma menor restrição regulamentar para que esta planta possa ser comercializada e utilizada, entre diferentes países, para fins medicinais. Para isto torna-se imperativo que os estados membros da UN, votem em consciência, relativamente às propostas apresentadas pelo ECDD uma vez que esta votação poderá constituir, ou não, um ponto de viragem nas restrições cingidas nesta planta até hoje.

## 9. Bibliografia

- [1] E. B. Russo, “History of Cannabis and Its Preparations in Saga , Science , and Sobriquet,” in *Chemistry & Biodiversity*, vol. 4, pp. 1614–1648, 2007.
- [2] D. Friedman and J. I. Sirven, “Epilepsy & Behavior Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy : Ancient times to the 1980s,” *Epilepsy Behav.*, vol. 70, pp. 298–301, 2017.
- [3] I. Tomida, R. G. Perlwee, and A. Azuara-Blanco, “Cannabinoids and glaucoma,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 88, no. 5, pp. 708–713, 2004.
- [4] EMCDDA, *Medical use of cannabis and cannabinoids*, no. December. 2018.
- [5] Assembleia da República, “Lei n.º 33 de 18 de Julho de 2018 - Regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida, para fins medicinais,” *Diário da República*, vol. I Série, no. 137, pp. 3241–3242, 2018.
- [6] C. D. do INFARMED, “DELIBERAÇÃO N.º 11/CD/2019 A,” 2019.
- [7] Z. S., D. L. A., D. L. N.M., and M. V. G., “Medical use of cannabis: Italian and European legislation,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 22, no. 4, pp. 1161–1167, 2018.
- [8] L. Landa, J. Jurica, J. Sliva, M. Pechackova, and R. Demlova, “Medical cannabis in the treatment of cancer pain and spastic conditions and options of drug delivery in clinical practice,” *Biomed. Pap.*, vol. 162, no. 1, pp. 18–25, 2018.
- [9] R. Abuhasira, L. Shbiro, and Y. Landschaft, “Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 49, no. December 2017, pp. 2–6, 2018.
- [10] E. S. Fishedick J, “Cannabinoids and Terpenes as Chemotaxonomic Markers in Cannabis,” *Nat. Prod. Chem. Res.*, vol. 03, no. 04, 2015.
- [11] J. Gonçalves, T. Rosado, S. Soares, A.Y. Simão, D. Caramelo, A. Luís, N.

- Fernández, M. Barroso, E. Gallardo and A. P. Duarte, “Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination,” *Medicines*, vol. 6, no. 1, p. 31, 2019.
- [12] M. Mücke, T. Phillips, L. Radbruch, F. Petzke, and W. Häuser, “Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review),” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, 2018.
- [13] M. S. Wallace *et al.*, “Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy,” *J. Pain*, vol. 16, 2016.
- [14] T. N. A. of Sciences, T. N. A. of Engineering, and T. N. A. of Medicine, “The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids”, *Natl. Acad. Press*, 2018.
- [15] K. Green, “Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 116, no. 11, pp. 1433–1437, 1998.
- [16] P. J. Wood, “Cannabinoids” in *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 168, 2005.
- [17] <https://opcm.pt/canabis-medicinal/#a-planta-canabis>. [Accessed: 05-Feb-2020].
- [18] H. V. Curran, T. P. Freeman, C. Mokrysz, D. A. Lewis, C. J. A. Morgan, and L. H. Parsons, “Keep off the grass ? Cannabis , cognition and addiction,” *Nat. Publ. Gr.*
- [19] C. M. Andre, J. F. Hausman, and G. Guerriero, “Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules,” *Front. Plant Sci.*, vol. 7, no. FEB2016, pp. 1–17, 2016.
- [20] <https://bedrocan.com/cannabis-inside/>. [Accessed: 22-Apr-2020].
- [21] H.-C. Lu and K. Mackie, “An introduction to the endogenous cannabinoid system,” *Biol Psychiatry*, 2016.
- [22] K. P. Hill, “Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems A Clinical Review,” *Jama Netw.*, vol. 313, 2015.

- [23] R. J. Huntsman, R. Tang-Wai, B. Acton, J. Alcorn, A. W. Lyon, D. D. Mousseau, B. Seifert, R. Laprairie, E. Prosser-Loose and L. O. Hanuš, “Cannabis for the treatment of paediatric epilepsy? An update for Canadian paediatricians,” *Oxford Univ. Press*, 2018.
- [24] E. A. Romero-Sandoval, . E. Fincham, A. L. Kolano, B. Sharpe, and P. A. Alvarado-Vázquez, “Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations,” *Accp Journals*, 2018.
- [25] K. P. Hill, M. D. Palastro, B. Johnson, and J. W. Ditre, “Cannabis and Pain : A Clinical Review,” *Mary Ann Liebert, Inc.*, vol. 2, 2017.
- [26] Available: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/dor.aspx>. [Accessed: 10-Mar-2020].
- [27] K. F. Boehnke, E. Litinas, and D. J. Clauw, “Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain,” *J. Pain*, pp. 1–6, 2016.
- [28] M. T. Fallon, E. A. Lux, R. McQuade, S. Rossetti, R. Sanchez, W. Sun, S. Wright, A. H. Lichtman and E. Kornyeveva *et al.*, “Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind , randomized , placebo-controlled phase 3 studies,” *Br. J. Pain*, 2017.
- [29] P. F. Whiting, R. F. Wolff, S. Deshpande, M. D. Nisio, S. Duffy, A. V. Hernandez, J. C. Keurentjes, S. Lang, K. Misso, S. Ryder, S. Schmidlkofer, M. Westwood and J. Kleijnen , “Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis,” *Jama Netw.*, 2016.
- [30] S. Giacoppo, P. Bramanti, and E. Mazzon, “Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity : An overview of the last decade of clinical evaluation,” *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 17, no. June, pp. 22–31, 2017.
- [31] <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS>. [Accessed: 15-Mar-2020].
- [32] U. K. Zettl, P. Rommer, P. Hipp, and R. Patejdl, “Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of

- patients with spasticity due to multiple sclerosis,” *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 9, 2016.
- [33] S. Nielsen, B. Murnion, G. Campbell, H. Young, and W. Hall, “Cannabinoids for the treatment of spasticity,” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 61, 2019.
- [34] F. Patti, S. Messina, C. Solaro, M. P. Amato, R. Bergamaschi, S. Bonavita, R. B. Bossio, V. B. Morra, G. F. Costantino, P. Cavalla, D. Centonze, G. Comi, S. Cottone, M. Danni, A. Francia, A. Gajofatto, C. Gasperini, A. Ghezzi, A. Iudice, G. Lus, G. T. Maniscalco, M. G. Marrosu, M. Matta, M. Mirabella, E. Montanari, C. Pozzilli, M. Rovaris, E. Sessa, D. Spitaleri, M. Trojano, P. Valentino and M. Zappia, “Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity,” *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016.
- [35] G. Filippini, T.J. Lasserson, K. Dwan, R. D’Amico, F. Borrelli, AA. Izzo and S. Minozzi, “Cannabis and cannabinoids for people with multiple sclerosis (Protocol),” *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019.
- [36] <https://www.epilepsy.com/learn/about-epilepsy-basics>. [Accessed: 18-Mar-2020].
- [37] <https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/seizure-and-epilepsy-medicines>. [Accessed: 19-Mar-2020].
- [38] X. Sun, C. S. Xu, N. Chadha, A. Chen, and J. Liu, “Marijuana for Glaucoma : A Recipe for Disaster or Treatment ?,” *Yale J. Biol. Med.*, vol. 88, 2015.
- [39] S. Zaheer, D. Kumar, M. T. Khan, P. R. Giyanwani, and F. N. U. Kiran, “Epilepsy and Cannabis : A Literature Review Methodology,” *Cureus*, vol. 10, 2018.
- [40] O. Devinsky, B. K. O. Connell, D. Gloss, and O. Devinsky, “Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy : A review.” *Epilepsy Behav.*, no. January, 2018.
- [41] E. Stockings, D. Zagic, G. Campbell, M. weier, W. D. Hall, S. Nielsen, G. K Herkes, M. Farrell and L. Degenhardt , “Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy : a systematic review of controlled and observational evidence,” *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018.

- [42] J. A. Lawson and I. E. Scheffer, "Therapeutic use of medicinal cannabis in difficult to manage epilepsy," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2018.
- [43] M. Tzadok S. Uliel-Siboni, I. Linder, U. Kramer, O. Epstein, S. Menascu, A. Nissenkorn, O. B. Yosefa, E. Hyman, D. Granot, M. Dor, T. Lerman-Sagie and B. Ben-Zeev, "CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy The current Israeli experience," *Seizure Eur. J. Epilepsy*, vol. 35, pp. 41–44, 2016.
- [44] E. C. Rosenberg, J. Louik, E. Conway, O. Devinsky, and D. Friedman, "Quality of Life of Childhood Epilepsy (QOLCE) in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol (CBD)," *Int. Leag. Against Epilepsy*, vol. 58, 2018.
- [45] <https://dravet.pt/sindrome-dravet/>. [Accessed: 25-Mar-2020].
- [46] <https://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/lennox-gastaut-syndrome-lgs>. [Accessed: 23-Mar-2020].
- [47] [https://www.youtube.com/watch?v=PRLYVo\\_6zY8&t=7s](https://www.youtube.com/watch?v=PRLYVo_6zY8&t=7s). [Accessed: 24-Mar-2020].
- [48] M. A. Ware, P. Daeninck, and V. Maida, "A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting," *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 4, 2008.
- [49] M. E. Badowski, "A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy - induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, no. 0123456789, 2017.
- [50] J. V Pergolizzi, J. Robert, T. Jo, A. Lequang, G. Zampogna, and R. B. Raffa, "Concise review of the management of iatrogenic emesis using cannabinoids: emphasis on nabilone for chemotherapy-induced nausea and vomiting," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 79, no. 3, pp. 467–477, 2017.
- [51] F. C. Machado Rocha, S. C. Stéfano, R. De Cássia Haiek, L. M. Q. Rosa Oliveira, and D. X. Da Silveira, "Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-

- induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and meta-analysis,” *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*, vol. 17, no. 5, pp. 431–443, 2008.
- [52] LA. Smith, F. Azariah, VTC. Lavender, NS. Stoner and S. Bettiol, “Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy (Review),” *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015.
- [53] <https://slideplayer.com/slide/5041497/>. [Accessed: 02-Apr-2020].
- [54] E. Jakubovski and K. Müller-vahl, “Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome : Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients,” *Int. J. Mol. Sci. Case*, 2017.
- [55] E. Abi-jaoude, L. Chein, P. Cheung, T. Bhikram and P. Sandor, “Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome,” *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2017.
- [56] K. Müller-vahl, N. Szejko, and E. Jakubovski, “Possible Role of the Endocannabinoid System in Tourette Syndrome,” *IntechOpen*, 2018.
- [57] B. S. Peterson, P. Thomas, M. J. Kane, L. Scahill, H. Zhang, R. Bronen, R. A. King, J. F. Leckman and L. Staib, “Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome,” *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 60, no. 4, pp. 415–424, 2003.
- [58] L. M. Milosev, N. Psathakis, N. Szejko, E. Jakubovski, and K. R. Mu, “Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine : Results from a Retrospective Analysis and Online Survey,” *Mary Ann Liebert, Inc.*, vol. 4, no. 4, pp. 265–274, 2019.
- [59] S. M. Stahl, *Stahl’s Essential Psychopharmacology: Prescriber’s Guide*, 6th ed. Cambridge University Press, 2017.
- [60] N. Szejko, E. Jakubovski, and K. R. Müller-vahl, “Vaporized Cannabis Is Effective and Well-Tolerated in an Adolescent with Tourette Syndrome,” *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 2019.
- [61] K. Lim, Y. M. See, and J. Lee, “A Systematic Review of the Effectiveness of

- Medical Cannabis for Psychiatric , Movement and Neurodegenerative Disorders,” *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, vol. 15, no. 4, pp. 301–312, 2017.
- [62] W. D. Hamilton, P. A. Henderson, and N. A. Moran, “The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: a review,” *Nat. Sel. Soc. Behav. (Eds. R. D. Alexander D. W. Tinkle)*, Chiron Press. New York., vol. 311, no. 18, pp. 363–381, 1981.
- [63] K. Macmillan, A. Keddy, and J. Furlong, “Cannabis and glaucoma : A literature review,” *Dalhousie Med. J.*, vol. 46, 2019.
- [64] M. Ben Amar, “Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 105, no. 1–2, pp. 1–25, 2006.
- [65] E. Dejesus, B. M. Rodwick, D. Bowers, C. J. Cohen, and D. Pearce, “Use of Dronabinol Improves Appetite and Reverses Weight Loss in HIV / AIDS-Infected Patients,” *J. Int.. Assoc. Physicians AIDS Care*, vol. 6, 2007.
- [66] E. M. Berry and R. Mechoulam, “Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite,” *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 95, 2002.
- [67] P. K. Riggs, F. Vaida, S. S. Rossi, L. S. Sorkin, B. Gouaux, I. Grant and R. J. Ellis, “A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men,” *Brain Res.*, vol. 1431, pp. 46–52, 2012.
- [68] T. C. Kirkham and C. M. Williams, “Endogenous cannabinoids and appetite,” *Nutr. Res. Rev.*, 2001.
- [69] [http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=55492&dci=&nome\\_comer=c2F0aXZleA==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=55492&dci=&nome_comer=c2F0aXZleA==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1).  
[Accessed: 23-Feb-2020].
- [70] F. Grotenhermen, “*Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids*”, *Clin. Pharmacokinet.*, 2003.
- [71] C. C. J. Lucas, H. Medical, L. Bag, N. Lambton, C. J. Lucas, and J. Schneider, “The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids,” *British*

*J. Clin. Pharmaol.*, 2018.

- [72] M. Iain J., “Pharmacokinetics of cannabinoids,” *Pain Res. Manag.*, vol. 10, no. SUPPL. A, pp. 15A-22A, 2005.
- [73] B. M. R. Fonseca, H. D. M. Filipe, F. D. Carvalho, and M. G. C. Campos, “Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos,” *Proj. Lei n.º726 XIII e n.º 727 XIII - Lisboa*, pp. 1–12, 2018.
- [74] M. Lipnik-štangelj and B. Razinger, “A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union,” *Sciendo*, pp. 12–18, 2020.
- [75] United Nations, *International Opium Convention Geneva*, vol. I, Chapter VI. Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1925.
- [76] [http://www.emcdda.europa.eu/news/2019/who-recommends-rescheduling-of-cannabis\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/news/2019/who-recommends-rescheduling-of-cannabis_en). [Accessed: 01-May-2020].
- [77] EMCDDA, *Cannabis legislation in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction*. 2018.
- [78] International Narcotics Control Board, *Report of the International Narcotics Control Board for the 2017*. United Nations. Vienna, 2018.
- [79] <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>. [Accessed: 02-May-2020].
- [80] Presidência do Conselho de Ministros, “Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro,” *Diário da República*, vol. 1ª série, no. 10, pp. 184–191, 2019.
- [81] [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos\\_de\\_aim](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim). [Accessed: 02-May-2020].
- [82] <https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/117821810/details/maximized>. [Accessed: 03-May-2020].

- [83] <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades>. [Accessed: 06-May-2020].
- [84] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>. [Accessed: 06-May-2020].
- [85] <https://bedrocan.com/products-services/healthcare/cannabis-oil/>. [Accessed: 07-Feb-2020].
- [86] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>. [Accessed: 08-May-2020].
- [87] <https://www.publico.pt/2020/01/24/sociedade/noticia/dois-meses-farmacias-so-venderam-49-embalagens-medicamento-base-cannabis-1901506>. [Accessed: 29-Apr-2020].
- [88] [http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=55492&dci=&nome\\_comer=c2F0aXZleA==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=55492&dci=&nome_comer=c2F0aXZleA==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1). [Accessed: 09-May-2020].
- [89] [https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/UNSG\\_letter\\_ECDD41\\_recommendations\\_cannabis\\_24Jan19.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/UNSG_letter_ECDD41_recommendations_cannabis_24Jan19.pdf?ua=1). [Accessed: 10-May-2020].
- [90] WOLA, Tni, and GdpO, “The WHO’s First-Ever Critical Review of Cannabis.” *The Transnatl. Inst.*, 2019.
- [91] [https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/Mandate\\_Functions/current-scheduling-recommendations.html](https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/Mandate_Functions/current-scheduling-recommendations.html). [Accessed: 12-May-2020].

# Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

O início da profissão Farmacêutica, em Portugal, remonta a meados do século XV, e os farmacêuticos eram, na altura, denominados de boticários sendo a sua principal função a preparação oficial de medicamentos ou de substâncias medicamentosas. Porém, com o avançar dos séculos a nossa profissão centrou-se mais no utente, tendo adquirido o farmacêutico, um papel preponderante na promoção da literacia em saúde da comunidade e a Farmácia Comunitária o estatuto de ser a primeira porta de entrada no sistema de saúde para grande parte da população Portuguesa. Este estatuto permitiu às farmácias expandirem-se e poderem oferecer uma grande variedade de serviços à comunidade, sendo, inclusivamente, vistas na Europa como um exemplo a seguir, sobressaindo também a importância do papel do farmacêutico não apenas na promoção da cura, mas ainda mais importante, na prevenção da doença. Tudo isto, apenas se tornou possível, devido a um crescente domínio do farmacêutico em áreas como a gestão da terapêutica, dispensa e uso responsável dos medicamentos, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, identificação e prevenção das variadas doenças e comunicação com o utente [1].

De destacar que nada disto seria possível sem a presença assídua dos Farmacêuticos na definição e execução da política de saúde em cooperação com outros profissionais de saúde e com o Estado.

Este relatório de estágio diz respeito ao período durante o qual estagiei em Farmácia Comunitária, no qual me foi possível comprovar a maior parte dos factos supramencionados e perceber melhor a funcionalidade de uma farmácia e tudo o que esta engloba. Neste documento estão incluídas todas as atividades e tarefas com as quais estive em contato, sob supervisão quer do Dr. Manuel Lopes quer da Dra. Vânia Ferreira, sendo, portanto, o culminar de conhecimentos adquiridos durante este período de tempo. O estágio realizou-se de 16 de setembro de 2019 a 31 de janeiro de 2020 e teve lugar na Farmácia Latina (FL), localizada na cidade de Lisboa.

Para perceber um pouco melhor as atividades que serão descritas neste relatório é importante perceber em que contexto social se enquadra a farmácia onde decorreu o estágio.

Esta localiza-se na Avenida António Augusto Aguiar, uma zona de Lisboa recheada de comércio e empresas, na qual o ritmo quotidiano conseguia, muitas vezes, ser “frenético”. A FL não sendo uma farmácia de grandes dimensões, acabava por ser uma farmácia, dita, “de passagem” para muitos utentes que a frequentavam diariamente. Isto permitiu-me, desde logo, uma interação significativa e diferente, aquando do atendimento ao público, com dois grupos de utentes distintos. O primeiro respeitante a pessoas que trabalhavam num raio próximo da farmácia, que na esmagadora maioria, eram pessoas que se dirigiam à farmácia apressadas, fazendo jus ao ritmo diário já descrito acima, e já com algum *know-how* da medicação que queriam adquirir, quer fosse por fazerem medicação crónica ou pela situação que os lá levava ser facilmente resolvível com Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). O segundo grupo de pessoas eram turistas, com os quais também tive muita interação e que já permitiram uma abordagem diferente respeitante à parte farmacológica, uma vez que, usualmente, se mostravam mais disponíveis para ouvir o aconselhamento prestado.

## 2. Organização da Farmácia

### 2.1. Espaço físico da farmácia

A FL é caracterizada por um espaço amplo, de cerca de 120 m<sup>2</sup>, inserida num contexto moderno.

Quando entramos, deparamo-nos com a área destinada para o atendimento ao público, constituída por quatro balcões de atendimento, organizados em dois pares distintos, sendo o primeiro situado mais perto da porta de entrada e o segundo no extremo oposta à entrada, permitindo ao utente percorrer todo o espaço da farmácia e estar em contacto com todos os produtos expostos. Estes dividem-se em diversos grupos, desde a dermocosmética, produtos de higiene oral, capilares, puericultura, suplementos alimentares, entre muitas outras secções, sendo a sua organização feita tendo em conta a patologia/sintomatologia, a época sazonal e os prazos de validade, permitindo-nos escoar primeiro os produtos cujo prazo é mais curto (*FEFO - first expire, first out*).

Por detrás dos dois primeiros balcões, e já na parte do *back office*, encontram-se os armários de gavetas basculantes, destinados à arrumação da maior parte dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Estes estão organizados por forma farmacêutica e dentro desta por ordem alfabética, destacando-se seis principais grupos: os comprimidos, os granulados, os injetáveis, os cremes/pomadas, xaropes e os líquidos de uso externo.

Uma vez na parte de *back office*, encontra-se uma área destinada à receção de encomendas, onde diariamente se dão entrada de aproximadamente oito encomendas (maioritariamente de dois distribuidores) e onde se encontra também o frigorífico onde se armazenam todos os produtos que requeiram frio. Na continuação da mesma, segue-se um corredor que leva a quatro áreas distintas. A primeira destina-se à preparação de manipulados e onde é guardado todo o material de laboratório obrigatório. A segunda diz respeito a uma sala de descanso, necessária à pessoa que faz o serviço noturno, e que é também utilizada como gabinete de aconselhamento dermocosmético. Na terceira e paralelamente à segunda, localiza-se um armazém destinado aos produtos, cujo stock seja maior na farmácia. A quarta é onde os colaboradores da FL dispõem de um espaço onde podem guardar os seus pertences em cacifos individuais e no qual se encontram também instalações sanitárias. Importante também referir que adjacente à área de receção das encomendas encontra-se o escritório do

Diretor Técnico (DT) onde encontramos todo o material informático responsável pelo bom funcionamento de toda a parte eletrónica da farmácia.

Regressando à parte do *front office* é de mencionar a existência de um gabinete, por detrás do segundo par de balcões, que garante total privacidade do utente, onde são realizadas todas as determinações de parâmetros bioquímicos e onde se realizam consultas de nutrição de duas em duas semanas. Neste encontram-se também alguns dos documentos mandatórios nas farmácias, concordantes com o Decreto de Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, como a “Farmacopeia Portuguesa”, e outros como o “Prontuário Terapêutico”, “Formulário Galénico Português” e o “Código Deontológico do Farmacêutico” [1].

Na parte exterior da Farmácia é possível observar os elementos obrigatórios à sua identificação, sendo de leitura fácil o vocábulo “Farmácia”, a presença da cruz, uma inscrição com o nome do DT e proprietário bem como o horário de atendimento semanal correspondente (incluindo serviços permanentes), concordante com os artigos 28.º e 30.º do Decreto de Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto [2]. Encontra-se também afixada a taxa de serviço que será mencionada mais à frente neste relatório.

Para o conhecimento do público em geral, existem ainda algumas informações obrigatórias que estão expostas e visíveis no interior da farmácia como videovigilância, livro de reclamações, serviços farmacêuticos e seu preçário, direção técnica e propriedade da farmácia, denominação da farmácia, e CNIACC (informação da existência do Centro Nacional de Informação e Arbitragem de Conflitos de Consumo).

## **2.2. Recursos Humanos**

A FL tem nos seus quadros cinco elementos. O Diretor Técnico (DT) e proprietário da farmácia, Dr. Manuel Lopes, que é responsável por todos os atos farmacêuticos praticados na farmácia e cujos deveres como DT se encontram explícitos no artigo 21.º do Decreto de Lei 307/2007, de 31 de agosto [1]. Uma farmacêutica substituta, Dra. Vânia Ferreira, que assumiu, em parte, a função de minha orientadora de estágio e cujas responsabilidades se direcionam para o atendimento e aconselhamento dos utentes, verificação do receituário, envio ao INFARMED dos documentos relativos a psicotrópicos e estupefacientes e execução de serviços farmacêuticos. Dois Técnicos Auxiliares Farmacêuticos, o Sr. Sandro Silva e o Sr. Pedro Marques, cujas responsabilidades passam, maioritariamente pela receção de encomendas e respetiva arrumação, verificação dos prazos de validade no início de cada mês,

organização e execução da montra de acordo com a época sazonal e a reposição de produtos. Por fim, a D. Maria do Socorro que era a pessoa responsável pela limpeza e apresentação da farmácia.

Esta equipa caracteriza-se por um excelente ambiente profissional, com valores pessoais e coletivos bem delineados, por uma vontade inabalável de ensinar, e de interagir, com o máximo respeito e cuidado com os utentes. Todos eles foram importantíssimos no meu crescimento, no campo prático, como profissional de saúde.

### **2.3. Material Informático**

A FL utiliza como software informático e de gestão o sistema SIFARMA 2000, desenvolvido pela ANF e *Glintt*, uma ferramenta indispensável no exercício das funções dos profissionais neste âmbito.

Através desta processam-se todas as entradas e saídas de produtos, gestão de stocks, devoluções, controlos de prazo de validade, permitindo também aos colaboradores da farmácia um acesso facilitado ao histórico de cada utente, o que se revela uma ferramenta muito útil, por exemplo, em utentes que tomam medicação crónica mas que não se lembram dos respetivos laboratórios permitindo, de alguma forma, realizar uma revisão terapêutica evitando a toma simultânea do mesmo medicamento de laboratórios diferentes.

No decorrer das vendas, cada colaborador tem um acesso individual ao sistema, sendo que na dispensa de MSRM é possível aceder também a todos os planos de participação e à informação científica de cada produto, incluindo indicações terapêuticas, reações adversas ao medicamento, interações medicamentosas, posologia, contra-indicações, entre outros, dando a possibilidade ao colaborador de esclarecer alguma dúvida que surja em relação a determinada medicação.

## **3. Medicamentos e sistemas de classificação**

De acordo com o disposto no Decreto de Lei n.º 176/2006, de 30 agosto, medicamento corresponde a “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;” [3].

O Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março, aprova e adota a classificação Farmacoterapêutica de medicamentos e contém, em anexo, a tabela correspondente à classificação destes segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) da Organização Mundial de Saúde. Nesta codificação a substância ativa é classificada, hierarquicamente, em cinco níveis diferentes. O primeiro diz respeito aos catorze grupos anatómicos/farmacológicos principais. O segundo é respeitante aos grupos terapêuticos/farmacológicos. No terceiro e quarto constam subgrupos farmacológicos, terapêuticos ou químicos e, por fim, no quinto encontramos a substância ativa [4].

## **4. Aprovisionamento e armazém**

Hoje em dia, e devido às dificuldades financeiras das farmácias em Portugal o aprovisionamento é uma parte extremamente importante na gestão de uma farmácia, sendo muito usual dizer-se que mais importante que vender é saber comprar.

Para saber comprar torna-se, portanto, imprescindível saber, primeiramente, identificar as necessidades do público alvo, concordantes com os seus problemas de saúde, o seu perfil, as suas preferências, no que ao aspeto económico concerne, para que possa existir uma compra ponderada que permita escoar os produtos de uma forma fluída. A isto acrescem outros fatores, de relevância, como a altura sazonal, campanhas promocionais realizadas por diferentes marcas e hábitos de prescrição dos médicos. Todos estes aspetos são vitais para que exista uma boa “saúde financeira” da farmácia.

Ainda relativamente às compras torna-se, portanto, importante saber identificar que existem cinco tipos de encomendas: a diária, a manual, a instantânea, a direta e via verde. A diária diz respeito à reposição de produtos que vão sendo dispensados ao longo do dia na farmácia e no caso específico da FL esta é realizada sete vezes por dia, para dois fornecedores diferentes (OCP e Botelho & Rodrigues, Lda), maioritariamente. A manual é referente a todos os produtos que são encomendados por telefone, diretamente com o armazenista, e, portanto, não entram no sistema até serem rececionados. A instantânea corresponde à que pode ser realizada diretamente ao balcão, quando em atendimento - (B2B – *Business to business*) - dando assim a possibilidade de escolher o fornecedor consoante as necessidades do utente. A direta é aquela que permite à farmácia abastecer o stock com maiores quantidades de produtos e, portanto, aquela que permite maior margem de negociação com os laboratórios. A encomenda por via verde realiza-se por uma via excecional de aquisição

de medicamentos, quando a farmácia não tem stock do mesmo, sendo obrigatório a associação de uma receita médica.

Neste seguimento é de realçar que a FL pertence a um grupo de farmácias, proporcionando-lhe algumas vantagens na vertente financeira, aquando da aquisição de medicamentos, porém com responsabilidades anexadas. O facto de pertencer a um grupo permite, desde logo, outra capacidade negocial se compararmos com uma negociação realizada por apenas uma entidade individual, dando assim um maior acesso a descontos comerciais, uma vez que o volume de compra é mais elevado. Em contrapartida, a farmácia tem deveres acrescidos, tendo de cumprir determinados objetivos intra-grupo como por exemplo, assegurar uma quota consistente de produtos pertencentes às empresas que estabeleceram parcerias com o grupo de farmácias em causa.

#### **4.1. Receção**

A receção dos produtos é o primeiro passo do percurso do medicamento dentro da farmácia e para tal se realizar é necessário dar a sua entrada no sistema informático da farmácia. Assim, na chegada das encomendas à farmácia é importante fazer a sua receção, identificando a mesma com o número da fatura anexa, número de unidades faturadas e respetivo montante, sendo os medicamentos lidos pelo seu código de barras ou, no caso de não terem, pelo seu código bidimensional. Depois disto, é de extrema relevância verificar o estado das embalagens e respetivos prazos de validade, de modo a garantir que nenhum tenha o prazo de validade mais curto do que aqueles já existentes na farmácia. Posteriormente, faz-se a verificação/correção do preço de venda à farmácia (PVF) e consoante o caso, aplicam-se as margens legais consoante o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) dos produtos de modo a estabelecer o preço de venda ao público (PVP) dos mesmos. Por fim, procede-se à verificação da quantidade total de unidades que deram entrada e respetivo valor monetário e confirma-se se estes coincidem com os valores debitados na fatura. Caso se verifique tudo isto, procede-se à finalização da receção.

De referir, que na eventualidade de faltar algum produto, por o mesmo se encontrar esgotado, é importante comunicar as faltas ao INFARMED e fazer a transferência do mesmo para outro armazenista, na tentativa de obter o produto caso este exista no mercado. Em circunstâncias em que o medicamento esteja em falta, mas debitado na fatura, é emitida uma nota de devolução do produto, a qual será regularizada por uma nota de crédito por parte do armazenista.

Quando um medicamento psicotrópico ou estupefaciente faz parte da encomenda que se está a rececionar, no final da receção da mesma é gravada o número da fatura ficando os seus elementos armazenados numa lista que poderá ser consultada.

## **4.2. Armazenamento**

Uma vez terminada a receção, procede-se à arrumação dos produtos que deram entrada na farmácia. Esta realiza-se consoante a organização da farmácia, repondo-se primeiramente e consoantes as validades, os armários destinados à arrumação de MSRM, imediatamente atrás dos balcões. Quando estes já se encontram na sua máxima capacidade de armazenamento, os “excessos” são arrumados no armazém. Dentro deste, a sua arrumação é feita consoante sejam medicamentos originais ou genéricos, aplicando-se depois as mesmas regras de arrumação transversais à restante farmácia (forma farmacêutica, ordem alfabética e prazo de validade).

## **4.3. Devoluções**

Os motivos para proceder à devolução de um produto são várias, desde danos na embalagem do produto, um erro de encomenda ou até mesmo a não venda do mesmo e, portanto, o prazo de validade se encontrar perto do seu término. A devolução pode ser feita, originando mais tarde uma nota de crédito na qual pode constar outros produtos de valor monetário semelhante ou uma determinada percentagem do montante do produto a ser devolvido. Depois de efetuada, a devolução é impressa em triplicado, carimbada e assinada pela pessoa que a efetuou, sendo o original e o duplicado endereçados ao armazenista e ficando o triplicado guardado na farmácia.

## **4.4. Controlo de temperaturas**

No início de cada semana é imperativo proceder-se ao controlo das temperaturas e humidades no frigorífico, do armazém e gavetas onde os produtos estão armazenados, de modo a controlar o ambiente envolvente dos mesmos de modo a manterem-se nas condições ideais de utilização.

Para que isto aconteça, o termohigrómetro é uma ferramenta essencial uma vez que é responsável pela medição da temperatura (T), em graus Celsius, e da humidade relativa (HR), em percentagem. Na FL, este controlo é auxiliado pelo programa *HW3 Software* (no caso do frigorífico) e *DataSuite Software* (no caso das gavetas e armazém) nos quais se cria uma pasta correspondente à semana em questão onde ficam armazenados todos os registos

durante a mesma. Aquando da visualização deste registo, no ecrã, procedemos à impressão dos gráficos da T e HR, que são posteriormente identificados, datados, carimbados e assinados pela pessoa responsável pela medição dos registos. Estes impressos são depois arquivados num dossier destinado ao efeito, ficando armazenados no mesmo por um período mínimo de três anos.

#### **4.5. VALORMED**

O programa VALORMED, foi criado com o intuito de processar todos os medicamentos que se encontrem fora do prazo, promovendo uma inspeção periódica da farmácia doméstica por parte da população e entrega dos mesmos na farmácia.

Este programa tem a responsabilidade de fazer a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, conduzindo um processo de recolha e tratamento seguro dos mesmos, com o intuito não só de preservar o meio ambiente como também de promover a proteção da saúde pública evitando que estes se possam tornar resíduos urbanos [5].

A função da farmácia neste programa é simples, mas vital, procedendo à recolha dos supramencionados num contentor destinado ao efeito e quando este se encontra no máximo do seu armazenamento é recolhido pelo armazenista, dando-se a sua saída da farmácia como se de um produto de saúde se tratasse, a nível informático, e seguindo então o seu percurso de modo a ser triado e processado pelas entidades responsáveis.

Como nota pessoal, julgo que deveria existir um programa semelhante ao VALORMED, com o intuito de processar todos os materiais cortantes, usados no domicílio, maioritariamente, pelas pessoas diabéticas, uma vez que, atualmente, estes são muitas vezes depositados no lixo doméstico. Atualmente, está em curso um programa piloto denominado Agulhão que, espero que se concretize num programa exequível [6].

#### **4.6. Controlo dos prazos de validade**

Esta tarefa permite garantir a dispensa do produto com plena segurança, qualidade e eficácia. Assim na FL, mensalmente, era impressa uma lista de produtos gerada pelo SIFARMA 2000 onde constavam todos os produtos em stock na farmácia identificando-se assim aqueles cujo prazo de validade expirava em três meses. Esta era verificada manualmente, e os produtos segregados fisicamente e devolvidos aos respetivos fornecedores acompanhados de uma nota de devolução. Na eventualidade de existirem

incongruências entre as validades reais e as registadas no SIFARMA, procedia-se às respetivas correções.

## **5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

Hoje em dia e porque vivemos num mundo cujo crescimento tecnológico tem sido exponencial, tem-se debatido o tema da substituição de alguns profissionais, inclusive os de saúde, por sistemas robotizados. Durante o meu período de estágio, tive a possibilidade de experienciar a relação que o profissional de saúde tem com o utente e pude perceber melhor os laços que se criam entre estes dois grupos que, honestamente, me surpreenderam pela positiva.

Na minha modesta opinião, será muito difícil que esta substituição aconteça, no que ao atendimento ao público concerne, e as razões que sustentam a minha opinião são simples e passo a explicá-las. Como foi referido anteriormente, grande parte da população usufrui da farmácia como primeira, e muitas vezes única, porta de contacto com o SNS, demonstrando bem o grau de confiança que a população tem na nossa profissão. Parte desta população, em concordância com os dados demográficos em Portugal, encontra-se numa faixa etária mais avançada, que muitas vezes é acompanhada de isolamento e solidão. Estes dois últimos fatores contribuem para uma procura, por parte destas pessoas, de uma certa companhia que muitas vezes é preenchida pela ida à farmácia, resultando num forte relacionamento interpessoal entre o farmacêutico e o utente. Tudo isto só é possível devido a estabelecer-se uma conexão só possível entre dois humanos e, portanto, insubstituível por uma máquina.

No decurso do atendimento dos utentes, é importante saber adaptar a postura e linguagem em consonância com o seu nível sociocultural e estilo cognitivo facilitando assim a comunicação com os mesmo. Sempre que possível, identificar o utente no sistema informático permitindo-nos assim aceder ao seu histórico medicamentoso, facilitando também todo o processo de dispensa. Ainda neste ponto, torna-se relevante perceber se o utente sabe como tomar a medicação, e caso não saiba, prestar-lhe a informação, verbal e escrita, relativamente à posologia e modo de administração dos medicamentos, promovendo sempre o uso racional do medicamento.

De extrema relevância salientar que as *soft-skills* desempenham um papel fundamental nesta interação utente-profissional de saúde, uma vez que é através do uso destas ferramentas que se consegue transmitir de forma apropriada e mais eficiente todo o

conhecimento que possuímos. Desde o momento em que o utente entra na farmácia, um simples “bom dia” ou “boa tarde” acompanhado de um sorriso, por parte do farmacêutico, é suficiente para “desarmar” quem está do outro lado, facilitando tudo o que daí possa advir. É importante saber ouvir ativamente a pessoa que está do outro lado do balcão, para poder entender o seu ponto de vista e, posteriormente apropriar a nossa linguagem. Estes são dois meros exemplos de ferramentas que são utilizadas em prol de uma comunicação mais eficaz com o paciente e é demonstrativo de como as *soft-skills* podem ser usados em benefício da relação utente-farmacêutico, sendo que estas podem e devem ser desenvolvidas ao longo do percurso académico porque, mais tarde, tornar-se-ão uma tremenda mais-valia para os estudantes quando estiverem a estagiar e, posteriormente, entrarem para o mundo do trabalho.

Nesta vertente foi também interessante perceber que o papel do farmacêutico na revisão terapêutica dos utentes é bem mais frequente do que eu esperaria. Esta revisão desempenha uma ação de extrema relevância, com o intuito final da promoção do uso correto dos medicamentos e o bem-estar do utente. Em alguns países da Europa, esta revisão faz parte de um conjunto de serviços que são comparticipados pelo Estado, sendo este um modelo interessante e que deveria ser visto como exemplo a ser seguido pelo nosso país. Em anexo, estão descritos dois casos em que existiu uma intervenção farmacêutica na medicação dos utentes que promoveram a sua correta utilização (Anexo III).

Desta forma o farmacêutico deve ser detentor, não só de conhecimentos técnico-científicos como também de qualidades que lhe permitam um relacionamento interpessoal, empático e assertivo com os utentes.

## **6. Dispensa de Medicamentos SRM**

### **6.1. Receituário**

No que respeita à dispensa de medicamentos é importante saber identificar e distinguir quais os medicamentos passíveis de serem dispensados com e sem prescrição médica, uma vez que estes vão sendo constantemente atualizados. É importante também o farmacêutico ter o bom senso de saber avaliar as circunstâncias que o rodeiam, isto porque podem surgir casos em que o utente precisa desesperadamente da medicação, por esta se tratar de medicação crónica, e a não dispensa dos mesmos pode colocar em causa a sua vida (ex: asma, hipertensão, diabetes).

Na Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho é nos possível identificar as regras de prescrição e dispensa dos medicamentos, os modelos de receita médica e as obrigações de informação a prestar aos utentes [7].

Para proceder à dispensa de MSRM as receitas devem conter a seguinte informação: local de prescrição, identificação do médico prescriptor, identificação do utente, entidade financeira responsável, identificação do medicamento, posologia e duração do tratamento, participações especiais e data da prescrição sendo que atualmente podemos distinguir três tipos de receitas:

- receitas eletrónicas desmaterializadas/ sem papel: as mais utilizadas hoje-em-dia e interpretáveis por equipamentos eletrónicos; contêm ainda tipos de linha de prescrição, validade da prescrição e número de embalagens, a hora da prescrição e a assinatura do médico prescriptor;

- receitas eletrónicas materializadas: em que a receita é impressa e onde constam os códigos correspondentes à medicação a dispensar; contêm ainda o tipo de receita, a via da receita, a validade da prescrição e o número de embalagens e a assinatura do médico prescriptor;

- receitas manuais: já em desuso, mas que podem ser prescritas excecionalmente; nestas, e para além do supramencionado, é obrigatório conter ainda a identificação da exceção: a) falência informática; b) inadaptação do prescriptor; c) prescrição no domicílio; d) até 40 receitas por mês; local da prescrição, validade da prescrição e número de embalagens, identificação e assinatura do médico prescriptor;

Uma vez que o ramo da saúde está cada vez mais em simbiose com a tecnologia, torna-se importante e mais fácil para o médico, farmacêutico e utente a utilização das receitas eletrónicas desmaterializadas uma vez que estas reduzem erros de prescrição e dispensa, dão entrada automaticamente no sistema informático da farmácia, ultrapassam a questão da verificação da caligrafia, muitas vezes difícil de desvendar, e ainda reduzem significativamente a quantidade de papel utilizada, privilegiando, por isso, a portaria acima mencionada, a utilização de meios eletrónicos para suporte aos processos de prescrição, dispensa e faturação de todo o tipo de medicamentos.

Ainda assim e quando ocorre uma falência informática é de salientar que as receitas manuais se tornam muito úteis, sendo por isso uma alternativa viável caso isto se verifique. Na sua

dispensa é imperativo que haja uma verificação de todas as informações inscritas na mesma, de modo a verificar que não existem erros que mais tarde possam resultar na devolução do receituário. Feita esta verificação, temos de perceber se a medicação coincide com a patologia apresentada pelo utente e em caso de omissão da dosagem e tamanho da embalagem, dispensar sempre as de menor dosagem e embalagem. Posteriormente e para finalizar a dispensa do mesmo, procede-se à inserção dos dados no SIFARMA, faz-se a verificação dos produtos dispensados pelo seu código bidimensional e termina-se a venda.

## 6.2. Sistemas de participação

Uma das partes que se revela de grande importância no atendimento é o conhecimento sobre os planos de participação que os utentes podem usufruir e portanto, durante o meu período de *shadowing* com a Dra. Vânia Ferreira, adquirir este conhecimento foi imperativo e permitiu-me, mais tarde, estar mais confortável quando já tinha alguma autonomia a nível do atendimento.

O Decreto de Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, posteriormente alterado pelo Decreto de Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro, prevê a possibilidade de participação geral e um especial, com o intuito de melhorar o acesso ao medicamento, em especial às pessoas com menos recursos económicos, tornando o sistema de participações do Estado mais racional e eficiente, de modo a poder garantir estes benefícios para o cidadão, no presente e no futuro e promover a generalização da utilização do medicamento genérico, dada a sua comprovada qualidade e óbvio benefício para o cidadão e Estado [8].

O sistema de participação atual está dividido em quatro escalões, cuja percentagem de participação, varia consoante as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda com o consumo acrescido com doentes que sofram de determinadas patologias. É também possível usufruir de um regime de participação especial, que engloba dois tipos de participação consoante os beneficiários e as patologias respetivas ou grupos especiais de utentes [9].

Na FL foi-me possível entrar em contacto com os mais diversos sistemas de participação sendo os mais usuais o O1 - que diz respeito à participação pelo SNS; 45 - quando uma receita tinha identificada, como entidade financeira responsável, o SNS porém associada a um diploma ou despacho; BV - entidade responsável Bancários do Sul e Ilhas; AA - Sãvida, referente a pessoas beneficiárias da EDP; O1 - SAMS Quadros: beneficiários em topo de carreira do sistema bancário; e Seguradoras Unidas - responsável por participar medicamentos destinados a pessoas que tivessem sofrido acidentes de trabalho.

Todos os utentes que usufruíssem de sistemas de participação complementares, tinham de se fazer acompanhar do seu cartão de beneficiário do mesmo, sendo de índole obrigatório a sua recolha pelo colaborador da farmácia, de modo a poder registar no sistema informático a informação referente ao mesmo. Mencionar ainda que é importante verificar se a

identidade registada no cartão de beneficiário corresponde à identidade da pessoa na receita, de modo a evitar o uso indevido do sistema de participação.

Nesta etapa foi, portanto, importante distinguir a nomenclatura e perceber a dinâmica de cada plano. Primeiramente porque algumas destas entidades exigem que seja tirada fotocópia da receita juntamente com o cartão do beneficiário e assinatura do mesmo (em local destacado para o efeito), de modo a comprovar que de facto o utente em questão é beneficiário da mesma e para, posteriormente, a participação ser validada. E em segundo lugar, mas igualmente ou mais importante, porque qualquer erro na atribuição dos planos ou recolha de dados poderia resultar em perdas económicas importantes tanto para a farmácia como para o utente.

### **6.3. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes**

A dispensa de psicotrópicos e estupefacientes segue as mesmas normas que os restantes medicamentos, sendo que a grande diferença é que estes estão sujeitos um controlo mais restrito de modo a evitar o abuso destas substâncias, muito populares em mercados lícitos e ilícitos, devido à sua suscetibilidade de criarem dependência física e psicológica.

Para esse controle ser efetuado, no ato da dispensa de qualquer psicotrópico procede-se à recolha de alguns dados pessoais do utente e da pessoa responsável por levantar o medicamento (caso não coincidam), ficando os mesmos associados à receita no sistema informático [10]. São alvo de recolha as seguintes informações:

- a) Identificação do doente e/ou do adquirente: Nome; Data de nascimento; Número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução ou número do cartão do cidadão; Número do passaporte no caso de cidadãos estrangeiros;
- b) Identificação da prescrição: N.º da prescrição.
- c) Identificação da farmácia: Nome da farmácia e o número de conferência de faturas.
- d) Medicamento: Número de registo e quantidade dispensada.
- e) Data: Data da dispensa.

Uma vez terminada a dispensa e venda são impressos dois comprovativos de dispensa de substâncias psicotrópicas que são arquivados juntamente com a receita, caso esta seja materializada, durante três anos na farmácia, por ordem cronológica do atendimento.

No que ao controlo de receituário diz respeito, a farmácia é responsável pela digitalização das mesmas e pelo seu envio ao INFARMED até ao dia oito do mês seguinte ao da dispensa, bem como o envio eletrónico da listagem de saídas dos mesmos.

Anualmente é necessário o envio ao INFARMED do mapa de balanço de entradas e saídas dos estupefacientes/psicotrópicos até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte

#### **6.4. Dispensa de medicamentos em urgência**

Como mencionado anteriormente, é responsabilidade do farmacêutico avaliar as circunstâncias que o rodeiam aquando da dispensa de medicamentos. Tudo isto assume outra dimensão quando falamos de MSRM. Na eventualidade de um utente se deslocar à farmácia e exponha a situação de que, apesar de não ter a receita na sua posse, toma medicação crónica (seja para a hipertensão, diabetes, asma, entre outras) e se encontre em visíveis dificuldades cabe ao farmacêutico, após consulta do DT, ter o discernimento necessário para realizar a dispensa do medicamento consoante a dosagem que o utente usualmente toma, de modo a não colocar em risco a saúde do mesmo. Estas exceções estão previstas no artigo 21.º do Decreto de Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, na qual é descrita como sendo uma das responsabilidades do DT, assegurar que os MSRM só são dispensados aos utentes que não apresentem receita em casos de força maior, devidamente justificados [1].

Em modo de exemplo da minha experiência pessoal neste assunto, tive a possibilidade de atender uma utente que chegou à farmácia em claras dificuldades respiratórias, ao ponto de não conseguir proferir cinco palavras consecutivas. Quando consegui expor o que se passava, disse-me que fazia o Flutiform (125ug propionato de fluticasona + 5ug fumarato de formoterol di-hidratado), porém não tinha a na sua posse nem a receita, nem o inalador, uma vez que este último tinha acabado no dia anterior. Coube-me a mim, portanto, avaliar a situação, perguntar à Sra. se já costumava fazer a medicação numa base regular e se sabia a dosagem correta que administrava. Após recolher esta informação, expus a situação e a minha opinião ao DT, tendo ele concordado comigo, dando-me luz verde para proceder à dispensa do medicamento.

## **6.5. Dispensa de medicamentos em serviço**

Durante este período de aprendizagem, tive a possibilidade de experienciar a dispensa de MSRM e MNSRM quando a farmácia se encontrava de serviço.

O horário diário normal da FL abrange desde as 8:30-20h, porém isto não se verifica em dias de serviço. Nestes, a farmácia está aberta até às 22h em regime normal, sendo que a esta hora fecha as portas e todo o contacto com os utentes é feito através de um compartimento - postigo - onde é possível prestar todas as informações necessárias, e onde se procede à troca de bens (medicamentos e dinheiro) entre farmacêutico e utente.

Em dia de serviço e caso o utente se desloque à farmácia para aviar uma receita médica do próprio dia ou do dia anterior, a dispensa do mesmo é efetuada sendo apenas cobrado ao utente o valor da medicação indicada na mesma. Em todos os restantes casos, acresce-se ao valor da dispensa uma taxa monetária, prevista no artigo 5.º da Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, de no máximo 2,5€ por utente [11].

## **6.6. Enquadramento legal dos genéricos**

Para primeiro perceber o enquadramento legal dos genéricos é importante perceber a sua definição, muitas vezes necessária para explicar aos utentes durante o atendimento ao balcão. Define-se então por medicamento genérico o “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;” [12].

No decurso da dispensa de medicamentos, o utente deve ser informado da existência de medicamentos na farmácia que contenham a mesma substância ativa, apresentação, dosagem e forma farmacêutica bem como dos preços. É também responsabilidade da farmácia ter disponível no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, devendo dispensar o de menor preço, salvo se for outra a opção do doente.

Como já referido anteriormente, o uso de medicamentos genéricos deve ser promovido nas farmácias, uma vez que estes para além de apresentarem estudos de eficácia comprovados representam também um importante alicerce na sustentabilidade financeira do SNS, devido

ao seu baixo custo quando comparados com medicamentos de marca. Neste seguimento e para promover uma utilização racional e mais custo-efetiva, existe uma compensação financeira de 0,35€ por cada embalagem de medicamentos dispensados com preço igual ou inferior ao 4.º preço mais baixo do grupo homogéneo, previsto na Portaria n.º 262/2016, de 7 de outubro [13].

## **7. Dispensa de MNSRM e a automedicação**

A automedicação diz respeito à utilização responsável de MNSRM com a finalidade de aliviar e tratar queixas de saúde passageiras e sem gravidade, normalmente após aconselhamento de um profissional de saúde. No entanto, a prática de automedicação tem de estar limitada a situações clínicas bem definidas e deve efetuar-se de acordo com as especificações estabelecidas para aqueles medicamentos. Para isso foi aprovada uma lista de doenças passíveis de automedicação que estão contidas, em anexo, no despacho 17690/2007, de 23 de julho [14].

Uma vez que o período durante o qual estive a estagiar abrangeu uma época sazonal extremamente propícia à automedicação, foi deveras importante promover um uso racional do medicamento. Foram inúmeras as vezes em que utentes se dirigiam à farmácia com o intuito de comprar antigripais, por exemplo, e afirmavam, com certezas, que sabiam quando e como proceder à sua toma, ou porque já costumavam fazer ou porque achavam que era semelhante ao que tinham tomado no mês passado, e que no fim de contas e depois de algumas questões, era perceptível que os mesmos não se automedicavam da maneira correta. Considerei de extrema relevância durante estes atendimentos, em que os utentes afirmavam saber como tomar a medicação, colocar-lhes questões de modo a perceber se realmente a sua automedicação estava a ser feita da maneira correta ou não. Quando havia espaço para educar os utentes neste âmbito, era importante alertá-los que uma incorreta automedicação acarreta riscos e que é sempre melhor, mesmo sabendo, esclarecer/confirmar com um profissional de saúde.

Este período sazonal também me deu a oportunidade de referenciar utentes para o médico, quer devido a sintomas que requeressem isso mesmo, quer devido a um período sintomático alargado mesmo depois de o utente se automedicar durante o período de tempo previsto. Um dos riscos da automedicação é precisamente o facto de a doença que se pretende tratar, se poder agravar, e mascarar sintomas que possam identificar doenças mais graves ou pré-existentes.

Os MNSRM não são comparticipados e as farmácias são responsáveis por definir o seu PVP consoante entendam, tendo sempre em conta o seu valor de mercado. É nestes produtos que sobressai, de maneira mais evidente, a competitividade financeira existente entre as farmácias e outros espaços de saúde que fazem parte de grandes superfícies uma vez que estes últimos, têm, inevitavelmente, um melhor acesso financeiro a estes produtos, podendo, conseqüentemente, vendê-los a preços mais baixos e muitas vezes difíceis para as farmácias de igualar. De referir, que o supramencionado não se aplica a MNSRM de venda exclusiva em farmácia (-EF), contidos em anexo na Deliberação n.º 1/CD/2015 e na qual se encontram também as indicações terapêuticas e os protocolos de dispensa dos mesmos.

## **8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **8.1. Produtos de dermofarmácia e cosmética**

À medida que os anos passam e com o agravamento das condições climatéricas, a pele das pessoas está mais exposta a danos e a poluição. Outro fator, este não modificável, relevante para uma degradação do estado da pele é o envelhecimento da própria pessoa. Dito isto, mencionar que a área da dermocosmética tem ganho muitos adeptos, nos últimos anos, sendo cada vez mais um mercado crescente e lucrativo para as farmácias, tornando-se então imperativo que haja um *know-how* profundo desta matéria de modo a conseguir aconselhar os produtos adequados a cada pessoa consoante o seu tipo de pele e necessidades.

Durante o meu estágio tive a possibilidade de frequentar algumas formações de dermocosmética, que não sendo a minha zona de conforto, me ajudaram de determinado modo a evoluir nesta área. Nestas tive contacto com diversas gamas do mesmo laboratório, como por exemplo da *Pierre Fabre*, e a sua organização permitia conhecer, distinguir e saber como aconselhar os produtos consoante os tipos de peles dos utentes. No entanto, e uma vez que se abordavam várias gamas na mesma formação, e tendo cada uma delas imensos produtos, acabava por se revelar difícil adquirir todos os conhecimentos necessários, sendo por isso necessário um estudo mais intensivo de modo a poder aconselhar na melhor maneira os produtos adequados.

Na FL existia uma área destinada à dermocosmética, usualmente, organizada por marcas e dentro destas por gamas. Algumas destas, disponibilizavam *testers* de modo a que os utentes pudessem experimentar o produto em questão, promovendo assim um contacto direto com

os mesmos. Isto tornava-se, muitas vezes, útil uma vez que se os utentes gostassem do produto, compravam-no de uma maneira quase imediata.

Ainda que esta área farmacêutica não fosse muito trabalhada, tive a possibilidade de entrar em contacto com algumas situações que me permitiram aprofundar um pouco os conhecimentos adquiridos na UC de Dermofarmácia e Cosmética e nas formações acima referidas.

## **8.2. Suplementação alimentar**

O quotidiano das pessoas é caracterizado por muitas horas de trabalho às quais crescem níveis de *stress* elevados. Este *stress* traduz-se num ritmo diário que muitas vezes não permite, erradamente, fazer refeições equilibradas e com os requerimentos nutricionais essenciais necessários ao organismo humano. É exatamente aqui que a suplementação ganha uma dimensão acrescida.

Os suplementos são considerados produtos alimentícios constituídos por fontes concentradas de substâncias com efeitos nutricionais ou fisiológicas, com a finalidade de complementar, e não substituir, uma dieta variada. Nestes suplementos podem considerar-se três grandes grupos, sendo eles: vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos e outras substâncias (fibras e probióticos, ácidos gordos essenciais, aminoácidos e enzimas) [15].

Neste campo o farmacêutico ganha também uma responsabilidade acrescida, uma vez que os suplementos não são produtos inócuos e a sua toma deve ser sempre aconselhada pelo mesmo.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de assistir a uma formação da *Pharma Nord*, a qual considerei muito interessante, primeiramente, porque a maioria dos seus produtos me era completamente desconhecido, e segundo porque me permitiu ter contato com a legislação dos mesmos. Esta permitiu-me ter um melhor *insight* de como se processa a entrada destes no mercado, sabendo que, anualmente, são introduzidos no mesmo, a nível nacional, cerca de 7000 novos produtos.

Por outro lado, e a nível do atendimento, a suplementação foi a parte que me senti menos confortável no aconselhamento, uma vez que há uma vasta gama de produtos neste ramo. Considero por isso importante mencionar, que seria de extrema importância para os alunos

que vão estagiar, e até mesmo seguir a vertente profissional da farmácia comunitária, terem um contacto prévio com estes produtos na faculdade, como unidade curricular opcional, por exemplo, podendo assim ter alguma base que os pudesse deixar mais confortáveis aquando do aconselhamento.

### **8.3. Produtos dietéticos para alimentação especial**

Neste ponto seria relevante mencionar que na FL estive em contacto, indiretamente, com um utente que necessitava de ser alimentado via sonda gástrica enquadrando-se, por isso, no grupo de pessoas que requerem alimentação especial.

Este utente encontrava-se acamado, depois de ter sofrido um AVC, e, portanto, a única forma que tinha de se alimentar era por sonda gástrica. Neste caso, o utente alimentava-se com o NOVASOURCE GI CONTROL, que é uma dieta normo-protéica direcionada para indivíduos desnutridos ou em risco de desnutrição. De referir que este produto não tinha qualquer tipo de comparticipação sendo assim o dispêndio financeiro extremamente avultado.

### **8.4. Medicamentos de uso veterinário**

Na FL não era comum a dispensa de medicamentos de uso veterinário, e conseqüentemente o meu contacto com os mesmos foi quase nulo. No entanto, é importante saber identificar os tipos de desparasitantes, externos e internos, e saber que as dosagens dos mesmos estão dependentes do peso do animal. Um dos poucos casos que surgiram na FL relativamente a este tópico foi de um utente que, vindo do médico, pretendia aviar uma solução retal de diazepam, uma vez que o seu cão sofria de epilepsia. No entanto, e para seu infortúnio, tanto o Micropam como o Stesolid são dois medicamentos que têm sofrido uma forte pressão no mercado e, portanto, encontravam-se esgotados. Não havendo outra alternativa, ficámos com o contacto do utente com o intuito de o informar quando um dos dois voltasse a surgir no mercado, aconselhando-o a falar com o médico para debaterem possíveis alternativas.

## **9. Outros cuidados de saúde**

### **9.1. Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos**

A determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos permite a medição de indicadores para avaliação do estado de saúde do doente, sendo por isso uma atividade a exercer por farmacêuticos habilitados. Esta permite também ao profissional de saúde, um seguimento farmacoterapêutico, permitindo avaliar a eficácia e segurança da medicação realizada pelo

utente. Para que tudo isto possa ser possível e para uma determinação viável dos resultados é imperativo que todos os aparelhos estejam calibrados e sejam seguidas as normas e os procedimentos adequados.

### **9.1.1. Medição da glicémia capilar**

A Diabetes Mellitus é um grupo de desordens metabólicas caracterizado por um aumento dos níveis de glicose na corrente sanguínea, dividindo-se em dois tipos principais. A Diabetes do tipo 1 que se manifesta, mais comumente, na faixa etária mais jovem e é também conhecida como insulino dependente (uma vez que existe uma destruição autoimune das células pancreáticas responsáveis pela produção da mesma). E a Diabetes do tipo 2 é mais prevalente nos adultos, e caracteriza-se pela resistência à insulina e deficiência na sua produção. Nesta, e caso sejam tomadas medidas de prevenção adequadas, não há necessidade de administração de insulina, sendo importante a promoção de um estilo de vida saudável, com a prática de exercício físico regular e alimentação equilibrada<sup>1</sup>.

Mencionar que tendo Portugal uma das taxas de prevalência de Diabetes mais elevadas de toda a Europa, torna-se fundamental que o controlo assíduo da glicémia seja realizado de modo a identificar e controlar esta tendência.

Na FL tive a possibilidade de fazer inúmeras medições, no gabinete destinado ao efeito, que me permitiram avaliar diferentes casos e aplicar todos os conhecimentos adquiridos nas skills de Farmacoterapia e Saúde Pública, promovendo todas as técnicas de higiene e segurança necessárias à realização de todo o procedimento. Após as medições era relevante facultar aconselhamento aos utentes, consoante os valores apresentados, promovendo sempre estilos de vida saudáveis.

### **9.1.2. Medição do colesterol total e glicéridos**

O colesterol e os triglicéridos são dois tipos de lípidos que circulam na nossa corrente sanguínea assegurando a normal função das células humanas, sendo também uma fonte de energia. Os níveis de colesterol, HDL e LDL, têm de se manter equilibrados na corrente

---

<sup>1</sup> Fonte: FSP\_UP7\_Endócrino - Diabetes Mellitus

sanguínea de modo a evitar que o haja uma acumulação do último nas paredes sanguíneas. Esta acumulação de LDL, é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardio e cerebrovasculares, no entanto esta acumulação não apresenta sintomas, sendo assim importante uma quantificação dos mesmos a nível sanguíneo [16].

Esta medição é similar à da glicémia, no entanto, é necessária uma maior quantidade de sangue demorando também mais tempo para que a medição seja efetuada corretamente no aparelho correspondente.

Tanto na medição da glicémia como na do colesterol e triglicéridos, os materiais utilizados eram descartados para lixos destinados ao efeito, fazendo-se a separação entre cortantes e contaminados.

### **9.1.3. Medição de tensão arterial**

A pressão arterial caracteriza-se pela pressão com que o sangue passa pelas paredes das artérias e consiste em dois valores, a pressão sistólica, que diz respeito à pressão do sangue quando o coração se contrai e é bombeado do seu interior, e a diastólica que é respeitante à pressão aquando do relaxamento do coração. Havendo um aumento da pressão, há, portanto, um esforço acrescido do coração para bombear o sangue [17]. Existem uma série de fatores que podem causar hipertensão como a obesidade, consumo excessivo de sal, ingestão de bebidas alcoólicas e cafeína, tabagismo, stress, entre outras. Torna-se assim importante fazer uma medição regular da tensão de modo a atuar o mais rapidamente possível, no caso de esta se apresentar elevada [18].

Na FL foram inúmeros os casos de utentes que se deslocavam à farmácia, única e exclusivamente, com o intuito de fazer a medição da sua tensão. Isto permitiu-me lidar com diferentes situações, desde pessoas que tomavam medicação para controlar os seus valores, e que tinham por hábito fazer a medição e o registo dos mesmos na farmácia, a pessoas com tensões altíssimas devido aos mais variados motivos do quotidiano, que não faziam medicação, e às quais era necessário fazer algumas questões para tentar perceber a origem daqueles valores.

Em ambos os casos, e se os valores fossem diferentes dos de referência era importante transmitir algumas medidas não farmacológicas para os utentes adotarem na tentativa de normalizar os mesmos.

## **9.2. Administração de injetáveis**

Em Portugal, a administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos, nas farmácias comunitárias, está legalmente consagrada desde 2008. Esta decisão promoveu uma maior acessibilidade à vacinação e nos últimos anos a afluência de pessoas a vacinar-se, principalmente contra a gripe sazonal, nas farmácias tem sido crescente, demonstrando, mais uma vez, a confiança depositada na profissão [19].

Para poder administrar vacinas e injetáveis, o farmacêutico é obrigado a realizar um curso relativo ao mesmo, de modo a conhecer os tipos de vacinas e respetivos esquemas, os equipamentos a utilizar aquando da administração, vias de administração, as contra-indicações, os procedimentos a aplicar em caso de reação adversa entre outras igualmente relevantes para garantir a segurança do utente e eficácia da administração.

Na FL não podendo, obviamente, ser eu a administrar vacinas, tive a possibilidade de observar a administração das mesmas, pelas pessoas competentes para o efeito, a diversos utentes, uma vez que foram inúmeros os que lá se deslocaram para serem vacinados contra a gripe sazonal. Antes de proceder à administração das vacinas era de extrema importância perceber se a pessoa se encontrava com alguns sintomas que pudessem ser motivo para adiar a vacinação, uma vez que nesta situação estamos a proceder à entrada de um corpo estranho no organismo podendo o sistema imunitário não responder da maneira pretendida.

## **9.3. Consultas de nutrição**

Ao longo dos anos, e porque manter uma dieta equilibrada tem-se tornado cada vez mais importante e um dos grandes pilares para a promoção de um estilo de vida saudável, as consultas de nutrição têm ganho muita força sendo uma aposta recorrente de muitas farmácias a nível nacional. A FL não foge à regra, disponibilizando consultas de nutrição quinzenais aos seus utentes. Estas eram da responsabilidade da Dra. Inês Almeida, que pertence ao *Nutripharm* do grupo *ADDO Pharm*, contando com uma vasta experiência na área.

Numa primeira consulta, de aproximadamente quarenta e cinco minutos, fazia-se uma avaliação antropométrica do utente (peso, altura, razão cintura/anca), procedia-se ao preenchimento de alguns dados pessoais e percebia-se qual o intuito da consulta. Após apurar o mesmo, era importante identificar os comportamentos alimentares da pessoa e rever aqueles que poderiam ser menos adequados, estabelecendo-se, posteriormente,

objetivos a atingir pelo utente. Importante também mencionar que nesta primeira abordagem, era de relevância perceber se o utente tinha algum problema de saúde, a nível do trato gastrointestinal por exemplo, que pudesse interferir com a absorção da alimentação.

Numa segunda consulta, esta já de acompanhamento e com uma duração de trinta minutos, efetuava-se a avaliação do progresso do utente, à revisão dos objetivos e a um reajuste do plano alimentar.

Os utentes tinham ainda a possibilidade de instalar uma aplicação no seu dispositivo móvel, na qual têm acesso ao plano alimentar delineado com a nutricionista, onde recebiam alertas para ingerirem água durante o dia, por exemplo, e ainda de entrar em contacto direto com a nutricionista.

## **10. Preparação de medicamentos**

A prescrição e preparação de medicamentos manipulados é regulada pelo Decreto de Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, sendo que o termo “medicamento manipulado” diz respeito a qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico [20].

Por sua vez, a 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, na qual estão englobadas alguns conceitos e normas respeitantes ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, manipulação entre outras que asseguram da maneira correta [21]. Para completar, a Deliberação n.º 1500/2004, contém, em anexo, a lista de material de laboratório, mínimo obrigatório [22].

Se antigamente, os farmacêuticos eram conhecidos como boticários por serem dotados da arte de manipulação do medicamento, hoje em dia já não é tão comum a manipulação dos mesmos nas farmácias, devido a um grande crescimento da indústria. Não deixando isto de ser verdade, é uma realidade que ainda existem algumas exceções e, portanto, da experiência que tive, tive a possibilidade de realizar um manipulado de vaselina salicilada, cuja ficha de preparação se encontra anexada a este documento (Anexo I).

Nos manipulados, importa perceber a quem é que o medicamento se destina e se é adequado ao mesmo e à patologia em questão, e é também imprescindível aplicar todas as boas

práticas de preparação dos mesmos, sendo por isso vital algum *know-how* laboratorial adquirido nas aulas de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica.

Posteriormente à preparação, é necessário estabelecer o seu preço, sendo o cálculo realizado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas, valor dos materiais das embalagens aos quais acresce o IVA. Este está estipulado na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho [23].

## 11. Gestão

Não é novidade a fragilizada situação financeira das farmácias em Portugal, encontrando-se estas sob austeridade há já alguns anos. Para isto, contribuem inúmeros fatores económicos como por exemplo uma redução de cerca de 800 milhões de euros no mercado dos medicamentos desde 2010<sup>2</sup>, o que se traduz atualmente num extensa lista de medicamentos esgotados, Portugal ser dos países com margens mais baixas da Europa sendo que em 2019 cerca de 23,3% das farmácias em território nacional encontravam-se em insolvência ou penhora [24].

Tendo todas estas situações em mente, torna-se imperativo que exista uma gestão bem delineada da farmácia de modo a que a sustentabilidade da farmácia não seja um objetivo, mas sim uma certeza.

Neste âmbito, na FL foi-me permitido assistir a várias reuniões entre o DT e vários responsáveis de diferentes laboratórios, nas quais pude perceber como proceder à aquisição de produtos, tendo em conta diversos fatores como o stock da farmácia, os tipos de escalões a nível de descontos aplicados pelos laboratórios em cada produto e os deveres financeiros da farmácia para com o grupo no qual se inseria.

Neste ponto é preciso ter em conta não só a gestão financeira, mas também de recursos humanos, e que hoje em dia, é também muitas vezes desvalorizada. Os colaboradores da farmácia também têm de ser geridos de modo a que se sintam valorizados e imprescindíveis

---

<sup>2</sup> Fonte: Sistema de Informação hmR / Análise CEFAR

na atividade diária da farmácia. Esta gestão de recursos humanos é de extrema relevância, porque havendo um bom ambiente dentro da equipa, tudo o resto se torna mais facilmente exequível. Isto consegue-se não devido a salários chorudos, até porque a situação financeira da maioria das farmácias não permite que isto aconteça, mas com investimento na formação contínua dos colaboradores, dando-lhes a possibilidade de marcarem presença em formações, com escalonamentos semanais equilibrados e até mesmo situações que promovam o convívio intra-colaboradores em regime extra-farmácia.

Uma ferramenta de gestão bastante útil e na qual é possível ter uma visão macro e micro do negócio da farmácia é o *Sifarma Gest*. Aqui é possível aceder a uma panóplia de domínios como a informação financeira, avaliação de desempenho dos colaboradores, aceder ao histórico de compras vs. vendas, análise das quotas de mercado dos genéricos no SNS permitindo assim uma análise profunda e detalhada, a qual pode ser usada para reajustar os domínios cuja performance não esteja de acordo com os objetivos da farmácia.

## **12. Fim de ano**

Uma vez que o meu período de estágio abrangeu a transição do ano de 2019 para 2020, tive a possibilidade de observar alguns dos procedimentos que são obrigatórios no fim de ano, sendo estes notificados pela ANF com um período de antecedência de duas semanas. Estes procedimentos estão contidos num documento, o qual se encontra anexado (Anexo II).

## 13. Bibliografia

- [1] <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/641148/details/normal?l=1>. [Accessed: 17-Jan-2020].
- [2] <https://dre.pt/pesquisa/-/search/179072/details/maximized>. [Accessed: 17-Jan-2020].
- [3] [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f). [Accessed: 18-Jan-2020].
- [4] [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/). [Accessed: 19-Jan-2020].
- [5] <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. [Accessed: 24-Jan-2020].
- [6] <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmacias-iniciam-projeto-seringas-so-no-agulhao/>. [Accessed: 27-Jan-2020].
- [7] <https://dre.pt/home/-/dre/69879391/details/maximized>. [Accessed: 19-Jan-2020].
- [8] <https://dre.pt/pesquisa/-/search/480967/details/maximized>. [Accessed: 27-Jan-2020].
- [9] <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos-2/>. [Accessed: 27-Jan-2020].
- [10] [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790). [Accessed: 19-Jan-2020].
- [11] <https://dre.pt/pesquisa/-/search/175991/details/maximized>. [Accessed: 21-Jan-2020].

- [12] [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f). [Accessed: 22-Jan-2020].
- [13] [https://dre.pt/home/-/dre/75481291/details/maximized?p\\_auth=TiTUptH7](https://dre.pt/home/-/dre/75481291/details/maximized?p_auth=TiTUptH7). [Accessed: 22-Jan-2020].
- [14] [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1\\_Desp\\_17690\\_2007.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf). [Accessed: 24-Jan-2020].
- [15] <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%FF%FFncia%2C%2BVolume%2B21%2C%2Bn%FF%FF3%2C%2Bmar%FF%FFo%2Bde%2B2017/89d99edd-fb8c-4042-8a38-8d1bc5a555c7>. [Accessed: 26-Jan-2020].
- [16] <https://www.cuf.pt/saude-a-z/dislipidemia>. [Accessed: 27-Jan-2020].
- [17] [https://www.sphta.org.pt/pt/base8\\_detail/24/89](https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/89). [Accessed: 01-Feb-2020].
- [18] <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>. [Accessed: 01-Feb-2020].
- [19] [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao\\_de\\_vacinas\\_e\\_medicamentos\\_injetaveis\\_por\\_farmaceuticos\\_uma\\_abordagem\\_pratica\\_17036922485cacca3188654.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf). [Accessed: 02-Feb-2020].
- [20] <https://dre.pt/pesquisa/-/search/223251/details/maximized>. [Accessed: 03-Feb-2020].
- [21] <https://dre.pt/pesquisa/-/search/261875/details/maximized>. [Accessed: 03-Feb-2020].
- [22] <https://dre.pt/home/-/dre/3185393/details/maximized>. [Accessed: 03-Feb-2020].
- [23] <https://dre.pt/pesquisa/-/search/517633/details/maximized>. [Accessed: 03-Feb-2020].

[24]

[https://www.revistasauda.pt/SiteCollectionDocuments/Documentos/Farmácias\\_Insolvência e Penhora\\_Abril 2019.pdf](https://www.revistasauda.pt/SiteCollectionDocuments/Documentos/Farmácias_Insolvência e Penhora_Abril 2019.pdf). [Accessed: 27-Jan-2020].

# Anexo I – Ficha de preparação da Vaselina Salicilada

Ficha de Preparação

Lote nº: FI29072019-1  
 Data Preparação: 29-11-2019  
 Nome do Doente: [REDACTED]  
 Morada do Doente: [REDACTED]  
 Nome do Prescritor: [REDACTED]

**Medicamento: Vaselina Salicilada**

Teor da Substância(s) Activa(s): 100g (ml ou unidades) contém 20 g (ml) de Ácido Salicílico  
 Forma Farmacêutica: Pomada Quantidade a Preparar: 40grs

Matérias-primas	Nº de Lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade para 100g(ml ou unidades)	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do Operador e Data	Rubrica Supervisor e Data
Ácido Salicílico	Ras0616300	Vaz Pereira	VIII	20,00gr	4,00gr	4,00gr	[REDACTED] 29/11/19	[REDACTED] 29/11/19
Vaselina	G058	Trade Medic	VIII	80,00gr	16,00gr	16,00gr	[REDACTED] 29/11/19	[REDACTED] 29/11/19
						0,00gr		
						0,00gr		
						0,00gr		
						0,00gr		
						0,00gr		

**Preparação**

	Rubrica do Operador
1 Limpeza e desinfeção da bancada e materiais	[REDACTED]
2 Pesagem das matérias primas	[REDACTED]
3 Trituração do ácido salicílico	[REDACTED]
4 Colocação dos materiais na pedra	[REDACTED]
5 Junção das matérias primas	[REDACTED]
6 Homogeneização da pomada	[REDACTED]
7 Colocação do produto na embalagem	[REDACTED]
8 Preparação do rótulo	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]

Ficha de Preparação

arelhagem Usada:

Balança analítica, pedra, espátulas, almofariz

**Embalagem**

Tipo de embalagem: Plástico  
Capacidade do Recipiente: 50ml

Material da Embalagem	Nº de Lote	Origem
Unguator	7702/05	Gako

Operador: [Redacted]

**Prazos de utilização e condições de conservação**

Condições de Conservação:

USO EXTERNO

Colocar em local fresco e seco e Manter fora do alcance das crianças

Operador: [Redacted]

Prazos de Utilização:

29-03-2020

Operador: [Redacted]

**Verificação**

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica Operador
Cor	Branco	Conforme	[Redacted]
Aspecto	Homogéneo	Conforme	[Redacted]
Cheiro	Característico	Conforme	[Redacted]

Ph: <7

Aprovado

Reprovado

Supervisor: [Redacted]

Data: 29/11/20

Ficha de Preparação

Artículo do preço de venda

Matérias-Primas							
Matérias-Primas	Embalagens existentes em armazém		Preço de aquisição de uma determinada quantidade unitária (S/lva)		Quantidade a Usar	Factor Multiplicativo	Preço da Matéria-Prima utilizada na Preparação
	Quantidade Adquirida	Preço de Aquisição (S/lva)	Quantidade Unitária	Preço			
Ácido Salicílico	1000,00gr	9,48 €	1,00gr	0,0095 €	4,00gr	1,3	0,05 €
Vaselina	40,00gr	0,98 €	1,00gr	0,0245 €	16,00gr	1,6	0,63 €
0	0,00gr			0,0000 €	0,00gr		0,00 €
0	0,00gr			0,0000 €	0,00gr		0,00 €
0	0,00gr			0,0000 €	0,00gr		0,00 €
0	0,00gr			0,0000 €	0,00gr		0,00 €
0	0,00gr			0,0000 €	0,00gr		0,00 €
<b>Sub-Total A</b>							0,68 €
Honorários de Manipulação							
Forma Farmacêutica preparada			Factor	Adicional	Quantidade	Preço	
Pomada			3	4,98	40,00gr	14,94 €	
							0,00 €
<b>Sub-Total B</b>							14,94 €
Material da Embalagem							
Materiais da embalagem		Preço de Aquisição (S/lva)		Quantidade	Preço		
Unguator		1,60 €		1	1,60 €		
						Factor Multiplicativo	1,2
						<b>Sub-Total C</b>	1,92 €
Rótulo							
Rótulo		Preço de Aquisição (S/lva)		Quantidade	Preço		
					0,00 €		
<b>Sub-Total D</b>							0,00 €
Dispositivos Auxiliares de Administração							
Dispositivos Auxiliares de Administração		Preço de Aquisição (S/lva)		Quantidade	Preço		
					0,00 €		
<b>Sub-Total E</b>							0,00 €
						<b>Sub-Total F (C+D+E)</b>	1,92 €
						<b>Preço de Venda ao Público:</b>	
						<b>Sub-Total A+B+F</b>	17,54 €
						<b>Factor Multiplicativo</b>	1,3
						<b>Iva</b>	6,00%
							1,37 €
						<b>Total</b>	24,17 €

Outros Produtos:

Operador: \_\_\_\_\_

Supervisor: \_\_\_\_\_

Rubrica Director Técnico \_\_\_\_\_

Data

29/11/14

## Ficha de Preparação

Cópias de Documentos

Farmácia Latina	
Dir. Técnico: Dr. Manuel Conceição Santos Lopes	
Utente	Prescritor
Lote nº FI29072019-1	Preço 24,17 €
<b>Vaselina Salicilada</b>	
Ácido Salicílico	4,00gr
Vaselina	16,00gr
<b>USO EXTERNO</b>	
Colocar em local fresco e seco e Manter fora do alcance das crianças	
Validade: 29-03-2020	
Av. António Augusto Aguiar, 17-A 1050-012 Lisboa Tel.213542312	

# Anexo II – Procedimentos de fim de ano

**MUITO IMPORTANTE**

**anf**

Associação Nacional das Farmácias

Circular n.º 1156-2019

Lisboa, 11 de Dezembro de 2019

**Assunto:** Procedimentos de fim de ano - 2019

Exmo. Associado,

Alertamos que o processo de fim de ano, para além das rotinas habituais, incorpora as seguintes operações:

- A - Fim de Dia (fecho de caixa);
- B - Fim de Mês (fecho dos lotes das entidades e emissão das facturas);
- C - Fim de Ano (listagens várias, congelamento de inventário, seguranças);
- D - Actualização de dicionário.

As alterações previstas para o início do ano determinam que:

- Os contadores dos documentos contabilísticos (facturas, notas de crédito/débito, entre outros, serão automaticamente inicializados antes da primeira venda de 2020).

**A - FIM DE DIA** (fecho de caixa)

SIFARMA

----- RECOMENDAÇÃO -----

- Fechar a caixa e emitir o talão recapitulativo diário.

**B - FIM DE MÊS** (fecho dos lotes das entidades e emissão das facturas)

SIFARMA

\*\*\*\*\* INFORMAÇÃO \*\*\*\*\*

- O fecho de lotes das entidades é automático às 23:59h de 31-12-2019;
- Para as facturas às Entidades serem incorporadas no SAF-T de Dezembro, têm de ser emitidas até às 23:50h de dia 31 de Dezembro.



Farmácias  
Portuguesas

Rua Marechal Saldanha, 1 · 1249-069 Lisboa  
Tel: 21 340 06 00 · Fax: 21 347 29 94  
email: [anf@anf.pt](mailto:anf@anf.pt) | [www.anf.pt](http://www.anf.pt)

## MUITO IMPORTANTE

### C - FIM DE ANO (listagens várias, congelamento de inventário, seguranças)

SIFARMA
+++++++ OBRIGATÓRIO ++++++
- Congelamento do inventário de 2019:
o O Sifarma congela automaticamente o inventário no final do ano;
o A farmácia deve confirmar, antes da primeira venda de 2020, se esta operação foi bem-sucedida. Se necessário, pode forçar o congelamento do inventário em:
MENU_GERAL/PRODUTOS/INVENTÁRIOS_DE_ANOS_ANTERIORES
- Realizar a segurança diária.
Em caso de dúvida, consulte:
MENU_GERAL/AJUDA/MANUAL_VERSÃO/MANUAL_DE_FIM_DE_ANO
MENU_GERAL/AJUDA/MANUAL_VERSÃO/MANUAL_DO_PROGRAMA_SEGURANÇAS

Adicionalmente, o Inventário requer maior atenção nos seguintes pontos:

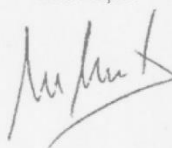
- A sua preparação prévia antes de 31 de Dezembro;
- A sua comunicação à Autoridade Tributária até ao fim do mês de Janeiro, pelo que, no início de Janeiro de 2020, divulgaremos as instruções necessárias.

### D - ACTUALIZAÇÃO DE DICIONÁRIO

SIFARMA
+++++++ OBRIGATÓRIO ++++++
- A distribuição de dicionários é <u>automática</u> , bastando para o efeito assegurar que o servidor e o equipamento de rede <u>permanecem ligados</u> durante a noite de 31 de Dezembro para 1 de Janeiro.
- Antes da primeira venda de 2020, verificar que tem o dicionário instalado, em:
MENU_GERAL/CONTROLO_DE_GESTÃO/GESTÃO_DE_DICIONÁRIOS/ACTUALIZAÇÃO/MONITORIZAÇÃO_DE_DICIONÁRIOS

Com os melhores cumprimentos,

A DIRECÇÃO



Anexo:  
- Checklist procedimentos de fim de ano

## Anexo III- Casos Clínicos

Caso 1 - Sra. X andava com queixas de tosse a alguns dias e decidiu ir ao médico, que lhe prescreveu Fluimucil e Codipront (30 mg codeína + 10 mg feniltoloxolamina). Posteriormente dirigiu-se à farmácia para aviar as duas receitas de modo a tomar a medicação que lhe tinha sido prescrita. Aquando da dispensa a Sra. foi questionada se o médico lhe tinha explicado como tomar a medicação, sendo a sua resposta negativa. Foi então explicado à Sra. X que não poderia fazer os dois medicamentos simultaneamente, porque o primeiro iria fluidificar a expetoração e estimular a tosse para que esta fosse expelida e o segundo iria suprimir o reflexo da tosse. Ora se a Sra. X tomasse os dois ao mesmo tempo, não conseguiria expelir a expetoração, ficando esta acumulada na sua via respiratória, podendo, posteriormente, conduzir a problemas mais graves. Foi-lhe então transmitido que deveria fazer o primeiro durante 5 dias, passando posteriormente a fazer o segundo durante o período determinado pelo médico.

Caso 2 - Sra. Y veio à farmácia com uma receita para levantar uma embalagem de Yasmine. Perguntei-lhe se já costumava fazer e a mesma respondeu que sim. Fui buscar a embalagem do produto e quando cheguei, novamente, ao balcão a Sra. disse-me que costumava fazer antes, no entanto já não toma há cerca de um ano sendo esta a altura de retoma do mesmo. Perguntei-lhe acerca do seu ciclo menstrual para perceber em que altura do mesmo se encontrava, sendo que a Sra. me respondeu que se encontrava no último dia da sua menstruação. Posto isto expliquei-lhe que a retoma da contraceção deveria ser feita no dia correspondente ao 1º dia da menstruação e, portanto, para esta adiar a toma até ao início do seu próximo ciclo. Expliquei-lhe ainda que quando retomasse a contraceção, seria necessária contraceção de barreira adicional durante os primeiros 7 dias.