

**Potencial da canábis medicinal no tratamento
da doença de Huntington
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação e Farmácia Comunitária**

Rafael Oliveira Salvador

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

Orientador: Prof. Doutora Ana Paula Coelho Duarte

Julho de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Rafael Oliveira Salvador, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 38367 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 12 / 07 / 23

Rafael Oliveira Salvador

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora professora Doutora Ana Paula Duarte por toda a ajuda, disponibilidade e simpatia durante este tempo em que trabalhámos juntos. Sob a sua orientação consegui aprender bastante e tornar-me numa pessoa mais organizado.

Agradeço a toda a equipa da Farmácia Central, em especial ao Dr. Tiago. Foi um processo de aprendizagem fundamental, em que me foi dada liberdade e responsabilidade de forma a poder evoluir ao máximo enquanto farmacêutico.

Um agradecimento especial à minha família, nomeadamente, aos meus pais, porque sem eles não teria alcançado esta etapa. Obrigado por todo o amor e apoio incondicional demonstrado ao longo dos anos e por todos os sacrifícios. Amo-vos muito e prometo deixar-vos orgulhosos com o meu percurso daqui para a frente. Não posso deixar de mencionar também os meus avós, o meu padrinho e os meus primos.

Por último, obrigado todos os meus amigos, de infância e de faculdade. Foi convosco que me testei, errei, cresci e evoluí. Por todos os momentos que partilhámos. Espero levar-vos a todos para a vida, independentemente, do destino de cada um.

Resumo

A presente dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, encontra-se dividida em dois capítulos. O primeiro capítulo refere-se ao trabalho de investigação sobre o potencial da canábis medicinal para o tratamento da doença de Huntington e o segundo diz respeito à componente de estágio em Farmácia Comunitária, nomeadamente, a Farmácia Central, sob supervisão do Dr. Tiago Santos.

A *Cannabis sativa* é uma planta de origem asiática, cujos componentes têm vindo a ser utilizadas pelo ser humano tanto a nível terapêutico como recreativo. O seu uso para fins medicinais foi relatado pela primeira vez há 5000 anos pelo imperador chinês *Cheng Nung*, autor da primeira farmacopeia do mesmo país, para casos de fadiga, reumatismo e malária. No século 20, a planta foi removida da farmacopeia britânica e a sua produção, posse e venda foi também criminalizada nos Estados Unidos devido às suas propriedades psicoativas. A descoberta do sistema endocanabinóide no final dos anos 90, reacendeu o interesse por esta planta de ponto de vista medicinal.

O aumento do conhecimento relativamente aos diferentes tipos de canabinóides, demonstrou que estes apresentam propriedades neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias, de elevado interesse para patologias progressivas do sistema nervoso central, de mecanismo desconhecido e tratamento dificultado como a Doença de Huntington. A Doença de Huntington (DH) é uma doença hereditária e sem cura, em que ocorre uma diminuição da expressão de recetores CB1, levando ao aparecimento de movimentos anormais e involuntários e declínio cognitivo, e consequente diminuição de qualidade de vida do doente.

Este trabalho teve como principal objetivo analisar o impacto e avaliar o potencial da canábis nesta doença, fazendo uma revisão sobre os estudos *in vivo*, *in vitro* e estudos realizados em humanos publicados. A partir dos resultados obtidos podemos concluir que os canabinóides atuam como agentes neuroprotetores em diferentes culturas celulares e modelos animais e que têm potencial no alívio de capacidades motoras, comportamentais e cognitivas em pacientes com DH. No entanto, é necessário um maior número de estudos em seres humanos com amostra superior, para se obterem resultados estatisticamente mais significantes.

O segundo capítulo resulta do estágio em Farmácia Comunitária realizado de 1 de março a 9 de julho de 2021 na Farmácia Central, em São João da Madeira. Neste capítulo está descrita toda a minha experiência profissionalizante durante este período,

Potencial da canábis medicinal no tratamento da doença de Huntington

desde o funcionamento e organização da farmácia às atividades realizadas ao balcão e no *backoffice*.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária; Canábis; Doença de Huntington.

Abstract

This dissertation, aimed at obtaining a Master's degree in Pharmaceutical Sciences, is divided into two chapters. The first chapter is related to the research work on the potential of medicinal cannabis to treat Huntington's disease, and the second chapter focuses on the internship component in Community Pharmacy, specifically at Farmácia Central, under the supervision of Dr. Tiago Santos.

Cannabis Sativa is a plant of Asian origin, whose parts have been used by humans for both therapeutic and recreational purposes. Its use for medicinal purposes was first reported 5.000 years ago by the Chinese emperor Cheng Nung, author of the country's first pharmacopoeia, for cases of fatigue, rheumatism, and malaria. In the 20th century, the plant was removed from the British pharmacopoeia, and its production, possession, and sale were also criminalized in the United States due to its psychoactive properties. The discovery of the endocannabinoid system in the late 1990s rekindled interest in this plant from a medicinal point of view.

The increase in knowledge regarding different types of cannabinoids has demonstrated that they have neuroprotective, antioxidant, and anti-inflammatory properties, which are highly relevant for progressive central nervous system pathologies with unknown mechanisms and difficult treatment, such as Huntington's disease. Huntington's disease is an incurable hereditary disease in which there is a decrease in the expression of CB₁ receptors, leading to the appearance of abnormal and involuntary movements, cognitive decline, and a consequent decrease in the patient's quality of life.

The main objective of this study was to analyse the impact and assess the potential of cannabis in this disease, conducting a review of in vivo, in vitro, and human studies published. Based on the obtained results, we can conclude that cannabinoids act as neuroprotective agents in different cell cultures and animal models, and they have the potential to alleviate motor, behavioural and cognitive abilities in patients with Huntington's disease. A greater number of studies in humans with larger samples are needed to obtain statistically more significant results.

The second chapter is the result of the internship in Community Pharmacy carried out from March 1st to July 9th, 2021, at Farmácia Central in São João da Madeira. This chapter describes my entire professional experience during this period, from the functioning and organization of the pharmacy to the activities carried out at the counter and in the back office.

Keywords

Community Pharmacy; Cannabis; Huntingon Disease.

Índice

Capítulo 1 - Potencial da canábis medicinal no tratamento da doença de Huntington.....	1
1. Introdução	1
2. Métodos	2
3. Canábis.....	2
3.1. Breve História.....	2
3.2. Caracterização Botânica	4
3.3. Caracterização Química.....	6
3.4. Tipos de Canabinóides	6
3.5. Sistema Endocanabinóide	9
3.6. Uso recreativo.....	11
3.6.1 Efeitos Adversos	13
3.7. Uso medicinal.....	15
4. Doenças Neurodegenerativas	18
4.1. Doença de Huntington	19
4.1.1. Breve história, Etiologia e Epidemiologia.....	19
4.1.2. Características e Mecanismo.....	19
4.1.3. Sintomas e Progressão da Doença	20
4.1.4. Diagnóstico e Tratamento	21
4.2. Canabinóides na Doença de Huntington	23
4.2.1. Estudos pré-clínicos <i>in vitro</i>	23
4.2.2. Estudos pré-clínicos <i>in vivo</i>	25
4.2.3. Estudos em Humanos	28
5. Discussão	31
6. Conclusão.....	32
Referências Bibliográficas	34
7. 34	
Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	45
1. Introdução	45
2. Organização e caracterização da Farmácia.....	45
2.1. Localização Geográfica e Perfil do Utente.....	46
2.2. Horário de Funcionamento	47
2.3. Espaço Físico da Farmácia	47
2.3.1. Espaço Exterior	47
2.3.2. Espaço Interior.....	49
2.4. Recursos Humanos.....	54
2.5. Sistema Informático	55

3.	Informação e Documentação Científica.....	56
4.	Medicamentos e Outros Produtos de Saúde	57
4.1.	Medicamentos.....	58
4.2.	Outros Produtos de Saúde	59
4.3.	Classificação dos Medicamentos	59
5.	Aprovisionamento e Armazenamento	60
5.1.	Gestão de Encomendas.....	60
5.2.	Tipos de Encomendas	60
5.3.	Critérios de seleção de Fornecedores	62
5.4.	Receção de Encomendas.....	62
5.5.	Margens de Comercialização	65
5.6.	Marcação dos Preços.....	65
5.7.	Armazenamento.....	66
5.7.1.	Condições de Armazenamento	66
5.7.2.	Armazenamento de Produtos	66
5.8.	Prazos de Validade	67
5.9.	Devoluções	67
6.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	68
6.1.	Aspetos Éticos e Deontológicos e Informação ao Utente	68
6.2.	Farmacovigilância.....	69
6.3.	Reencaminhamento dos Medicamentos Fora de Uso e Gestão de Resíduos .	69
6.3.1.	Valormed®	69
7.	Dispensa de Medicamentos.....	70
7.1.	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	70
7.1.1.	Tipos de Prescrição médica	71
7.1.2.	Validação da Prescrição	72
7.1.3.	Processo de Dispensa de MSRM	73
7.1.4.	Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	74
7.1.5.	Regimes de Participação	74
8.	Automedicação e Dispensa de MNSRM.....	75
9.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos	76
9.1.	Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene.....	76
9.2.	Produtos Dietéticos para Alimentação Especial	77
9.3.	Produtos Dietéticos Infantis	78
9.4.	Produtos de fitoterapia e suplementos nutricionais.....	78
9.5.	Medicamentos de uso Veterinário	79
9.6.	Dispositivos Médicos	79
10.	Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia Central	80
10.1.	Campanha de informação	80
10.2.	Medição da Tensão Arterial	80

10.3.	Medição dos parâmetros bioquímicos	81
10.3.1.	Glicémia Capilar	81
10.3.2.	Colesterol e Triglicerídeos	82
10.4.	Medição dos parâmetros antropométricos	83
10.5.	Administração de injetáveis	84
10.6.	Consultas de nutrição	84
10.7.	Distribuição de medicamentos para centros de hemodiálise.....	85
10.8.	Preparação individualizada da medicação	85
11.	Preparação de Medicamentos.....	86
11.1.	Boas Práticas de Preparação de medicamentos manipulados	87
11.2.	Atribuição de Prazos de Validade	88
11.3.	Rotulagem	88
11.4.	Cálculo de preço dos manipulados.....	88
11.5.	Preparação dos Medicamentos Manipulados	89
11.5.1.	Pó Antissético “Polvilho da Silva Ferraz®”	89
11.5.2.	Solução de Minoxidil a 5%	90
11.6.	Preparações Extemporâneas	90
12.	Programa de testagem CVP- Universidade da Beira Interior	91
12.1.	Fases do Processo e Descrição.....	91
13.	Conclusão.....	92
14.	Referências Bibliográficas	93

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Cannabis Sativa L.</i> (A) Semente com uma semana, (B) Planta com 4 semanas e (C) plantas na fase de flor.....	4
Figura 2. Flores masculinas (esquerda) e flores femininas (direita).....	5
Figura 3. Principais derivados da planta de canábis e a sua respetiva fórmula molécula.....	7
Figura 4: Estrutura molecular do CBG.....	8
Figura 5. Estrutura molecular do VCE-003.2.....	8
Figura 6. Estrutura molecular do HU-210.....	9
Figura 7. Estrutura molecular do Win55,212-2.....	9
Figura 8. Sistema endocanabinóide humano, distribuição dos recetores CB1 e CB2 e respetiva função.....	11
Figura 9. Prevalência do uso de canábis entre jovens adultos (15-34 anos) entre 1995-2022.....	12
Figura 10. Percentagens e razões terapêuticas do uso de canábis medicinal entre os consumidores.....	15
Figura 11. Países onde o consumo de canábis é legal (apontados a vermelho) e países onde este uso é legal para fins médicos (apontados a verde)	16
Figura 12. Distribuição em percentagem das mortes causadas por doenças neurodegenerativas em todo o mundo. Dados até ao ano 2017.....	18

Lista de Tabelas

Tabela 1. Estudos <i>in vitro</i> de canabinóides no tratamento de DH.....	25
Tabela 2. Estudos <i>in vivo</i> de canabinóides no tratamento de DH.....	28
Tabela 3. Estudos de canabinóides no tratamento de pacientes com DH.....	31

Lista de Acrónimos

Δ8 -THC	delta-8-tetra-hidrocanabinol
Δ9 -THC	delta-9-tetra-hidrocanabinol
2-AG	2- Araquidonilglicerol
3-NP	Ácido 3-Nitropropiónico
AC	Antes de Cristo
AEA	Anandamida
ACEA	Araquidonil-2-cloroetilamida
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BDNP	Base de Dados Nacional de Prescrições
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária
CAG	Citosina- Adenina -Guanina
CB1	Recetor Canabinóide 1
CB2	Recetor Canabinóide 2
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido Canabidiólico
CBDV	Canabidavarina
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido Canabigerólico
CBN	Canabinol
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica do Medicamento
CVP	Cruz Vermelha Portuguesa
DAGL	Diacilglicerol Lipase
DCI	Denominação Comum Internacional
DH	Doença de Huntington
ECS	Sistema Endocanabinóide
fMRI	Imagem por Ressonância Magnética Funcional
FAAH	Amida Hidrolase de Ácidos Gordos
FC	Farmácia Central
FGP	Formulário Galénico Português
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GPR55	Recetor Acoplado à Proteína G55
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
HTA	Hipertensão Arterial
Htt	Proteína Huntingtina
HTT	Gene HTT
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
MAGL	Monoacilglicerol Lipase
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MRS	Espectroscopia por Ressonância Magnética
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NAPE-PLD	Acetilfosfatidiletanolamina Fosfolipase D

OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PET	Tomografia Emissão Positrões
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PPAR γ	Proliferador de peroxissoma- γ
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QA	Ácido Quinolínico
SPECT	Tomografia Computorizada Emissão Fotão Único
SNS	Serviço Nacional de Saúde
THCA	Ácido tetrahidrocanabinol
TRPV1	Recetor de Potencial Transitório Vaniloide Tipo 1
UHDRS	<i>Unified Huntington's Disease Rating Scale</i>

Capítulo 1 - Potencial da canábis medicinal no tratamento da doença de Huntington

1. Introdução

Historicamente, as plantas começaram por ser utilizadas pelo ser humano a nível terapêutico de forma intuitiva e experimental, apesar dos seus conhecimentos limitados no que diz respeito a doenças e respetivo tratamento. A primeira evidência escrita do uso de plantas para fins medicinais foi encontrada na cidade de Nagpur e data cerca de 5 mil anos antes de cristo (AC). Neste documento estão descritas 12 receitas e mais de 250 variedades de plantas. Os derivados de plantas são componentes de destaque nas farmacopeias ao longo de milhares de anos por todo o mundo.(1) A fitoterapia é a área da medicina que se dedica ao estudo e uso de plantas para tratamento e agente promotor de saúde.(2)

Amplamente conhecida nos dias de hoje pelas suas propriedades recreativas, a *Cannabis sativa*, começou por ser utilizada para fins medicinais na China e na Índia. Tornou-se no século XIX um objeto de interesse para a medicina ocidental que aprovaria a sua utilização para dezenas de patologias, atuando como agente sedativo ou hipnótico e analgésico.(3) O desenvolvimento de vacinas, a descoberta de novos medicamentos e o preocupante crescimento do seu uso para fins recreativos limitaram, no entanto, o seu interesse de ponto de vista científico até final do século XX.

A *Cannabis sativa* é uma planta que pertence à família *Cannabaceae* constituída por centenas de compostos químicos como terpenos e canabinóides. Os canabinóides atuam nos recetores canabinóides (CB1 e CB2) presentes no sistema endocanabinóide e podem ser classificados como fitocanabinóides [Δ 9-tetra-hidrocannabinólico (Δ 9-THC) e Canabidiol (CBD)], endocanabinóides [2- Araquidonilglicerol (2-AG) e anandamida (AEA)] e canabinóides sintéticos. O sistema endocanabinóide é constituído pelos recetores canabinóides, endocanabinóides e enzimas de síntese e degradação. Este sistema encontra-se envolvido em processos fisiológicos como regulação da atividade motora, apetite, sono, memória e modulação da dor(4).

O isolamento do fitocanabinóide Δ^9 -THC na forma pura da canábis e a descoberta do sistema endocanabinóide serviram como ponto de partida para que fosse retomado o interesse nesta planta para várias doenças, nomeadamente as doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson e doença de Huntington.(5)

Com o presente trabalho pretende-se enquadrar e avaliar o potencial terapêutico da canábis na doença de Huntington em particular, doença esta sem cura, cuja terapêutica farmacológica atual não tem revelado as repercussões desejadas.

2. Métodos

Para elaboração deste trabalho, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados *Web of Science*, *Google Scholar* e *Pubmed*, entre abril e maio de 2023. Foram usadas as seguintes palavras-chave: “*cannabis*”, “*cannabinoids*”, “*Huntington disease*”, “*marijuana*”, “*treatment*”, “*medical use*”, “*herbal products*”, “*in vivo*” e “*in vitro*” articulados com os marcadores AND e OR. Não foi aplicado qualquer limite temporal na pesquisa.

Os artigos que resultaram desta pesquisa, foram sujeitos a um *screening* que teve em conta o *abstract*, artigos repetidos, a sua acessibilidade e texto integral. Foram utilizados artigos de língua inglesa, portuguesa ou espanhola que apresentavam informações sobre a doença de Huntington e a canábis.

As fontes bibliográficas presentes no trabalho incluem relatórios, livros, *case reports*, *randomized-studies*, *pilot trials*, *meta-analyses*, *systematic review*, *practice guideline*, *guidelines* ou *reviews*.

Para a elaboração dos capítulos “Resultados” e “Discussão” foram utilizados artigos de investigação com ensaios pré-clínicos *in vitro* (5), *in vivo* (6) e ensaios em humanos (6).

3. Canábis

3.1. Breve História

A canábis é uma planta com milhares de anos e desde muito cedo conhecida pelo ser humano(1). Com origem na Ásia e Médio Oriente, acredita-se que tenha surgido há pelo menos 12 mil anos e que fosse usada fundamentalmente para fabrico de fibras para cordas e cestas e para alimentação através das suas sementes(6).

As primeiras referências encontradas sobre o uso da canábis para fins curativos remontam a 2737 anos A.C. na China. O Imperador *Shen Nung*, “pai” da agricultura chinesa e autor da primeira farmacopeia do seu país recomendou esta planta para tratar malária, dores reumáticas e doenças femininas(4). Os primeiros efeitos psicoativos da canábis foram relatados na farmacopeia *Pen-ts’* ao *Ching* e eram descritos como “visões do demónio” e “comunicações com espíritos”, associados à prática do xamatismo(3).

A popularidade da planta foi crescendo na Índia, de ponto de vista terapêutico e religioso, por volta dos 1000 anos A.C., onde era usada para tratar praticamente tudo, desde ansiedade, infecções tóxicas, diarreias e até como antitússico. Receitas com canábis medicinal são referidas também no Egito, no papiro de *Ebers* e pelo império romano através do médico grego *Dioscorides*. A canábis chega ao continente africano no século XV através de comerciantes dos países árabes e é no século XVI que ela é introduzida no Brasil pela mão de colonizadores e escravos de países africanos. Nesta altura no continente europeu o seu uso é exclusivamente para produção de papel (6).

Em meados do século XIX, o médico irlandês *William O'Shaughnessy*, membro do exército britânico, publicou um conjunto de trabalhos que demonstravam o sucesso do uso de preparações de canábis para o tratamento de reumatismo, convulsões e espasmos, reacendendo o interesse europeu no canábis medicinal. Até ao final do século XIX, cerca de uma centena de artigos que relatavam os benefícios terapêuticos da canábis foram publicados(3).

Apesar de comprovada a sua eficácia terapêutica, no início do século XX, o seu uso a nível medicinal acabaria por ser reduzido de forma considerável. Tal acontece devido ao desenvolvimento científico da época que levou ao surgimento da vacina contra o tétano e à produção de novos medicamentos com as mesmas indicações terapêuticas que a canábis. Devido aos seus efeitos psicoativos, a canábis acabaria por ser retirada da farmacopeia britânica em 1932 e da farmacopeia americana em 1941 (3,4).

Com o isolamento dos principais canabinóides, canabidiol (CBD) e delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC), nos anos 60 e a descoberta do sistema endocanabinóide nos anos 90, o interesse dos investigadores pela canábis para fins terapêuticos ressurgiu. (3) Ao longo dos últimos anos foram publicados milhares de estudos a seu respeito, expandindo o seu conhecimento, até que se começassem a desenvolver medicamentos com canabinóides em vários países do mundo.

Em 2018, foi aprovada em Portugal a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho que regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para determinados fins medicinais. Tem por base tornar acessível o tratamento e garantir que as preparações disponibilizadas cumprem todos os requisitos necessários no que concerne à demonstração da respetiva qualidade e segurança, contribuindo dessa forma para a salvaguarda e proteção da saúde pública. Desempenha também um papel importante na prevenção do uso indevido de medicamentos, preparações e

substâncias à base da planta da canábis de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas (7).

3.2. Caracterização Botânica

Pertencente à família *Cannabaceae*, a *Cannabis* é um género de plantas cuja classificação taxonómica tem sido alvo de várias discussões entre autores (8). Primeiramente, em 1974 descrevem-se 3 espécies: a *Cannabis indica* L., *Cannabis sativa* L. e a *Cannabis Ruderalis* (9). Atualmente é aceite que o género cannabis é monotípico e que se poderá considerar uma única espécie: *Cannabis sativa* L.(Figura 1)(10).

O conteúdo e composição de canabinóides presente em cada planta varia dentro de cada espécie. Estas variações distintas são designadas de quimiotipos. São reconhecidos três quimiotipos principais na canábis, tendo em conta as proporções de CBD e Δ^9 -THC: tipo droga, quando a quantidade em Δ^9 -THC é superior, tipo intermediário, quando há quantidades semelhantes de ambos os canabinóides e tipo fibra, quando há predomínio de CBD (11). O canábis tipo fibra contém menos de 0.3 de Δ^9 -THC, o tipo intermediário apresenta mais que 0.5% de Δ^9 -THC e mais do que 0.5% de CBD e o tipo droga contém entre 2-8% de Δ^9 -THC (12).

A *Canabis sativa* apresenta normalmente uma maior concentração de THC quando comparada com a *Cannabis indica*, que tem uma maior concentração de CBD. O baixo teor em THC presente na *Cannabis ruderalis* torna-a pouco atrativa para uso recreativo ou medicinal, quando comparada às restantes subespécies(13).



Figura 1: *Cannabis Sativa* L. (A) Semente com uma semana, (B) Planta com 4 semanas e (C) plantas na fase de flor (14).

A canábis é uma planta anual de dia curto, isto é, para florescer precisa de pouca exposição solar e completa o seu ciclo de vida em menos de um ano, acabando por morrer ao atingir o estado reprodutivo. É considerada maioritariamente como dioica por apresentar flores, órgãos reprodutores, do sexo feminino e masculino em diferentes plantas (15). O sexo da planta só é determinado depois da formação das flores.

As plantas masculinas são mais altas, mas menos robustas que as femininas. As plantas femininas apresentam mais ramos e são mais folhosas. Os caules são eretos de lenhoso e podem atingir até 6 metros de altura, no entanto as plantas não têm tendência a superar os 3 metros. As raízes são fortes e ramificadas e podem chegar até aos 2.5m em solos mais húmidos (10).

Os pecíolos, " pé da folha", variam de 2 a 7 cm e a folha com formato de palmo tem de 3 a 9 folíolos (folhas que nascem junto aos pecíolos). Este número tende a ser sempre ímpar. As margens das folhas são serrilhadas e a face adaxial (superior) tem uma tonalidade verde mais escura que a face abaxial (inferior) (16).

As flores masculinas estão dispostas de forma solta com muitos ramos e são constituídas por cinco sépalas e cinco estames pendentes. A planta feminina é compacta e mais curta que as folhas e quase sem pedicelo, as suas flores estão aos pares. A flor tem uma bráctea verde que envolve um ovário com dois longos estigmas projetados para cima (Figura 2) (16). O seu fruto é um aquénio único de casca dura, acastanhado e ovoide com 2 a 5 mm de comprimento.



Figura 2: Flores masculinas (esquerda) e flores femininas (direita) (16).

Microscopicamente, os tricomas são os elementos morfológicos de maior relevância na *Cannabis sativa*. Estes podem ser divididos em dois tipos, glandulares e não glandulares. Os não glandulares têm essencialmente função de proteção e redução de perda de água e encontram-se na face abaxial ou adaxial da folha. Os tricomas glandulares são estruturas de enorme interesse uma vez que é neles que é produzida e armazenada a resina da canábis. Eles encontram-se maioritariamente na flor feminina

e estima-se que o THC total presente na mesma varie entre os 10 e 12%, a maior percentagem dentro do que são as diferentes partes da planta(16).

3.3. Caracterização Química

Tendo em conta a sua constituição, composta por cerca de 500 compostos químicos (4), a canábis é considerada uma espécie quimicamente complexa e é hoje em dia uma das plantas mais estudadas.

Dentro do que são os seus constituintes, os terpenos (>200) são os que se encontram em maior quantidade (4). Os terpenos, responsáveis pelo odor e cheiro da canábis são objeto de interesse por parte da comunidade científica devido às suas características lipofílicas e potencial farmacológico. Os diferentes tipos de terpenos, como o limoneno, linalol, cariofileno, pineno e mirceno, apresentam propriedades ansiolíticas, analgésicas, anti-inflamatórias e a sua sinergia com os canabinóides tem vindo a ser alvo de estudo (17). Podem ser utilizados ainda como marcadores químicos para caracterização das diferentes espécies de canábis.

Em quantidades mais reduzidas estão presentes ainda a vitamina K, pigmentos, álcoois simples, elementos, esteróides, proteínas, glicoproteínas, enzimas, aldeídos simples, lactonas, ésteres simples, cetonas simples, aminoácidos, ácidos simples, ácidos gordos, flavonóides, fenóis não canabinóides, compostos de nitrogénio, açúcares e compostos relacionados e hidrocarbonetos (18).

Apesar da diversidade de compostos químicos presentes na planta de canábis, os canabinóides são os seus principais constituintes por serem os mais ativos biologicamente e até ao momento foram identificados mais de 100 (4).

3.4. Tipos de Canabinóides

Na década de 80 e 90 foram descobertos os primeiros recetores canabinóides, CB1 e CB2 (19,20). O termo canabinóide refere-se às substâncias que ativam este tipo de recetores presentes em todo o corpo. Podemos distinguir os canabinóides em três tipos: endocanabinóides, fitocanabinóides e canabinóides sintéticos (21).

Os endocanabinóides, de origem natural não vegetal, do qual fazem parte a anandamidoa(AEA) e o 2-araquidonilglicerol(2-AG), atuam pré-sinápticamente e estão presentes no sistema nervoso central e periférico. São agonistas do recetor canabinóide 1 (CB1) e recetor canabinóide 2 (CB2) e desempenham um papel importante no sistema endocanabinóide. Este tipo de canabinóides não aporta qualquer tipo de efeito psicoativo (6,22).

De origem exógena e produzidos pela própria planta, os fitocanabinóides interagem também com o sistema endocanabinóide, e cada um deles tem propriedades distintas que possibilitam a seu uso para fins terapêuticos (21). Dos mais de 100 fitocanabinóides descobertos até ao momento, são dois os que se destacam: THC e o CBD (Figura 3).

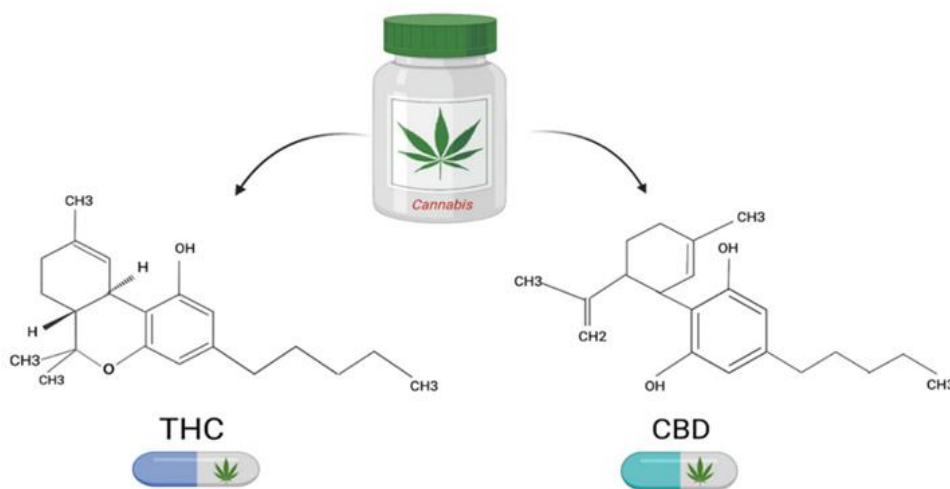


Figura 3: Principais derivados da planta de canábis e a sua respetiva fórmula molecular (23).

Descoberto e isolado em meados dos anos 60, como referido anteriormente, o Δ^9 -THC desde cedo se popularizou devido às suas propriedades psicotrópicas, provocando uma mistura entre efeitos estimulantes e depressivos (13). A sua formação resulta da descarboxilação térmica (perda de CO_2) do Ácido tetrahydrocannabinol (THCA), presente na planta (23). É um agonista parcial do CB_1 e CB_2 e um composto com elevado perfil lipídico, o que facilita a sua absorção no organismo.

Isolado pela primeira vez em 1940 e sem os efeitos psicoativos apresentados pelo THC, o CBD é um fitocanabinóide de grande segurança e com elevado interesse graças às suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, ansiolíticas e anti tumorais. Resulta da descarboxilação do ácido canabidiólico (CBDA), atua como antagonista dos recetores CB_1 e CB_2 e agonista da serotonina(16). Recentemente tem sido alvo de estudo para diversas doenças neurológicas(24).

Para além do THC e do CBD, existem vários fitocanabinóides com interesse biológico e terapêutico como o Canabigerol (CBG), Δ^8 -tetra-hidrocannabinol (Δ^8 -THC), Canabinol (CBN), Canabicromeno (CBC), CBDA e THCA, referidos anteriormente e a a Canabidivarina (CBDV).

O CBG (Figura 4) foi o primeiro composto a ser isolado da resina da canábis (18). É biossintetizado a partir do ácido canabigerólico (CBGA), precursor do THC, CBD e CBC e atua como agonista parcial dos recetores CB1 e CB2. Foi testado como candidato terapêutico para a doença de Huntington no alívio de sintomas motores e neurológicos através do recetor- γ nuclear ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR γ), cuja ativação é associada a atividades neuroprotetoras (25). Um dos seus derivados de quinona não psicotrópicos, VCE-003.2 (Figura5), tem um melhor perfil farmacológico e não apresenta os efeitos adversos dos potentes ativadores PPAR γ . Os seus efeitos terapêuticos na doença de Parkinson e de Huntington têm sido alvo de desenvolvimento científico nos últimos anos (25–28).

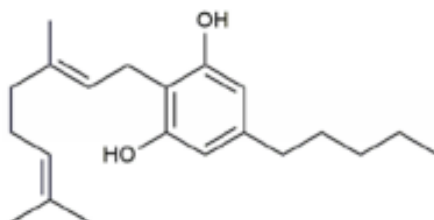


Figura 4: Estrutura molecular do CBG(14).

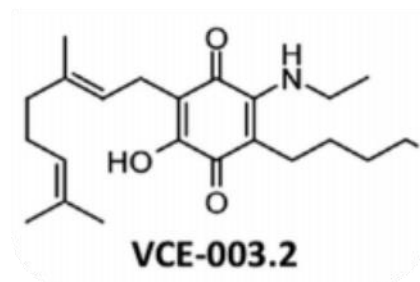


Figura 5: Estrutura molecular do VCE-003.2. (28).

O Δ^8 -THC é um isómero do Δ^9 -THC, e atua como agonista parcial dos recetores CB1 e CB2. O CBN resulta da oxidação do THC, potenciando os efeitos deste, e é um fraco agonista dos recetores CB1 e CB2 com efeitos psicoativos fracos, cujos estudos revelam que tem propriedades anti-inflamatórias e sedativas. O CBC é um constituinte não psicoativo que não apresenta afinidade para CB1 e CB2 que pode ser usado como agente anti-inflamatório e estudado em doenças neurológicas (4,5,16).

Por último, os canabinóides sintéticos são substâncias exógenas, produzidas em laboratório de forma a reproduzir os efeitos dos fitocannabinóides. Geralmente mais

potentes, são usados para uso recreativo ou terapêutico e à semelhança dos fitocanabinóides, podem provocar efeitos psicoativos. A nabilona, o dronabinol, HU-210 e o Win55,212-2 são alguns dos mais usados a nível medicinal (29).

A nabilona e o dronabinol são canabinóides clássicos, análogos sintéticos do Δ^9 -THC. Comercializados como *Cesamet*® e *Marinol*® respetivamente, destinam-se ao alívio de vômitos e náuseas induzidos por quimioterapia, sob a forma de preparação oral (21).

Sintetizado em 1988, o HU-210 (Figura 6) é um canabinóide clássico, análogo do Δ^9 -THC e agonista CB1 e CB2. É descrito como o canabinóide mais potente até ao momento. O Win55,212-2 (Figura 7), é um alminoalquilindol que apresenta afinidade superior para os recetores CB2. Os canabinóides citados são de elevado interesse terapêutico em doenças neurodegenerativas e cancro (5).

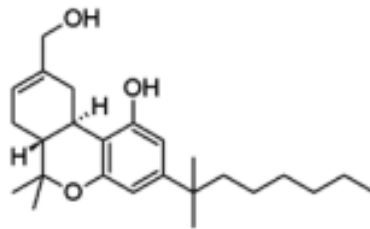


Figura 6: Estrutura molecular do HU-210 (29).

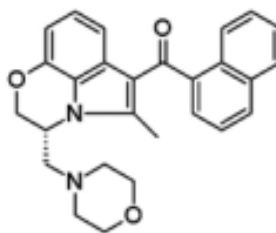


Figura 7: Estrutura molecular do Win55,212-2(29).

3.5. Sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinóide (ECS) é um sistema de comunicação biológico natural, envolvido na regulação fisiológica de vários processos no nosso organismo, presente em todas as pessoas. Responsável por fazer a comunicação entre o cérebro e os restantes neurónios e recetores, apresenta funções na regulação de apetite, sono, memória e cognição, humor, e a modulação de respostas corporais (30). Este sistema é

constituído pelos recetores canabinóides, pelos endocanabinóides e pelas enzimas de síntese e degradação (31).

Os principais recetores canabinóides, CB1 E CB2, estão acoplados à proteína G e encontram-se espalhados por todo o nosso organismo, como podemos ver na Figura 8. CB1 está presente em maior quantidade, e apresenta uma maior expressão no sistema nervoso central, no fígado, no pâncreas e na medula espinhal. CB2 está maioritariamente expresso no sistema nervoso periférico e ajuda a controlar a inflamação e o sistema imunitário quando ativado (32,33).

São cinco, os agonistas endógenos que funcionam como endocanabinóides: N-araquidonoetanolamina, conhecido como anandamida (AEA), 2-araquidonilglicerol (2-AG), N-araquidonil dopamina (NADA) e a Etanolamida ω -3 (EPEA e DHEA). Os endocanabinóides são lipofílicos e controlam de forma retrógrada, a transferência de informação dos terminais pós-sinápticos, para os terminais pré-sinápticos. Apresentam níveis baixos quando o nosso organismo está em homeostase, sendo sintetizados em maiores quantidades aquando de uma estimulação de resposta a infeções, inflamações, dor e stress (30,31).

Após a ligação do agonista ao recetor, eles são ativados e inibem a enzima adenilciclase, impedindo a conversão de adenosina monofosfato (AMP) em AMP cíclico, provocando a abertura dos canais de potássio e fecho dos canais de cálcio, levando à diminuição de libertação de neurotransmissores GABA e glutamato na fenda sináptica, inibindo a neuro-transmissão. Apesar de ainda não se conhecer por completo o mecanismo deste sistema, é sabido que o aumento de cálcio estimula a síntese dos endocanabinóides (34).

Neste sistema, estão presentes ainda as enzimas metabólicas de síntese e de degradação. As enzimas de síntese são a enzima diacilglicerol lípase (DAGL) que sintetiza 2-AG e a acetilfosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) que sintetiza AEA .As enzimas de degradação são a amida hidrólase de ácidos gordos (FAAH), responsável pela degradação da AEA e a monoacilglicerol lípase (MAGL) que degrada a 2-AG (30,31).

Mais recentemente foi também referenciada a ação do recetor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1) e do recetor acoplado à proteína G55 (GPR55) no ECS (30).

A descoberta deste sistema envolvido na regulação de inúmeros processos no nosso organismo com alta expressão de recetores CB1 (32), motivou um crescimento exponencial nesta área da investigação. Atualmente, grupos de investigação dedicam-

se ao estudo do sistema endocanabinóide, com o objetivo de desenvolver novos tratamentos para determinadas doenças como as neurodegenerativas (5,31).

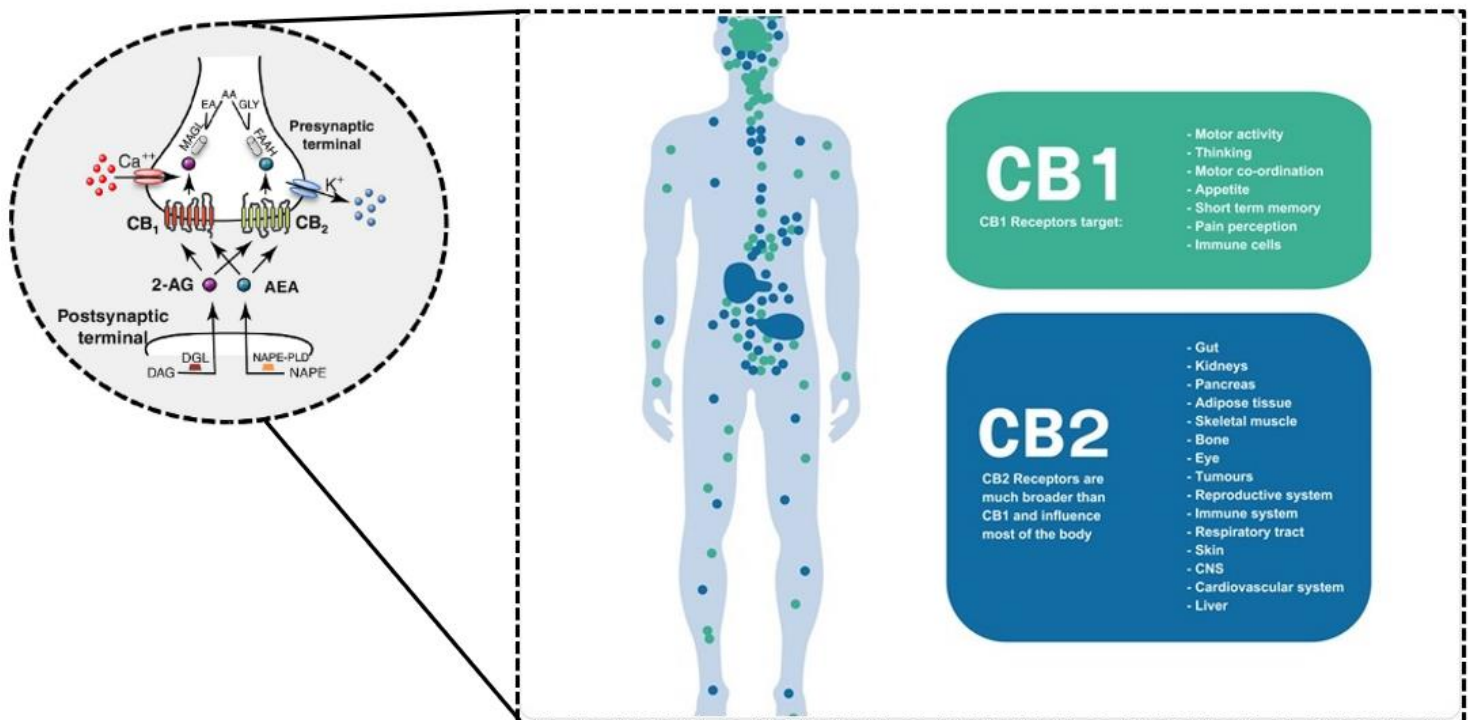


Figura 8: Sistema endocanabinóide humano, distribuição dos recetores CB1 e CB2 e respetiva função (30).

3.6. Uso recreativo

Ao contrário do que se possa pensar, o uso recreativo da canábis, remonta há milhares de anos e está associado a diversas culturas por todo o mundo. Na cultura hindu, a planta estava ligada à adoração do deus *Shiva*, “O Deus que confere felicidade”, e era descrita como fonte de felicidade e alegria, bem como fonte de prazer e agente libertador do medo (35).

Nos anos 60, com o movimento de libertação pessoal e desenvolvimento de uma nova linha de pensamento que visava quebrar tabus e normas, o uso de drogas em contexto recreativo começou a gerar preocupação no mundo ocidental. Os números apontam que num espaço de 5 anos (1967-1971) a percentagem de jovens nos Estados

Unidos que haviam consumido canábis pelo menos uma vez na vida subira de 5% para 44% (3).

Atualmente, a canábis é a terceira substância psicoativa mais utilizada a nível mundial, ficando apenas atrás do álcool e do tabaco. Ao contrário de outras drogas é produzida em quase todos os países. Os dados revelam que houve um aumento de aproximadamente 30% na incidência e prevalência de desordens relacionadas com o consumo de canábis desde o ano de 1990. Estima-se que em 2018 existissem cerca de 200 milhões de consumidores de canábis em todo o mundo – 4% da população em idade adulta. Os Estados Unidos (47 milhões de utilizadores), a Austrália, Nova Zelândia (2.4 milhões) e a região do Oeste e Centro africano (9.3%) são as regiões com maior consumo de canábis (36).

Na Europa, a canábis destaca-se claramente como a droga ilícita mais consumida. As estatísticas de 2023 (37) indicam que cerca de 8% dos adultos terão usado canábis no último ano e que cerca de 1.3% são consumidores diários. Os países com maior prevalência em jovens adultos de uso de canábis na Europa são a França (54.5%), Espanha (47.2%) e a Estónia (46%). Portugal apresenta uma prevalência de (15.1%)(Figura 9).

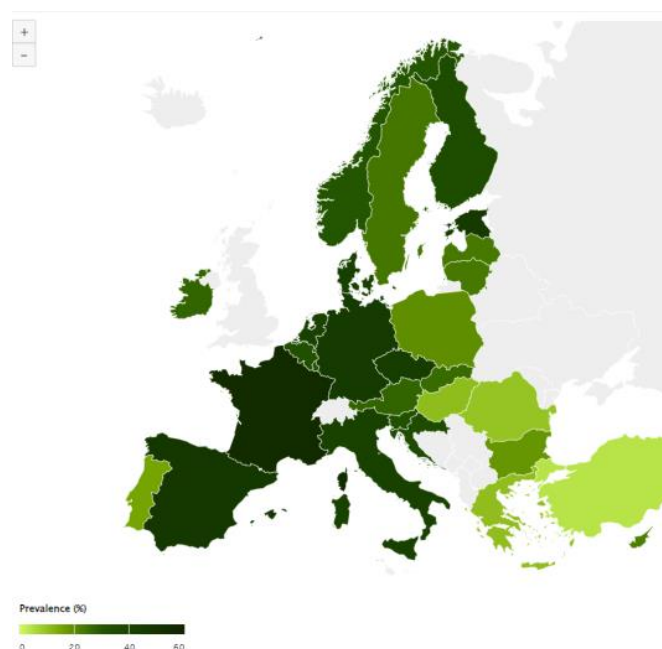


Figura 9: Prevalência do uso de canábis entre jovens adultos (15-34 anos) entre 1995-2022 (37).

Em 2021 cerca de 97 mil pessoas deram entrada em centros especializados de tratamento de problemas relacionados com o uso da canábis. A idade média do início do consumo dos participantes é de 16 anos, da entrada no centro é de 26 e a média de uso semanal da canábis é de 4 vezes. Cerca de 83% são do sexo masculino (37).

O fácil acesso ao canábis e a sua legalização para uso recreativo em alguns países como o Canadá, Países Baixos, alguns estados norte americanos, poderão estar na origem do aumento desta prevalência em todo o mundo. É, no entanto, necessário equilibrar o seu uso uma vez que as substâncias psicoativas da canábis são capazes de provocar danos a curto e longo prazo na saúde do ser humano.

3.6.1 Efeitos Adversos

Os efeitos da canábis dependem da via de administração, da sua concentração em THC, da dose consumida, da experiência do utilizador e da sua vulnerabilidade biológica aos efeitos da droga. Grande parte do conhecimento existente relativamente aos seus efeitos adversos são conhecidos por estudos na vertente do seu uso de forma recreativa.

Para além das propriedades referidas anteriormente, os efeitos do consumo de canabinóides variam de pessoa para pessoa, podendo provocar sensação de bem-estar, ataraxia, alterações de humor (euforia ou tristeza), alucinações, descoordenação, variações de apetite, entre outros. Estes efeitos variam de acordo com a quantidade consumida, a frequência e a qualidade do produto. A genética pode também influenciar os seus efeitos secundários (13).

A sua administração, enquanto droga, é feita comumente por inalação de fumo, vaporização ou ingestão de produtos comestíveis. Na vaporização há uma reduzida exposição a produtos resultantes da combustão e agentes carcinogénicos, reduzindo potenciais efeitos adversos associados a doenças respiratórias (38). Quando inalado, os efeitos imediatos provocados pelo consumo de canábis incluem vermelhidão e diminuição intraocular nos olhos, secura da boca, sensação de calor ou frio, aumento da frequência cardíaca e relaxamento muscular.

Relativamente aos efeitos a longo prazo, a inalação da canábis pode contribuir para o desenvolvimento de doenças respiratórias. Está associada à tosse, a uma maior produção de expetoração e ainda a falta de ar (39–41). O consumo crónico de canábis pode ainda estar ligado à asma (42,43). A nível cardiovascular, o consumo de canábis parece estar associado ao enfarte do miocárdio(44,45). Para além disso, outro estudo indicou que o risco de enfarte do miocárdio sobe significativamente durante os 60 minutos seguintes ao consumo (46). Arritmias cardíacas são comuns entre adolescentes e jovens adultos que consomem canábis(47).

Quanto ao sistema renal, está comprovado que o uso de canábis afeta o funcionamento dos rins (48). Fumadores frequentes de canábis também apresentam um risco superior de desenvolver encefalopatia hepática (49), olhos secos e pouca

produção de lágrima (50), periodontite e leucoplasia (51). O consumo prolongado de canábis pode despoletar também síndrome de hiperémese, caracterizado por náuseas recorrentes, vômitos e dores abdominais. Estes sintomas são aliviados quando o indivíduo é exposto a um banho quente (52).

Vários investigadores tentaram perceber se há relação entre o consumo de canábis e a disfunção sexual em homens e mulheres aparentemente saudáveis (53–55). Não há evidências suficientes que liguem a canábis a este problema, mas parece haver uma diferença significativa na prevalência de disfunção erétil entre homens fumadores e não fumadores de canábis (56). O consumo de canábis também pode estar associado a uma baixa contagem de espermatozoides (57).

Os canabinóides podem passar para o leite materno e por sua vez passar para os recém-nascidos. O THC pode ser detetado durante semanas no leite, mesmo se a mãe parar o consumo de canábis. Os efeitos da exposição de canabinóides a recém-nascidos ainda são incertos (58,59), no entanto nas mulheres grávidas, o consumo prolongado está associado a um baixo peso do recém-nascido, pouco tempo de gestação e um risco acrescido de o recém-nascido precisar de cuidados neonatais (60).

A associação do consumo de canábis a diversos tipos de cancro é ainda incerta. Apesar de estar aparentemente associado a um tipo de cancro dos testículos, ainda não é claro se pode estar associado a cancro do pulmão ou a cancro da cabeça, pescoço e boca (61).

Quando consumidos em doses elevadas e por períodos prolongados, os canabinóides podem contribuir para o aparecimento de várias perturbações mentais como depressão, perturbação bipolar e pânico, ou de personalidade, deterioração psicossocial e toxicodpendência. Os consumidores de canábis têm uma maior probabilidade de sofrer de psicose do que os que não consomem (62). O risco de desenvolver esquizofrenia também é superior nos seus consumidores, especialmente naqueles que consomem desde a adolescência. O uso de canábis com maior concentração de THC parece ser um fator determinante para o desenvolvimento de perturbações mentais (63,64).

Os acidentes de viação, visitas à urgência e internamento hospitalar estão muitas vezes associados ao consumo de canábis. A ingestão de altas doses de THC afetam a atenção, concentração, tempo de resposta e coordenação visual e motora, aumentando o risco de sofrer um acidente de viação entre 32 a 97% (65,66). Pessoas que consomem canábis de forma não controlada têm uma maior probabilidade de ser hospitalizadas que o não-consumidor (67), no entanto não há ainda evidências suficientes que

permitam associar este consumo crónico como causa de morte. As causas de morte mais comuns associadas ao seu consumo resultam principalmente de acidentes e suicídios, sendo que em muitos destes casos são encontradas também outras substâncias psicoativas, como o álcool (68).

3.7. Uso medicinal

Apesar dos riscos inerentes à utilização recreativa da canábis, esta foi e continua a ser um objeto de grande interesse para as indústrias farmacêuticas como agente terapêutico. Nos últimos 50 anos, o seu uso exclusivo para fins medicinais viria a ser determinado em diversas convenções das Nações Unidas devido ao seu potencial de abuso (69,70).

Um estudo realizado na América do Norte revelou que 23% dos consumidores que relatam ter usado canábis uma vez na vida, fizeram-no por razões médicas. A Figura 10 ilustra os principais motivos e respetivas percentagens, dos pacientes que usam canábis para fins terapêuticos (71).

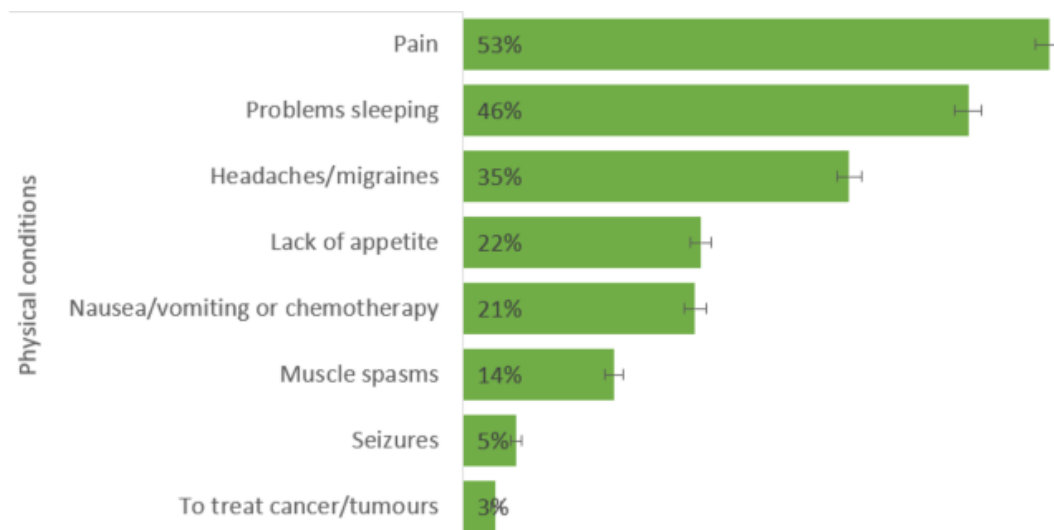


Figura 10: Percentagens e razões terapêuticas do uso de canábis medicinal entre consumidores (71).

A Figura 11 ilustra os países onde o consumo de canábis para fins medicinais é legal e os países que permitem este uso sob condições específicas (9). Outros países que permitem o uso de canábis são o Canadá, Tailândia e vários estados da América do Norte (23). Um estudo que decorreu entre 2016 e 2020, mostrou que o número de portadores de licença de uso terapêutico da canábis nos Estados Unidos aumentou 4.5 vezes (72).

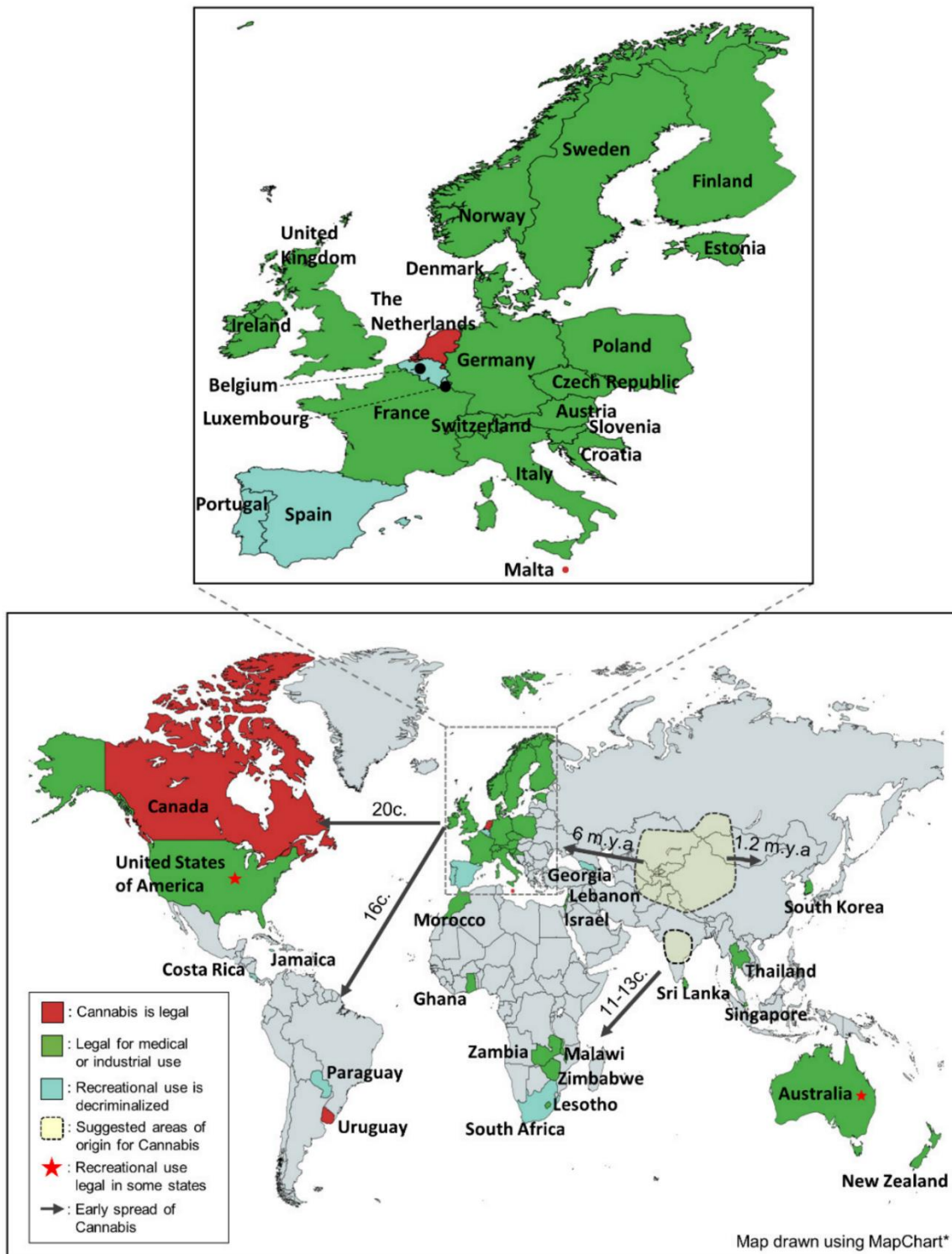


Figura 11: Países onde o consumo de canábis é legal (apontados a vermelho) e países onde este uso é legal para fins médicos (apontados a verde)(9).

O único medicamento à base de canábis comercializado atualmente em Portugal é o *Sativex*®. Este medicamento, aprovado desde 2012, é uma solução para pulverização bucal com Δ^9 -THC e CBD, indicado para o alívio da rigidez muscular na esclerose múltipla. Os efeitos adversos mais frequentes resultantes da sua aplicação são tonturas

e fadiga. Em 2019, começou a ser comercializado na farmácia no grupo de analgésicos e antipiréticos, por cerca de 475€, sendo que 37% deste valor é compartilhado pelo estado (73).

Também está disponível no mercado a *Tilray* Flor Seca THC 18, que consiste em flores secas da planta fêmea de canábis, contendo 18% de THC e cerca de 1% de CBD. Tem como indicações terapêuticas o alívio de náuseas e vômitos, estimulação de apetite, dor crônica, glaucoma resistente à terapêutica, síndrome de Gilles Tourette e espasticidade associada à esclerose múltipla (74).

Em 2019, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) aprovou uma lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis: espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C); estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA); dor crônica (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, tais como as síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut* e glaucoma resistente à terapêutica(75).

Apesar da extensa lista de indicações terapêuticas para qual o uso de canábis está autorizado, os cientistas continuam a estudar e testar hipóteses em diferentes modelos, avaliando a sua ação anti-inflamatória, antioxidante e neuro protetora de forma a retardar doenças, controlar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (32).

A alta distribuição de CB1 em diferentes partes do cérebro (substância nigra, gânglios da base, *globus pallidus*, hipocampo, hipotálamo) e na medula espinhal, bem como a sua modulação na transmissão dos neurotransmissores GABA e glutamato fazem da canábis, um objeto de estudo no que diz respeito ao tratamento de doenças neurodegenerativas. Neste tipo de doenças é possível observar uma diminuição no número e na atividade dos recetores canabinóides (76). Nos últimos anos foram realizados vários estudos que testaram e demonstram a eficácia da canábis em doentes com Alzheimer e Parkinson (77), incentivando a pesquisa dos seus benefícios terapêuticos noutras doenças como a DH (78). Em 2018, durante a conferência da sociedade canadiana da DH, Lynn Raymond da British Columbia University, reportou que alguns dos seus pacientes apresentaram uma melhoria da distonia e em alguns

casos redução de coreia e ansiedade depois da introdução de óleo de CBD (CBD>1%THC) na terapêutica(79).

4. Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são doenças crônicas, sem cura e idade-dependentes associadas ao funcionamento do sistema nervoso. Existem mais de 600 condições que afetam os neurónios no cérebro, ocorrendo muitas vezes destruição progressiva e irreversível da rede neuronal em partes específicas do sistema nervoso central (80). As doenças mais comuns são a Alzheimer, Parkinson, Huntington e Esclerose Múltipla. Estas doenças apresentam os mais variados sintomas e o conhecimento incompleto dos mecanismos associados às mesmas, leva à falta de tratamento (81,82). A predisposição genética, histórico familiar, estilo de vida e exposição a certos agentes ambientais desempenham também um papel importante na suscetibilidade destas doenças.

A Figura 12 representa a distribuição, em percentagem, das mortes causadas por doenças neurodegenerativas no mundo. Estas doenças parecem estar mais ligadas aos países desenvolvidos (83) e o seu número tende a aumentar, acompanhando o envelhecimento da população. A Organização Mundial de Saúde prevê ainda que a nível mundial, daqui a 20 anos, as doenças neurodegenerativas sejam a segunda causa de morte mais prevalente, logo a seguir às doenças cardiovasculares (81,82). Estima-se que em Portugal cerca de 180 mil pessoas são afetadas por algum tipo de demência, sendo a doença de Alzheimer a mais prevalente, responsável por 60 a 70% dos casos (84).

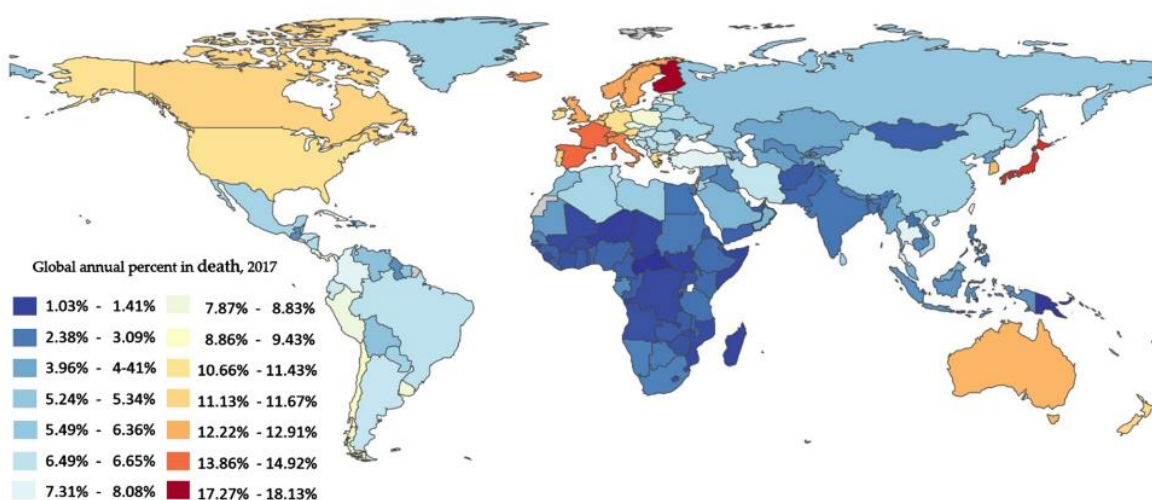


Figura 12: Distribuição em percentagem das mortes causadas por doenças neurodegenerativas em todo o mundo. Dados até ao ano 2017 (83).

O presente trabalho foca-se na Doença de Huntington (DH), uma doença neurodegenerativa menos comum, caracterizada pelo seu comportamento peculiar, sintomas motores e distúrbios psicológicos.

4.1. Doença de Huntington

4.1.1. Breve história, Etiologia e Epidemiologia

A DH é uma doença neurodegenerativa progressiva, de transmissão autossómica dominante. Esta doença foi descrita por George Huntington em 1872, através da observação de pacientes em Long Island, nos Estados Unidos. Segundo as suas descrições, estes pacientes apresentavam ações espasmódicas dos músculos, acompanhadas por movimentos mais ou menos irregulares da face, tronco, braços e pernas. Estes sintomas apareciam na idade adulta e os doentes apresentavam tendências para suicídio e insanidade. Huntington chamou a esta doença “Coreia Hereditária”, devido à origem da palavra “coreia” (que vem do latim *choreus*, dançar), assemelhando-se aos movimentos involuntários dos pacientes (85,86).

Em 1993, um grupo de investigadores descobriu o gene que causa DH (HTT), localizado no cromossoma 4, na posição 4p16.3. Este gene por ser dominante, basta ser herdado por um dos pais para que a doença se manifestar. Em 1960, começaram a ser criados grupos de investigação para esta doença, campanhas de informação e sensibilização, e grupos de apoio para os doentes e respetivas famílias (86).

Apesar de ser uma doença que afeta pessoas em todo o mundo, há aspetos importantes a considerar na sua prevalência. Apresenta uma taxa de prevalência superior na América do Norte, Austrália e Europa, com aproximadamente 6 a 14 indivíduos em cada 100.000. Já na Ásia, esta prevalência baixa para um valor de 0.40 por cada 100 mil habitantes (85). Estima-se que a incidência da DH em Portugal seja de 5-10 doentes por cada 100 mil habitantes(87).

4.1.2. Características e Mecanismo

A doença de Huntington é uma doença do sistema nervoso central, causada pela perda de células nos gânglios da base. Esta perda traz consequências a nível cognitivo, equilíbrio emocional e motor, levando muitas vezes à demência. Atualmente, não há cura para esta doença, mas os tratamentos podem atenuar alguns sintomas (86).

A manifestação da doença de Huntington resulta da repetição do trio nucleótido citosina-adenina-guanina (CAG), que causa uma mutação no braço curto do cromossoma 4p16.3. São necessárias pelo menos 36 cópias de CAG para que a doença se manifeste. Este cromossoma é responsável pela codificação da proteína huntingtina

(Htt), que por sua vez também é gerada com mutação. O número de repetições está relacionado com a idade de início da doença, sendo que quanto mais vezes o trio se repete, mais cedo se manifesta a DH (88).

Na transmissão genética, há tendência para as repetições do trio aumentarem nas gerações sucessivas, devido à instabilidade desta mutação. Isto faz com que a doença se manifeste em idades cada vez mais jovens em famílias com a mutação (88). Como é uma doença hereditária, homens e mulheres têm a mesma probabilidade de herdar o gene de um dos progenitores afetados.

A expressão da proteína huntingtina causa uma série de modificações moleculares e celulares, que leva aos sintomas da doença. Na fase inicial da doença, os níveis do recetor canabinóide CB1 começam a ser reduzidos, visto que a sua transcrição é inibida pela huntingtina. Está demonstrado que a redução do número de recetores CB1 e a sua conseqüente perda de função contribui para o declínio cognitivo, comportamental e motor (76).

Os mecanismos pelos quais a doença atua ainda não são compreendidos na totalidade, no entanto investigações apontam para a toxicidade da proteína mutante huntingtina como causa do declínio cognitivo e motor (86).

4.1.3. Sintomas e Progressão da Doença

A idade média para o aparecimento dos sintomas da DH é de 45 anos. Estes sintomas podem ser divididos em motores, cognitivos e comportamentais. Numa fase inicial da doença, os sintomas motores traduzem-se por dificuldade na execução de movimentos rápidos, principalmente nos membros superiores, dificuldades em manter atos motores constantes (como apertar a mão ou segurar numa caneta), tiques faciais, mudança de caligrafia e inquietação (86,89).

Com o evoluir da doença, os movimentos involuntários (coreia) começam a instalar-se, evoluindo para movimentos mais grosseiros, como a rigidez e distonia. A distonia caracteriza-se por contrações involuntárias de longa duração que podem forçar posições anormais e causar dor. Nestes casos, os pacientes ficam totalmente dependentes, perdendo a independência locomotora e por vezes a capacidade de falar (86,90).

Apesar das suas capacidades motoras estarem afetadas, os pacientes continuam a estar conscientes do seu meio ambiente e de compreender a linguagem. Foi observado que a coreia não está presente em todos os doentes, principalmente em doentes que manifestaram a doença mais jovens (85,90). Quando a doença se começa a manifestar

antes dos 20 anos de idade (também conhecida por variante juvenil da DH), estes pacientes têm menos movimentos involuntários, mas exibem mais rigidez e distonia. Outro sintoma motor muito comum são as alterações dos movimentos oculares, como a dificuldade de fixação do olhar (90).

O declínio cognitivo ou intelectual consiste na diminuição da capacidade de organizar assuntos relacionados com a rotina diária, planos ou tomada de decisões. Inicialmente, ocorrem apenas ligeiros esquecimentos ou dificuldades em lidar com situações inesperadas. A memória é fortemente afetada na DH, bem como a capacidade de concentração. Com a progressão da doença, torna-se difícil executar várias tarefas ou até mesmo iniciar alguma atividade de forma espontânea (88).

Quanto ao declínio comportamental ou emocional, estes podem traduzir-se em irritabilidade, ansiedade, mudanças de humor, isolamento social, comportamentos impulsivos e agressivos, depressão ou apatia. São menos frequentes os distúrbios psicóticos, doença bipolar, alterações de personalidade ou alucinações. Com a progressão da doença, podem surgir ainda distúrbios do sono e perda de peso. A atrofia muscular e as alterações metabólicas (como intolerâncias a alimentos) também podem aparecer em fases mais tardias da doença (86).

A diversidade e complexidade dos sintomas presentes na DH implica uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde, de forma a ser feito um diagnóstico diferencial preciso e respetivo aconselhamento e planeamento.

4.1.4. Diagnóstico e Tratamento

Uma vez que a doença de Huntington é hereditária, o seu diagnóstico preditivo pode ser efetuado através da avaliação do histórico familiar ou da realização de um exame genético, onde é avaliada a presença da mutação no gene HTT (86,89).

Quando surgem alterações motoras evidentes, é feito um diagnóstico clínico com base na *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS), que engloba testes de avaliação das funções motoras, cognitivas, comportamentais e capacidades funcionais do paciente. Esta escala permite avaliar em que etapa da doença o doente se encontra. A avaliação é feita por uma escala de independência, uma escala de capacidade funcional e um questionário para avaliar o comportamento (86).

A escala de independência permite avaliar o grau de incapacidade. Tanto o paciente como os familiares são questionados sobre o desempenho das atividades

diárias do paciente, como dificuldades em fazer a higiene ou alimentação, em vestir-se ou tomar conta de si próprio. É normalmente avaliada de 0 a 5, sendo 5 o correspondente ao caso mais severo da doença. A escala de capacidade funcional consiste em perguntas de sim ou não, sobre as rotinas de dia-a-dia do paciente: se é capaz de andar, conduzir ou fazer um telefonema sem ajuda, entre outros. A escala de capacidade comportamental engloba maioritariamente perguntas sobre o tipo de comportamentos que o paciente sente durante o dia: se está triste, se tem ansiedade, se existe irritabilidade sem motivo aparente ou se há pensamentos suicidas (90).

Os resultados deste exame são vistos por um médico que posteriormente avalia o grau de confiança para o diagnóstico de DH. A UHDRS é uma avaliação clínica essencial, usada tanto por profissionais de saúde como grupos de investigação (89).

A neuro imagiologia também pode ajudar no diagnóstico da DH. Técnicas como imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), tomografia por emissão de positrões (PET) e espectroscopia por ressonância magnética (MRS) são ótimas para monitorização de fases iniciais da doença e possivelmente medir a resposta ao tratamento(89). Estas técnicas podem revelar uma diminuição do volume dos ventrículos laterais em doentes com sintomatologia marcada e uma diminuição do volume do *globus pallidus*, principalmente em pacientes que ainda não demonstraram tantos sintomas. A imagiologia pode ser extremamente útil não só para prever, mas também monitorizar a progressão da doença (86).

Alguns marcadores bioquímicos consistentes com a patologia incluem alterações da homeostase, distúrbios endócrinos, disfunção mitocondrial, alterações do sistema imunitário, mecanismo do colesterol e dos sistemas glutamato e GABAérgico (89).

Apesar dos inúmeros avanços no estudo da DH, como a compreensão dos mecanismos genéticos e a criação de novos testes de diagnóstico, não existe cura nem nenhuma estratégia terapêutica que impeça a progressão da doença. Após o início dos primeiros sintomas, é estimado que o doente possa viver mais 15 a 20 anos, aproximadamente. Os doentes não morrem propriamente da doença, mas sim de complicações associadas à mobilidade: podem sufocar com alimentos, traumas fatais ou infeções. O suicídio é também muito comum (90).

Os objetivos do tratamento passam por retardar o aparecimento de sintomas e de manter o doente autónomo e com qualidade de vida. Os medicamentos receitados a um paciente com DH são maioritariamente fármacos antipsicóticos como a clorpromazina, risperidona, haloperidol, antidepressivos e tetrabenazina para a coreia(89,90).

O acompanhamento psicológico e psiquiátrico para lidar com as alterações comportamentais é sempre recomendado aos pacientes. Todos os pacientes são acompanhados por um médico neurologista que coordena o seu trabalho com os restantes profissionais de saúde (90).

4.2. Canabinóides na Doença de Huntington

Como foi descrito anteriormente, apesar dos esforços realizados na procura de uma solução para a DH, o facto de não ter cura, limita os tratamentos atuais à melhoria da qualidade de vida do paciente. O sucesso resultante do uso de canabinóides em várias doenças neurodegenerativas (91) despertou o interesse científico relativamente à sua ação a nível da DH.

Na DH, a expressão da proteína huntingtina provoca inibição da transcrição de CB1, diminuindo a sua expressão, causando conseqüentemente alterações a nível do sistema endocanabinóide (92–94). Estas deficiências em CB1 levam a lesões cerebrais que contribuem para os sintomas motores, cognitivos e comportamentais da doença (32).

Desta forma, é proposto que a administração de agonistas de CB1 levará à estimulação destes recetores, impedindo a sua perda de função, atuando como neuroprotetores (91). A estimulação dos recetores CB2 também tem potencial terapêutico, já que promove uma ação anti-inflamatória e neuroprotetora, protegendo os tecidos de danos neuronais (91,96,97).

De seguida serão apresentados os resultados de vários estudos, realizados em diferentes fases experimentais e com diferentes populações, que sugerem os benefícios neuroprotetores dos canabinóides. Serão também analisadas as descobertas mais significativas e as suas limitações.

4.2.1. Estudos pré-clínicos *in vitro*

Os estudos *in vitro* servem de base para futuras investigações e representam ensaios realizados em meio controlado, geralmente em laboratórios, que envolvem o uso de células, tecidos ou organismos isolados. A sua realização é geralmente mais barata que outros tipos de estudos. A principal limitação deste tipo de estudo é a representação incorreta dos sistemas biológicos dos organismos vivos, levando à ocorrência de resultados enganosos (98).

Os resultados promissores da exposição de canabinóides às diferentes culturas celulares, estão descritos na Tabela 1, fornecendo uma visão abrangente dos efeitos destes em modelos celulares da doença de Huntington.

Para os estudos selecionados foram utilizados vários tipos de células: PC12, estaminais de ratos; HiB5, STHdh^{Q111/Q111}, STHdh^{Q7/Q7}; Neuro-2a (N2a) e STHdh^{Q111/Q111}; e HaCaT, THP1, SHSY5Y, hepa 1c1c7, A549 e Q7/Q111. As células PC12 são células de feocromocitoma de rato, bastante usadas nos estudos de doenças neurodegenerativas devido às suas semelhanças com os neurónios (99).

Um dos estudos avaliou o efeito da ligação do Δ 9-THC, CBD, CBG e dos seus precursores ácidos ao recetor PPAR γ . Este recetor desempenha um papel fundamental nos processos inflamatórios da DH, por diminuição da concentração da proteína huntingtina. O precursor ácido Δ 9-THCA, demonstrou ser um potente agonista dos recetores PPAR γ , mais potente até que o Δ 9-THC, revelando propriedades neuroprotetoras de alto potencial (100). A ligação de CBDA em altas concentrações a este recetor foi superior à do seu produto descarboxilado, no entanto não se verificaram diferenças entre o CBG e CBGA.

Os efeitos neuroprotetores do composto agonista de PPAR γ derivado de CBG, VCE-003.2, foram analisados em dois estudos. A exposição a este canabinóide resultou num aumento na taxa de sobrevivência das células neuronais (benéficas para a regeneração e reparação de tecidos danificados) e diminuição de agregados de proteína huntingtina, da apoptose celular e excitotoxicidade (28). Verificou-se ainda uma maior taxa de formação de neuroblastos, células precursoras de neurónios (25).

O efeito do canabinóide sintético HU-210, foi testado em células modificadas PC12. Os resultados mostraram que a consequente ativação do recetor CB1, inibe a formação de agregados da proteína mutante, reduzindo a taxa de apoptose e aumentando a sobrevivência celular, processos fundamentais na DH. O estudo refere ainda que o potencial de ação dos recetores CB1 será limitado pelo acoplamento promíscuo à proteína G, estimulação da formação de AMPc e aumento de formação de agregados (101).

Um último estudo explorou os efeitos de compostos sintetizados de derivados de CBD (isómeros de canabidiolquinonas O-metiladas) no sistema NRF2-BACH1. O sistema NRF2-BACH1 desempenha um importante papel na regulação de genes responsáveis pelo stress oxidativo. A ativação do fator de transcrição NRF2 estimula a expressão de genes antioxidantes e BACH1 atua como um repressor destes mesmos genes. Os resultados mostraram que ao contrário do CBD que apresenta apenas atividade inibitória de BACH1, os compostos sintetizados pelos investigadores exibem uma dupla capacidade de estimulação e inibição do sistema NRF-BACH1, demonstrando as suas propriedades neuroprotetoras (102).

Tabela 1: Estudos *in vitro* de canabinóides no tratamento de DH

Culturas Celulares	Resultados	Estudo e Ano
Células PC12	Os tratamentos com HU-210 demonstraram uma menor taxa de apoptose celular e menor expressão de proteína mutante.	(101)- 2010
Células HiB5, STHdh ^{Q111/Q111} , STHdh ^{Q7/Q7}	As células expostas a VCE-003.2 sofreram uma menor taxa de perda neuronal e diminuição de excitotoxicidade.	(28) - 2016
Células Neuro-2a (N2a) e STHdh ^{Q111/Q111}	Foi testada a capacidade de ligação e ativação do Δ^9 -THC, CBD e CBG e respetivos precursores ácidos (Δ^9 -THCA, CBDA e CBGA) ao recetor PPAR γ . A ligação do Δ^9 -THCA a este recetor foi mais potente do que a do Δ^9 -THC e mostrou fortes evidências sobre a sua função neuro protetora.	(100)- 2017
Células estaminais de ratos	As células expostas a VCE-003.2 sofreram uma menor taxa de perda neuronal e maior taxa de formação de neuroblastos.	(25) - 2019
Linhas celulares HaCaT, THP1, SHSY5Y, Hepa 1c1c7, A549 e Q7/Q111	As células que foram expostas a isómeros de canabidiolquinonas O-metiladas (derivados sintetizados de CBD) demonstraram uma dupla atividade de ativação do fator NF-E2 e inibição de BACH1, mostrando potencial como antioxidante.	(102) - 2020

4.2.2. Estudos pré-clínicos *in vivo*

Realizados em organismos vivos, os ensaios pré-clínicos *in vivo* possibilitam a avaliação de interações complexas dos sistemas biológicos, de parâmetros fisiológicos e farmacocinéticos e observação de efeitos sistémicos. A sua realização está sujeita a questões éticas e em comparação com os estudos *in vitro*, estes são geralmente mais caros, demorados e complexos (98).

Os roedores são os animais mais usados neste tipo de estudos científicos, uma vez que apresentam semelhanças genéticas e fisiológicas com os seres humanos, tamanho reduzido, ciclo de vida curto e taxa elevada de reprodução (98).

Na Tabela 2 estão representados estudos com resultados positivos relativos ao uso de canabinóides nos diferentes modelos.

Nestes ensaios foram utilizadas diferentes modelos de ratos: *Sprague Dawley*, R6/2, CD1, C57BL/6 e C57BL/6N. A linhagem R6/2 foi desenvolvida especificamente

para expressar a proteína huntingtina, que provoca sintomas semelhantes aos dos seres humanos, tornando o modelo muito útil para o estudo da DH (103).

De modo a induzir neurotoxicidade semelhante à DH em diferentes modelos, são utilizados agentes indutores como o ácido 3-nitroprorionico (3-NP) responsável pela indução da degeneração dos gânglios da base, o ácido quinolínico (QA), um indutor de excitotoxicidade, e o malonato, um inibidor do complexo II mitocondrial (104,105).

O potencial terapêutico do CBD foi avaliado num estudo que envolveu ratos previamente injetados com 3-NP. Os ratos foram injetados com 5mg/kg de CBD durante 5 dias consecutivos. Estes ratos apresentaram uma redução significativa da atrofia cerebral induzida pelo 3-NP, associada à diminuição de CB1(106).

Um estudo testou o efeito de uma injeção diária intraperitoneal de 2mg/kg de THC em ratos de linhagem R6/2. Resultante desta administração, foi possível verificar uma diminuição de atrofia cerebral e de expressão da proteína mutante huntingtina. Verificaram-se também melhorias a nível motor e comportamental (107).

Na sequência da elevada capacidade de ligação de $\Delta 9$ -THCA aos recetores PPAR γ , demonstrada anteriormente(100), o mesmo estudo avaliou o efeito deste canabinóide em ratos previamente injetados com 3-NP. Foi feita uma injeção intraperitoneal de 20mg/kg de $\Delta 9$ -THCA por dia. O ensaio revelou melhorias de distonia dos membros superiores e da atividade locomotora, prevenção de astrogliose (aumento anormal do número de astrócitos) e diminuição da expressão de mediadores pró-inflamatórios e perdas neuronais (100).

Os dois ensaios relativos à exposição de VCE-003.2, previamente analisados em diferentes células, *in vitro*, foram combinados com ensaios realizados em modelos animais (25,28) que demonstraram concordância de resultados relativamente à sua capacidade neuroprotetora.

O primeiro destes estudos começou por compreender os efeitos da administração intraperitoneal diária de 10mg/kg de VCE-003.2, em ratos previamente injetados com QA. Foi observável uma melhoria das capacidades motoras, através da utilização do teste Rotarod, e a nível celular, o canabinóide preveniu a ativação de células de microglia, astrogliose e redução de perdas neuronais induzidas pelo QA. O mesmo estudo, analisou ainda os efeitos da administração intraperitoneal de 20mg/kg de VCE-003.2, 4 vezes por dia, noutra modelo de ratos. Esta exposição resultou numa melhoria das capacidades motoras, redução de mediadores pró-inflamatórios e prevenção de perdas neuronais induzidos pelo 3-NP(28).

No segundo estudo, um grupo de roedores tomou uma dose oral diária de 10mg/kg de VCE-003.2 durante 3 dias, enquanto o outro levou uma injeção intraperitoneal de 200mg/kg, também de VCE-003.2, duas vezes por dia. A injeção foi feita para testar a neurogênese do canabinóide. Esta exposição resultou num ligeiro aumento de formação de neuroblastos e efetividade da neurogênese, provocada pela expressão da proteína mutante, e redução da ativação da microglia. A performance melhorada dos ratos no teste RotaRod reflete uma melhoria das suas capacidades motoras(25).

A ação sinérgica dos principais fitocanabinóides presentes no medicamento *Sativex*® e o papel dos recetores CB1 e CB2 foram testados em ratos de modelo desconhecido, previamente administrados localmente com o indutor neurotóxico malonato. Usou-se a combinação 1:1 de Δ^9 -THC e CBD, isto é, ambos os componentes estão presentes na mesma quantidade, à semelhança do que acontece com o medicamento. Observou-se a diminuição do volume do edema, da atividade da microglia e de perdas neuronais. Adicionalmente, o estudo evidenciou o agonismo desta combinação em ambos os recetores canabinóides (CB1 e CB2), ampliando o espectro do potencial de uso do *Sativex*® através da ação neuroprotetora do Δ^9 -THC e antioxidante do CBD (108).

Tabela 2: Estudos *in vivo* de canabinóides no tratamento de DH.

Modelos	Resultados	Estudo e Ano
Ratos 3NP, <i>Sprague Dawley</i> adultos	Os ratos foram injetados com 3mg/kg de CBD, durante 5 dias. O CBD provocou uma redução da toxicidade 3-NP, revelando propriedades neuroprotetoras.	(106) - 2007
Ratos R6/2	Os ratos foram injetados diariamente com 2mg/kg de THC. Resultados demonstraram melhorias nas capacidades motoras, diminuição da expressão da huntingtina e diminuição da atrofia cerebral.	(107) - 2011
Ratos Malonato, Linhagem não especificada	Os ratos foram tratados com uma combinação 1:1 de Δ^9 -THC e CBD. Resultados demonstraram evidências da atividade neuroprotetora desta combinação, de composição semelhante ao medicamento <i>Sativex</i> ®.	(108) - 2012
Ratos QA, CD1 do sexo masculino Ratos 3-NP, C57BL/6 adultos do sexo masculino	Um grupo de ratos, foi injetado diariamente com 10mg/kg de VCE-003.2, e outro grupo, foi injetado quatro vezes por dia com 10mg/kg por dia do mesmo canabinóide. Os resultados demonstraram melhorias nas capacidades motoras, redução da expressão de mediadores pró-inflamatórios, prevenção de astrogliose e da ativação da microglia, redução de perdas neuronais e efetividade da neurogênese.	(28) - 2016

Ratos 3-NP, C57BL/6 adultos do sexo masculino	Os ratos foram injetados diariamente com 20mg/kg de Δ^9 -THCA. O precursor ácido revelou melhorias nas capacidades motoras dos animais, redução da expressão de mediadores pró-inflamatórios, prevenção de astrogliose e ativação da microglia e redução de perdas neuronais.	(100) - 2017
Ratos C57BL/6N adultos do sexo masculino	Um grupo de ratos tomou uma dose diária oral de VCE-003.2(10mg/kg) durante 3 dias, e outro grupo foi injetado com 100mg/kg do mesmo canabinóide duas vezes por dia. Os resultados demonstraram melhorias nas suas capacidades motoras, diminuição da taxa de neuroinflamação e formação de neuroblastos.	(25) - 2019

4.2.3. Estudos em Humanos

Os ensaios clínicos são estudos de elevado interesse científico, que avaliam intervenções médicas nos seres humanos. Geralmente faseados e fortemente monitorizados, são acompanhados muitas das vezes por testes de placebo de forma a ser avaliada a sua eficácia. Os seus resultados podem ser aplicados diretamente no ser humano e fornecem bases sólidas de evidências científicas que potencializam o avanço médico. As amostras reduzidas e efeitos indesejáveis são por norma, as limitações associadas a estes estudos (109).

Os estudos representados na Tabela 3, descrevem o efeito de alguns medicamentos em pacientes com DH. A população total dos estudos compreende pacientes de ambos os sexos, com idades que variam entre os 14 e 72 anos. O nº de pacientes por amostra varia de 1 a 44. Os canabinóides usados nos estudos foram o CBD, a nabilona, o dronabinol e o *Sativex*®.

Em 1991, foi avaliado o efeito do CBD em 15 pacientes com DH. Com exceção da retirada de antipsicóticos, os pacientes continuaram a tomar a sua medicação habitual durante as 6 semanas do estudo. Foi dada aos pacientes uma dose diária de 10mg/kg ao dia (média dos pacientes foi de 700mg de CBD diárias). Observaram-se ligeiras melhorias de sintomas motores no grupo que tomou CBD em comparação com o placebo ao longo do estudo, apesar não serem significativas. A avaliação dos efeitos do CBD foi feita semanalmente e teve em conta um elevado número de escalas e testes, atualmente menos utilizados como por exemplo: *The Marsden and Quinn's*, uma escala de avaliação da severidade da coreia e *The Shoulson and Fahn's*, uma escala de incapacidade funcional. Um problema mencionado na avaliação dos pacientes foi a dificuldade de interpretação das escalas (110).

Um outro estudo relata o caso de uma paciente de 43 anos, com sintomas de DH sugestivos de declínios comportamentais como agressividade e alterações de personalidade. Após a prescrição diárias de 1 mg de nabilona, a paciente apresentou melhorias a nível de coreia e de controlo comportamental e emocional. As alterações referidas foram reportadas pelo marido e por cuidadores da paciente. O estudo não faz referência ao tratamento farmacológico prévio da paciente (111).

O efeito da nabilona foi também analisado num estudo que envolveu 44 pacientes com DH e que teve a duração de 5 semanas. Os participantes continuaram a tomar a sua medicação habitual durante o estudo e foram divididos em 3 grupos: 22 participantes fizeram parte do grupo de controlo, 11 do grupo que tomaria 1 mg de nabilona por dia e os restantes 11 do grupo que tomariam 2 mg de nabilona por dia. Os efeitos da nabilona foram avaliados através da escala UHDRS e revelaram melhorias a nível comportamental e motor. Não se encontrou qualquer evidência de que a toma de 2 mg de nabilona produzisse melhores efeitos do que de 1 mg de nabilona. O fármaco foi bem tolerado e os efeitos adversos mais reportados foram *secura* e *sonolência*, presentes também no grupo do placebo (112).

Mais recentemente foram testados os efeitos de diferentes doses de Sativex® (12 e 7 sprays), dronabinol (2.2mg, 2.8mg, 3.6mg e 9.1mg) e nabilona (0.5-0.1mg), em 7 pacientes com DH e distonia marcada. A cada um dos pacientes foi-lhes atribuído um dos tratamentos mencionados, mantendo o seu tratamento farmacológico habitual. A duração do estudo é desconhecida. A escala de avaliação UHDRS melhorou a nível comportamental e funcional e motor. Pacientes e seus familiares reportaram melhorias significativas que se traduzem numa melhoria da qualidade de vida como aumento de peso, marcha melhorada, menor irritabilidade e apatia, bem como reconquista de algumas *skills* motoras. O estudo decorreu sem que fossem reportados efeitos adversos significativos (113).

Apesar dos resultados positivos mencionados acima, o uso de canabinóides em ensaios humanos com DH não está desprovido de resultados opostos. Foi reportado um aumento da coreia num paciente de 58 anos? com DH após toma única de 1.5 mg de nabilona. A avaliação dos sintomas foi feita 3h depois do tratamento e não revelou nenhuma diferença a nível cognitivo(114).

Em 2016, foi realizado em Espanha, um estudo observacional com 25 pacientes de idade média de 48 anos para avaliação do efeito do *Sativex*® (1:1 THC-CBD) na DH. Durante 12 semanas, os pacientes fizeram até 12 pulverizações diárias do medicamento. O estudo demonstrou a ótima tolerância dos pacientes com DH para com este

medicamento, sem que fossem detetadas quaisquer tipo de melhorias motora, cognitiva ou comportamental, ao usar a escala de avaliação UHDRS (115).

Tabela 3: Estudos de canabinóides no tratamento de pacientes com DH.

População	Resultados e Descrição	Estudo e Ano
15 pacientes com DH de ambos os sexos. Idades compreendidas entre os 17 e 66 anos e média de 52 anos.	Os pacientes foram divididos em dois grupos, um tomou CBD (10mg/kg/dia) e outro foi usado para controlo. O estudo teve a duração de 6 semanas e as suas avaliações foram feitas semanalmente. Os pacientes demonstraram ligeiras melhorias a nível da coreia e não foram reportados efeitos adversos.	(110) - 1991
1 paciente com DH do sexo masculino e 58 anos de idade.	O paciente apresentava sintomas ligeiros de coreia e deterioração da memória a curto prazo. A toma de uma dose única de 1.5mg de nabilona aumentou os sintomas de coreia e não provocou alterações cognitivas.	(114) - 1999
1 paciente com sintomas de DH do sexo feminino e 43 anos de idade	A paciente apresentava comportamentos agressivos, alterações de humor e mudanças de personalidade. A toma de 1mg diária de nabilona reduziu a coreia e melhorou o seu humor de forma notória.	(111) - 2006
44 pacientes com DH, de ambos os sexos. Idades compreendidas entre os 34 e os 72 anos e média de 52 anos	Os pacientes foram divididos em dois grupos, um para tomar nabilona (1 ou 2 mg) e outro grupo para controlo. O estudo teve a duração de 5 semanas e mostrou melhorias significativas de coreia e a nível comportamental nos pacientes que tomaram nabilona de igual forma nas 2 doses. O fármaco foi bem tolerado.	(112)- 2009
25 pacientes com DH, de ambos os sexos. Média de idade de 48 anos	Os pacientes foram divididos em dois grupos, um fez doze pulverizações orais diárias de <i>Sativex</i> ® e outro foi usado para controlo. O estudo teve a duração de 12 semanas. Os pacientes demonstraram boa tolerância ao medicamento e não se observaram alterações motoras, comportamentais ou cognitivas.	(115) -2016
7 pacientes com DH e distonia marcada, de ambos os sexos. Idades compreendidas entre os 14 e 40 anos e média de 28 anos	Foram avaliados os efeitos de diferentes doses de <i>Sativex</i> ® (12 e 7 sprays), dronabinol (2.2mg, 2.8mg, 3.6mg e 9.1mg) e nabilona (0.5-0.1mg), em 7 pacientes. A cada um dos pacientes foi-lhes atribuído um dos tratamentos mencionados. A escala UHDRS melhorou a nível comportamental e funcional e também houve uma clara melhoria na distonia. Os medicamentos foram bem tolerados.	(113) - 2018

5. Discussão

A falta de eficácia e efeitos significativos dos atuais tratamentos para a DH, fez com que os investigadores passassem a olhar para a canábis como uma possibilidade terapêutica para a doença, pelas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras dos seus compostos ativos.

Apesar do mecanismo exato da DH ainda ser desconhecido, é sabido que ocorre perda progressiva de células neuronais, desequilíbrios dos sistemas de neurotransmissores e uma desregulação do sistema endocanabinóide, caracterizada pela alteração dos níveis dos recetores canabinóides CB1. Desta forma, propõe-se que o efeito modulador da canábis e que a administração de agonistas dos recetores canabinóides podem exercer uma ação neuroprotetora na doença (91,95,96).

Da análise dos estudos e interpretação dos resultados obtidos, é possível verificar a existência de uma vasta quantidade de ensaios pré-clínicos que demonstram os efeitos neuroprotetores dos canabinóides e melhoria de capacidades motoras de roedores. Apesar dos resultados em modelos animais não serem traduzidos diretamente no ser humano, resultados consistentemente positivos fornecem uma base sólida para que se possa avançar para estudos clínicos.

Até ao momento realizou-se um número reduzido de ensaios em humanos e os seus resultados são mistos, não replicando os resultados dos ensaios pré-clínicos. Tendo em conta que a maioria dos ensaios em seres humanos estudam os efeitos de uma dose bem definida de canabinóides em ensaios *in vivo* e *in vitro*, torna-se difícil a extrapolação dos efeitos da planta completa em humanos.

Os ensaios em humanos descritos apresentam bastantes limitações. Foram usadas ferramentas de avaliação de desatualizadas e subjetivas, as amostras são curtas, a duração dos estudos não é esclarecida, ocorre o uso concomitante de medicamentos e não são distinguidos os diferentes graus de avanço da DH.

Seria interessante efetuar estudos em diferentes faixas etárias, de forma a comparar pacientes que apresentam sintomatologia há mais anos com aqueles que apresentam a sintomatologia há menos anos, de forma a perceber a eficácia do tratamento nas diferentes fases de progressão da doença.

Por ser seguro, o *Sativex*®[®], é um bom candidato a ser usado em mais estudos, de preferência com amostras superiores, apesar da necessidade de realização de estudos com amostras mais pequenas para expor resultados que justifiquem o tempo, dinheiro e uso de recursos.

Ainda assim, é importante continuar a entender o mecanismo de ação da DH, continuar a estudar os canabinóides, de forma a serem produzidos possíveis medicamentos com base nesta planta, e fazer estudos sobre a sua segurança, relação dose efeito, quantificando a concentração de canabinóides presente no organismo do indivíduo.

6. Conclusão

A presente revisão de literatura foi realizada com o objetivo de avaliar o potencial terapêutico na DH, da canábis medicinal, visto que a fitoterapia tem sido amplamente utilizada no tratamento sintomatológico e prevenção de diversas doenças neurodegenerativas que não respondem a terapias convencionais.

Nesta doença, a expressão da proteína huntingtina leva à redução dos níveis do recetor canabinóide CB1 e conseqüente aparecimento de sintomas motores, comportamentais e cognitivos. Desta forma, o trabalho descreve detalhadamente a capacidade de diversos canabinóides e medicamentos à base de canábis, atuarem como agentes neuroprotetores, antioxidantes e anti-inflamatórios em diversos tipos de ensaios: *in vitro*, *in vivo* e em humanos.

Os ensaios pré-clínicos revelaram resultados promissores, traduzidos em menores taxas de perdas neuronais, diminuição de excitotoxicidade, maior formação de neuroblastos em linhas celulares e melhoria de capacidades motoras em roedores. Por outro lado, os resultados dos ensaios em humanos, apesar de provarem a boa tolerância aos medicamentos, foram incongruentes, apesar de revelarem ligeiras melhorias de sintomas motores e distonia.

Não obstante, é necessário continuar a investigar o efeitos dos canabinóides, noutros modelos animais e também num maior número de indivíduos de modo a chegar a resultados estatisticamente significativos. De forma a garantir resultados reprodutíveis deve ser garantida ainda a uniformidade nas doses usadas. O número reduzido de ensaios clínicos randomizados controlados realizados até ao momento e as diferenças genéticas entre os indivíduos representam também fatores limitantes para avaliação da eficácia do uso de canábis medicinal na DH.

Apesar dos benefícios demonstrados pela canábis, as questões éticas e legais associadas ao seu potencial de abuso, dependência e respetivo impacto social e comunitário tornam mais difícil a realização de ensaios clínicos. Uma possível legalização da canábis para fins terapêuticos, iria não só permitir que mais doentes

tivessem acesso a esta terapia, mas também aumentar o número de ensaios clínicos com pacientes reais.

Apesar de ser popularmente conhecido pelo seu uso recreativo, é inegável que a canábis medicinal constitui um futuro promissor para o tratamento da DH. O investimento na produção, cultivo e exportação e o apoio na investigação e comunicação da ciência, são aspetos fundamentais para a criação de novos produtos à base de canábis que possam chegar ao mercado.

7. Referências Bibliográficas

1. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev.* 2012;6(11):1–5.
2. Falzon CC, Balabanova A. *Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine.* *Prim Care - Clin Off Pract.* 2017;44(2):217–27.
3. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: A review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153–7.
4. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. *Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history.* Vol. 227, *Journal of Ethnopharmacology.* 2018.
5. Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: Current status and future implications. *Oncotarget.* 2014;5(15):5852–72.
6. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(3).
7. Assembleia da República. Lei nº33/2018, de 18 de julho. *Diário da República [Internet].* 2018; Ia Série (137):3241–2. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/115712610>
8. McPartland JM, Guy GW. Models of Cannabis Taxonomy, Cultural Bias, and Conflicts between Scientific and Vernacular Names. *Bot Rev.* 2017;83(4):327–81.
9. Simiyu DC, Jang JH, Lee OR. Understanding Cannabis sativa L.: Current Status of Propagation, Use, Legalization, and Haploid-Inducer-Mediated Genetic Engineering. Vol. 11, *Plants.* 2022.
10. Farag S, Kayser O. The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment.* 2017.
11. van Bakel H, Stout JM, Cote AG, Tallon CM, Sharpe AG, Hughes TR, et al. The draft genome and transcriptome of Cannabis sativa. *Genome Biol.* 2011;12(10).

12. Trofin IG, Vlad CC, Noja VV, Dabija G. Identification and characterization of special types of herbal cannabis. *UPB Sci Bull Ser B Chem Mater Sci.* 2012;74(1):119–30.
13. Greydanus DE, Kaplan G, Baxter LE, Patel DR, Feucht CL. Cannabis: The never-ending, nefarious nepenthe of the 21st century: What should the clinician know? Vol. 61, *Disease-a-Month.* 2015.
14. Aliferis KA, Bernard-Perron D. Cannabinomics: Application of Metabolomics in Cannabis (*Cannabis sativa* L.) Research and Development. *Front Plant Sci* [Internet]. 2020;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2020.00554>
15. Challa SKR, Misra NN, Martynenko A. Drying of cannabis—state of the practices and future needs. *Dry Technol* [Internet]. 2021;39(14):2055–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/07373937.2020.1752230>
16. UNODC. Identification and analysis of cannabis and cannabis products. 2022; Available from: https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended_methods_for_the_Identification_and_Analysis_of_Cannabis_and_Cannabis_products.pdf
17. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7(FEB2016).
18. ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 2005;78(5):539–48.
19. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441).
20. Westlake TM, Howlett AC, Bonner TI, Matsuda LA, Herkenham M. Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain: An in vitro receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains. *Neuroscience.* 1994;63(3).
21. Pamplona FA. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis? *Rev da Biol.* 2014;13(1):28–35.

22. Di Marzo V, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids and Related Compounds: Walking Back and Forth between Plant Natural Products and Animal Physiology. *Chem Biol.* 2007;14(7):741–56.
23. Gorzo A, Havaşi A, Spînu Ştefan, Oprea A, Burz C, Sur D. Practical Considerations for the Use of Cannabis in Cancer Pain Management—What a Medical Oncologist Should Know. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine.* 2022.
24. Klimkiewicz A, Jasinska A. The health effects of cannabis and cannabinoids. Vol. 15, *Psychiatria.* 2018. 88–92 p.
25. Aguares J, Paraíso-Luna J, Palomares B, Bajo-Grañeras R, Navarrete C, Ruiz-Calvo A, et al. Oral administration of the cannabigerol derivative VCE-003.2 promotes subventricular zone neurogenesis and protects against mutant huntingtin-induced neurodegeneration. *Transl Neurodegener.* 2019;8(1).
26. Burgaz S, García C, Gómez-Cañas M, Navarrete C, García-Martín A, Rolland A, et al. Neuroprotection with the cannabigerol quinone derivative VCE-003.2 and its analogs CBGA-Q and CBGA-Q-Salt in Parkinson’s disease using 6-hydroxydopamine-lesioned mice. *Mol Cell Neurosci.* 2021;110(December 2020).
27. García C, Gómez-Cañas M, Burgaz S, Palomares B, Gómez-Gálvez Y, Palomogaro C, et al. Benefits of VCE-003.2, a cannabigerol quinone derivative, against inflammation-driven neuronal deterioration in experimental Parkinson’s disease: Possible involvement of different binding sites at the PPAR γ receptor. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):1–17.
28. Díaz-Alonso J, Paraíso-Luna J, Navarrete C, Del Río C, Cantarero I, Palomares B, et al. VCE-003.2, a novel cannabigerol derivative, enhances neuronal progenitor cell survival and alleviates symptomatology in murine models of Huntington’s disease. *Sci Rep.* 2016;6.
29. Audrei de Oliveira Alves, Bárbara Spaniol RL. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. 2012;
30. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. Vol. 22, *Drug Discovery Today.* 2017.

31. Jarvis S, Rasmussen S, Winters B. Role of the Endocannabinoid System and Medical Cannabis. *J Nurse Pract* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 May 16];13(8):525–31. Available from: <http://www.npjournal.org/article/S1555415517304312/fulltext>
32. Basavarajappa B, Nixon R, Arancio O. Endocannabinoid System: Emerging Role from Neurodevelopment to Neurodegeneration. *Mini-Reviews Med Chem*. 2009;9(4):448–62.
33. Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolón RM, Ramos JA, Guzmán M. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(1):39–45.
34. Lu HC, MacKie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system [Internet]. Vol. 79, *Biological Psychiatry*. Elsevier; 2016. 516–525 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
35. Godlaski TM. Shiva, lord of bhang. *Subst Use Misuse*. 2012;47(10):1067–72.
36. Shao H, Du H, Gan Q, Ye D, Chen Z, Zhu Y, et al. Trends of the Global Burden of Disease Attributable to Cannabis Use Disorder in 204 Countries and Territories, 1990–2019: Results from the Disease Burden Study 2019. *Int J Ment Health Addict* [Internet]. 2023; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11469-022-00999-4>
37. European Drug Report [Internet]. 2023. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023/cannabis_en
38. Bridgeman, Mary Barna DTA. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. 2017; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312634/pdf/ptj4203180.pdf>
39. Braymiller JL, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM, Islam T, Kechter A, Krueger EA, et al. Assessment of Nicotine and Cannabis Vaping and Respiratory Symptoms in Young Adults. *JAMA Netw open*. 2020;3(12).
40. Gracie K, Hancox RJ. Cannabis use disorder and the lungs. *Addiction*. 2021;116(1).
41. Tashkin DP, Roth MD. Pulmonary effects of inhaled cannabis smoke. Vol. 45, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2019.

42. Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, Zamel N. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. Vol. 56, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2019.
43. Winhusen T, Theobald J, Kaelber DC, Lewis D. Regular cannabis use, with and without tobacco co-use, is associated with respiratory disease. *Drug Alcohol Depend*. 2019;204.
44. Desai R, Singh S, Patel K, Goyal H, Shah M, Mansuri Z, et al. Stroke in young cannabis users (18–49 years): National trends in hospitalizations and outcomes. *Int J Stroke*. 2020;15(5).
45. Shah S, Patel S, Paulraj S, Chaudhuri D. Association of Marijuana Use and Cardiovascular Disease: A Behavioral Risk Factor Surveillance System Data Analysis of 133,706 US Adults. *Am J Med*. 2021;134(5).
46. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001;103(23).
47. Patel RS, Gonzalez MD, Ajibawo T, Baweja R. Cannabis use disorder and increased risk of arrhythmia-related hospitalization in young adults. *Am J Addict*. 2021;30(6).
48. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, et al. The Risk for Mild Kidney Function Decline Associated with Illicit Drug Use among Hypertensive Men. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4).
49. Rashid W, Patel V, Ravat V, Madireddy S, Jaladi PR, Tahir M, et al. Problematic Cannabis Use and Risk of Complications in Patients with Chronic Hepatitis C. *Cureus*. 2019;
50. Thayer A, Murataeva N, Delcroix V, Wager-Miller J, Makarenkova HP, Straiker A. THC Regulates Tearing via Cannabinoid CB1 Receptors. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(10).
51. Keboa MT, Enriquez N, Martel M, Nicolau B, Macdonald ME. Oral Health Implications of Cannabis Smoking: A Rapid Evidence Review. *J Can Dent Assoc*. 2020;86.

52. Perisetti A, Gajendran M, Dasari CS, Bansal P, Aziz M, Inamdar S, et al. Cannabis hyperemesis syndrome: An update on the pathophysiology and management. Vol. 33, *Annals of Gastroenterology*. 2020.
53. Lynn B, Gee A, Zhang L, Pfaus JG. Effects of Cannabinoids on Female Sexual Function. Vol. 8, *Sexual Medicine Reviews*. 2020.
54. Shiff B, Blankstein U, Hussaen J, Jarvi K, Grober E, Lo K, et al. The impact of cannabis use on male sexual function: A 10-year, single-center experience. *Can Urol Assoc J*. 2021;15(12).
55. Sun AJ, Eisenberg ML. Association Between Marijuana Use and Sexual Frequency in the United States: A Population-Based Study. *J Sex Med*. 2017;14(11).
56. Pizzol D, Demurtas J, Stubbs B, Soysal P, Mason C, Isik AT, et al. Relationship Between Cannabis Use and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, *American Journal of Men's Health*. 2019.
57. Rajanahally S, Raheem O, Rogers M, Brisbane W, Ostrowski K, Lendvay T, et al. The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review. Vol. 7, *Andrology*. 2019.
58. Moss MJ, Bushlin I, Kazmierczak S, Koop D, Hendrickson RG, Zuckerman KE, et al. Cannabis use and measurement of cannabinoids in plasma and breast milk of breastfeeding mothers. *Pediatr Res*. 2021;90(4).
59. Wymore EM, Palmer C, Wang GS, Metz TD, Bourne DWA, Sempio C, et al. Persistence of Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Human Breast Milk. Vol. 175, *JAMA Pediatrics*. 2021.
60. Singh S, Filion KB, Abenhaim HA, Eisenberg MJ. Prevalence and outcomes of prenatal recreational cannabis use in high-income countries: a scoping review. Vol. 127, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020.
61. Ghasemiesfe M, Barrow B, Leonard S, Keyhani S, Korenstein D. Association between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 2, *JAMA Network Open*. 2019.

62. Mustonen A, Niemelä S, Nordström T, Murray GK, Mäki P, Jääskeläinen E, et al. Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2018;212(4).
63. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(5).
64. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: Epidemiologic evidence. Vol. 79, *Biological Psychiatry*. 2016.
65. Hostiuc S, Moldoveanu A, Negoii I, Drima E. The association of unfavorable traffic events and cannabis usage: A meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2018;9(FEB).
66. Rogeberg O, Elvik R. The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised. Vol. 111, *Addiction*. 2016.
67. Campbell CI, Bahorik AL, Kline-Simon AH, Satre DD. The role of marijuana use disorder in predicting emergency department and inpatient encounters: A retrospective cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 2017;178.
68. Drummer OH, Gerostamoulos D, Woodford NW. Cannabis as a cause of death: A review. Vol. 298, *Forensic Science International*. 2019.
69. Garavan F, Bellissima BL, Karch SB. New Psychoactive Substances. In: *Karch's Drug Abuse Handbook: Third Edition*. 2022.
70. Mead A. Legal and regulatory issues governing cannabis and cannabis-derived products in the United States. Vol. 10, *Frontiers in Plant Science*. 2019.
71. Leung J, Chan G, Stjepanović D, Chung JYC, Hall W, Hammond D. Prevalence and self-reported reasons of cannabis use for medical purposes in USA and Canada. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(5).
72. Boehnke KF, Dean O, Haffajee RL, Hosanagar A. U.S. Trends in Registration for Medical Cannabis and Reasons for Use From 2016 to 2020: An Observational Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(7).
73. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Sativex. 2018.

74. Infarmed. Tilray Flor Seca THC 18. 2021.
75. Infarmed. DELIBERAÇÃO N.º 11/CD/2019. 2019;561(3):S2–3.
76. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Biased type 1 cannabinoid receptor signaling influences neuronal viability in a cell culture model of huntington diseases. *Mol Pharmacol*. 2016;89(3).
77. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology*. 2020.
78. Akinyemi E, Randhawa G, Longoria V, Zeine R. Medical Marijuana Effects in Movement Disorders, Focus on Huntington Disease; A Literature Review. Vol. 23, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2020.
79. Raymond L. Workshop - Huntington Society of Canada Conference. In 2018. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=8kOY7a46ckg>
80. Matilla-Deñás A, Corral-Juan M, Rodríguez-Palmero Seuma A, Vilas D, Ispierto L, Morais S, et al. Rare neurodegenerative diseases: Clinical and genetic update. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017.
81. Durães F, Pinto M, Sousa E. Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. Vol. 11, *Pharmaceuticals*. 2018.
82. Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: Models, mechanisms, and a new hope. Vol. 10, *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2017.
83. Rosales I, Salazar L, Luna D, Negrón A, Bdikin I, Rodriguez BJ, et al. Self-Assembly of Amyloid-Beta and Its Piezoelectric Properties. *Am J Mol Biol*. 2021;11(01).
84. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho Á. The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs. *Acta Med Port [Internet]*. 2015 Mar 30 [cited 2023 May 16];28(2):182–8. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6025>
85. Baig SS, Strong M, Quarrell OW. The global prevalence of Huntington’s disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(4).

86. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. Vol. 25, *European Journal of Neurology*. 2018.
87. Oliveira CR, Mendes Á, Sequeiros J, Sousa L. Management of information within Portuguese families with Huntington disease: a transgenerational process for putting the puzzle together. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(9).
88. Tabrizi SJ, Flower MD, Ross CA, Wild EJ. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. Vol. 16, *Nature Reviews Neurology*. 2020.
89. Gonzalez Rojas N, Cesarini ME, Peker G, Da Prat GA, Etcheverry JL, Gatto EM. Review of Huntington's Disease: From Basics to Advances in Diagnosis and Treatment. *J Neurol Res*. 2022;12(3).
90. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: Natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. Vol. 10, *Nature Reviews Neurology*. 2014.
91. Oliveira LJNC. Trabalho Final Do 6o Ano Medico Com Vista a Atribuição Do Sistema Endocannabinóide E Neuroprotecção No. 2009;
92. Glass M, Dragunow M, Faull RLM. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: A comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience*. 2000;97(3):505–19.
93. Glass M, Faull RLM, Dragunow M. Loss of cannabinoid receptors in the substantia nigra in huntington's disease. *Neuroscience*. 1993;56(3):523–7.
94. Van Laere K, Casteels C, Dhollander I, Goffin K, Grachev I, Bormans G, et al. Widespread decrease of type 1 cannabinoid receptor availability in Huntington disease in vivo. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1413–7.
95. Glass M, Van Dellen A, Blakemore C, Hannan AJ, Faull RLM. Delayed onset of Huntington's disease in mice in an enriched environment correlates with delayed loss of cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience*. 2004;123(1):207–12.
96. Pertwee RG. Endocannabinoids. *Endocannabinoids Neurodegener Disord Park Dis Huntington's Chorea, Alzheimer's Dis Others*. 2015;1–472.

97. Dowie MJ, Grimsey NL, Hoffman T, Faull RLM, Glass M. Cannabinoid receptor CB2 is expressed on vascular cells, but not astroglial cells in the post-mortem human Huntington's disease brain. *J Chem Neuroanat* [Internet]. 2014;59–60:62–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2014.06.004>
98. Lavandeira FMF. Ensaios toxicológicos pré-clínicos na avaliação da segurança de novos fármacos. 2014;70. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4505/1/PPG_21439.pdf
99. Aiken CT, Tobin AJ, Schweitzer ES. A cell-based screen for drugs to treat Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2004;16(3).
100. Nadal X, del Río C, Casano S, Palomares B, Ferreiro-Vera C, Navarrete C, et al. Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPAR γ agonist with neuroprotective activity. *Br J Pharmacol.* 2017;174(23).
101. Scotter CE; Graham, ES; Dragunow, M.; Glass M. EG. Neuroprotective potential of CB1 receptor agonists in an in vitro model of Huntington's disease. *Br J Pharmacol.* 2010;160(3).
102. Casares L, Unciti-Broceta JD, Prados ME, Caprioglio D, Mattoteia D, Higgins M, et al. Isomeric O-methyl cannabidiolquinones with dual BACH1/NRF2 activity. *Redox Biol.* 2020;37.
103. Naver B, Stub C, Møller M, Fenger K, Hansen AK, Hasholt L, et al. Molecular and behavioral analysis of the R6/1 Huntington's disease transgenic mouse. *Neuroscience.* 2003;122(4):1049–57.
104. Januario C, Januário, Filipa & Júlio, Filipa & Januário C. Doença de Huntington Onde estamos agora? *Sinapse* [Internet]. 2011;11(1):12–6. Available from: <https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/handle/10316/18242>
105. Lastres-Becker I, Fezza F, Cebeira M, Bisogno T, Ramos JA, Milone A, et al. Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease. *Neuroreport.* 2001;12(10):2125–9.
106. Sagredo O, Ramos JA, Decio A, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms

independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A2A receptors. *Eur J Neurosci.* 2007;26(4).

107. Blázquez C, Chiarlone A, Sagredo O, Aguado T, Pazos MR, Resel E, et al. Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease. *Brain.* 2011;134(1).

108. Valdeolivas S, Satta V, Pertwee RG, Fernández-Ruiz J, Sagredo O. Sativex-like combination of phytocannabinoids is neuroprotective in malonate-lesioned rats, an inflammatory model of Huntington's disease: Role of CB1 and CB2 receptors. In: *ACS Chemical Neuroscience.* 2012.

109. Infarmed. Ensaios Clínicos [Internet]. 2014. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>

110. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40(3).

111. Curtis A, Rickards H. Nabilone could treat chorea and irritability in Huntington's disease. Vol. 18, *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 2006.

112. Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2009;24(15).

113. Saft C, Von Hein SM, Lucke T, Thiels C, Peball M, Djamshidian A, et al. Cannabinoids for treatment of dystonia in huntington's disease. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(2).

114. Striatal D, Receptor D. Nabilone Increases Choreatic Movements in Huntington's Disease. 1999;14(6).

115. López-Sendón Moreno JL, García Caldentey J, Trigo Cubillo P, Ruiz Romero C, García Ribas G, Alonso Arias MAA, et al. A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *J Neurol.* 2016;263(7):1390–400.

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O reconhecimento da atividade farmacêutica, as suas responsabilidades e a importância que lhe é atribuída atualmente foi alvo de uma enorme transformação e evolução ao longo dos anos. De boticários limitados à preparação de substâncias medicamentosas, a pilares da sociedade no que toca à prestação de cuidados de saúde. O farmacêutico assume hoje, um papel de agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde⁽¹⁾.

O conhecimento avançado do medicamento e sua manipulação, proveniente da criteriosa formação a que são sujeitos, fazem do farmacêutico uma parte essencial para o correto funcionamento dos sistemas de saúde e, juntamente com outros profissionais de saúde, desempenham um importante papel na melhoria do acesso aos cuidados de saúde.

Das variadas áreas profissionais exercidas pelo farmacêutico, a farmácia comunitária é a mais entendida pela população de forma geral, uma vez que as farmácias são muitas vezes o primeiro local a que os portugueses recorrem no que toca a questões de saúde. O aumento do número de farmácias em Portugal nos últimos 30 anos⁽²⁾ é justificado pelo aumento da população envelhecida e pela excelência reconhecida dos cuidados de proximidade e disponibilidade exercidas pelo farmacêutico comunitário no que toca a problemas de saúde menores, seja com a dispensa e aconselhamento de medicamentos ou com a promoção da literacia em saúde⁽³⁾.

De forma a complementar e integrar todo o conhecimento adquirido ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), os estudantes são sujeitos a um estágio curricular na vertente da farmácia comunitária. O meu estágio decorreu durante o período de 1 de março até ao dia 9 de julho de 2021, sob a orientação do Dr. Tiago Araújo Santos, Diretor Técnico da Farmácia Central (FC), na localidade de São João da Madeira.

2. Organização e caracterização da Farmácia

2.1. Localização Geográfica e Perfil do Utente

Fundada em 1950, a FC situa-se em São João da Madeira, uma cidade da Grande Área Metropolitana do Porto, situada na região Norte e sub-região Entre Douro e Vouga, com cerca de 22 162 habitantes⁽⁴⁾. De acordo com os dados preliminares dos censos de 2021 a sua população cresceu cerca de 2.1%, contrariando o decréscimo registado a nível nacional. Também se registou um aumento do número de famílias, alojamentos e edifícios⁽⁵⁾.

Com apenas 8.11 km² de área, é a sede do mais pequeno município do país, conferindo-lhe uma elevada densidade populacional: 2732.67 habitantes/km². Trata-se de uma cidade em transformação, com um dos melhores centros urbanos e industriais do país que tenta assumir-se como o grande centro de toda a região Aveiro Norte⁽⁶⁾.

A farmácia está localizada na praça D. Luís Ribeiro no coração da cidade de São João da Madeira. Com uma zona pedonal bastante movimentada que cursa de vários estabelecimentos e serviços públicos, converte-se num ponto de encontro das várias gerações sanjoanenses.

Durante as 19 semanas de estágio, esta praça e ruas envolventes estiveram sujeitas a uma obra de requalificação do centro da cidade. Com o ambicioso e visionário projeto em prática, a farmácia teve de se adaptar a algumas realidades. Refiro-me não só ao ruído proveniente das zonas de construção, mas também à sujidade e poeira a que a praça esteve exposta durante algumas semanas.

No que diz respeito ao perfil do utente da FC, a maior percentagem dos seus utentes faz parte da população idosa ou da população trabalhadora do setor secundário e terciário. Aos primeiros, era feita principalmente a dispensa de medicação destinada a combater doenças crónicas como a hipertensão arterial (HTA), hipercolesterolemia e diabetes. Na população trabalhadora destaco a maior procura por medicamentos de uso familiar e de problemas relacionados com o sistema nervoso como depressão e ansiedade.

Nos dias de serviço permanente, principalmente aos feriados e domingo, sendo a FC a única aberta no concelho, o tipo de utente variava bastante. Faziam parte deste grupo de utentes ocasionais, pessoas acabadas de sair de serviços de emergência ou de consultas de especialidade e pessoas com urgência de resolver problemas de saúde menores. Estes clientes, apesar de não serem habituais, são importantíssimos para a

farmácia, uma vez que um atendimento personalizado e diferenciado pode levar à fidelização do mesmo.

Com 71 anos de serviço, a FC assume-se como um espaço moderno e atualizado, onde os sanjoanenses podem usufruir de um serviço de excelência, que se distingue não só pelo rigor e competência técnica dos seus profissionais, mas também pela sua simpatia e dedicação ao doente.

2.2. Horário de Funcionamento

A FC encontra-se aberta de segunda-feira a sábado entre as 8:30h e as 19:30h, de forma permanente, cumprindo com as 44h mínimas de funcionamento semanal, exigidas pela Portaria nº277/2012, de 12 de setembro ⁽⁷⁾. Apesar da farmácia encerrar aos domingos e feriados, os tempos de serviço são exceção à regra. Nos turnos de serviço permanente, a farmácia mantém-se aberta, de forma ininterrupta, desde a hora de abertura até ao encerramento do dia seguinte ⁽⁸⁾. É um acordo entre as farmácias da cidade que estabelece a rotação semanal do horário de serviço.

No decorrer do estágio, o meu horário flutuou bastante, garantindo a experiência e compreensão da dinâmica da farmácia, em todas as horas de funcionamento diário semanal e tempos de serviço, inclusive.

2.3. Espaço Físico da Farmácia

Para o realizar das atividades quotidianas do farmacêutico comunitário, as farmácias devem apresentar uma estrutura adequada, que esteja de acordo com a legislação em vigor. De modo a facilitar a compreensão e descrição das instalações da FC, será feita uma distinção entre espaço exterior e espaço interior.

2.3.1. Espaço Exterior

A imagem exterior de uma farmácia, de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) ⁽⁹⁾ e o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto ⁽¹⁰⁾, deverá estar identificada por um letreiro com a designação “FARMÁCIA” e/ou o símbolo da cruz verde, que deverão ser iluminados durante a noite quando a farmácia estiver de serviço.

Os mesmos documentos referem ainda que o nome do Diretor Técnico e da farmácia, o seu horário de funcionamento e as escalas de turno das farmácias do

município devem encontrar-se visíveis, tornando este espaço característico e profissional, facilmente identificável. A FC cumpre com todas estas exigências.

As instalações da FC são bastante modernas e apelativas. A farmácia está inserida num edifício com três andares (um andar superior, rés do chão e andar inferior) e é constituída por duas fachadas: uma fachada lateral e uma fachada principal.

Começando pela fachada lateral, esta é composta por uma porta de entrada, usada exclusivamente pelo pessoal da farmácia, durante a hora de abertura e encerramento da farmácia. É também por esta entrada que é feita a descarga das encomendas diárias por parte dos funcionários dos diferentes distribuidores grossistas. Esta fachada apresenta ainda uma montra composta por um painel digital com publicidade rotativa, rodeada por publicidade de vinil removível. Estas montras são elementos essenciais, cuja exposição, varia ao longo do ano conforme as flutuações do mercado, promoções feitas pela própria farmácia e acordos com fornecedores. O distribuidor automático de produtos *PharmaShop24*, completa, juntamente com um sistema iluminado com a inscrição “farmácia central”, a fachada lateral da FC. Esta máquina de vendas, funciona como um negócio real, aberto 24 horas por dia e não requer nenhum operador. O produto é exposto de forma visível e permite a compra de produtos em qualquer horário e garante privacidade ao cliente, sem que este se sujeite a filas de espera. Os produtos introduzidos na máquina, apresentam boas margens comerciais para as farmácias e incluem principalmente dispositivos médicos de contracção/prevenção de doenças sexuais transmissíveis, como preservativos e ainda lubrificantes e brinquedos sexuais.

De referir que inserida nesta fachada está ainda um terminal de multibanco desassociado da farmácia.

É na fachada principal que estão localizados todos os elementos obrigatórios referidos anteriormente como a cruz verde, indicadora da temperatura, nome da farmácia, horário de funcionamento e horas exatas. Esta fachada é ainda constituída por uma montra de vinil removível de grandes dimensões. Para garantir a acessibilidade de todo o tipo de utentes como cidadãos portadores de deficiência ⁽¹⁰⁾ e idosos, a farmácia dispõe de uma rampa em frente à porta de entrada. Devido à corrente pandemia, na entrada da farmácia estão descritas as normas em vigor, como a obrigatoriedade do uso de máscara, limite de utentes na farmácia, desinfeção das mãos e o distanciamento de segurança. Apresenta também um posto de atendimento utilizado durante as noites de serviço.

Fazem ainda parte dos elementos exteriores da FC, dois lugares de estacionamento exclusivos para utentes da farmácia. A ocupação destes lugares por pessoas desassociadas dos serviços prestados na FC, tornava o acesso dificultado para os utentes que recorriam ao próprio veículo para se dirigirem à farmácia, sendo necessária por vezes a intervenção da Polícia de Segurança Pública para a regularização da situação.

2.3.2. Espaço Interior

De acordo com o BPF⁽⁹⁾, o Decreto-Lei 307/2007⁽¹⁰⁾ e a Deliberação 1502/2014 de 3 de julho⁽¹¹⁾, o interior da farmácia deve não só permitir a segurança, conservação e a preparação de medicamentos, mas também a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e respetivo pessoal. A farmácia deve dispor das seguintes divisões obrigatórias: sala de atendimento ao público (mínimo de 50m²), armazém (pelo menos 25m²), laboratório (mínimo de 8m²), instalações sanitárias (pelo menos 5m²) e gabinete de atendimento personalizado para a prestação de serviços (mínimo de 7m²).

Para simplificar a caracterização da disposição interior da farmácia será feita uma divisão em duas partes: o *back office*, que retrata a parte de acesso exclusivo ao pessoal da farmácia e o *front office*, local a que o utente tem acesso.

➤ *Back Office*

Durante as primeiras semanas do estágio curricular, alguns elementos do espaço usado exclusivamente pelo pessoal da farmácia transitaram do andar superior para o andar inferior da farmácia. Este andar superior, cujo acesso era feito por elevador, apresentava uma cozinha, uma sala de reuniões, uma casa de banho e um escritório independente da farmácia. Durante o estágio tive a oportunidade de visitar este escritório, que apresentava como elementos decorativos bibliografia, manipulados e equipamentos usados pela farmácia nos seus primeiros anos de existência, quase como se de um pequeno museu se tratasse. Pude deste modo entender melhor a história da farmácia e o processo evolutivo a que ela esteve sujeita.

Como no final deste breve período de transição, o andar superior deixou de ser utilizado, será abordada apenas a disposição final do *back office* da farmácia depois da sua completa transformação e recolocação.

O *back office* está distribuído pelos dois pisos da farmácia. Este pode ser dividido em 4 zonas no primeiro piso e em 3 zonas no piso inferior.

Começando pelo primeiro piso, nas traseiras do *front office*, encontramos a zona onde é feito todo o processo de receção e gestão de encomendas. Esta zona apresenta uma bancada em “V” equipada com um computador que apresenta o *4DigitalCare*[®], o sistema informático da farmácia, um telefone fixo interligado aos telefones da farmácia e várias impressoras de papel A4, etiquetas e rótulos. Por cima da mesa temos um armário onde é feito armazenamento da bibliografia mais importante para consulta, de faturas de fornecedores, notas de encomendas, listas de controlo de psicotrópicos e benzodiazepinas e outros documentos de informação científica. É também nesta zona que podemos encontrar o acesso ao interior do robô, onde é feito o armazenamento da maior percentagem de medicamentos e produtos de saúde, o local onde são realizadas as preparações extemporâneas, uma câmara frigorífica e um dispensador de água. Alguns produtos sujeitos a receita médica, cujas dimensões não permitem o seu armazenamento no *robot*, produtos cosméticos de marcas menos trabalhadas pela farmácia e alguns dispositivos médicos de classe I, IIa e IIb estão armazenados num armário deslizante aqui localizado. Os objetivos mensais, os laboratórios preferenciais, genéricos mais lucrativos e outras informações relativas a alguns produtos e procedimentos estão afixadas numa parede adjacente a esta primeira zona. Os produtos reservados, pagos ou não pagos, e os produtos com menos de 6 meses de validade estão aqui armazenados em prateleiras respetivas e visíveis para os colaboradores da farmácia. É a partir desta zona que podemos aceder ao restante *back office* do piso superior.

A segunda zona, de dimensões mais reduzidas, é constituída pelas instalações sanitárias da farmácia, uma destinada ao sexo masculino e outra ao sexo feminino, os cacifos dos seus colaboradores, uma sala de arrumos utilizada pela funcionária da limpeza e uma bancada retangular. É nesta bancada que são feitos os embrulhos requisitados pelos clientes. Sobre a bancada podemos encontrar alguns consumíveis da farmácia, como folhas de papel A4, rolos para as impressoras, tinteiros e material de escrita. Também as amostras destinadas aos clientes estão aqui localizadas. Sob a bancada estão arrumados os sacos de papel e de plástico personalizados com o símbolo e nome da farmácia, e os sacos oferecidos por diversas marcas de produtos cosméticos.

Na transição da segunda para a terceira zona, encontramos o detetor de incêndios e alguns documentos afixados, nomeadamente, o registo de pessoal, o mapa de horário de trabalho, o plano de férias da equipa e legislação variada.

Já na terceira zona, podemos situar o gabinete do Diretor Técnico e do Técnico de Design Multimédia e Marketing. Este é o espaço onde o Diretor Técnico realiza todas as

suas funções de gestão de farmácia e são feitas as reuniões com os delegados das diferentes marcas. Todas atividades relacionadas com processo de vendas e marketing efetuadas pelo site da farmácia são realizadas neste espaço.

É também aqui que é feito o armazenamento de alguns medicamentos e outros produtos de saúde. De um lado temos um grande armário onde se localizam os produtos a ser devolvidos, organizados por laboratórios, e os medicamentos de venda livre excedentários. Paralelamente está um armário mais pequeno onde se encontram medicamentos genéricos sujeitos a receita médica, produtos trabalhados em conjunto com a nutricionista e alguns suplementos alimentares. Todo este armazenamento é efetuado segundo ordem alfabética e tendo em consideração a metodologia *First Expired First Out*. Este procedimento pressupõe que os produtos devem ser armazenados em função da sua validade, ou seja, à frente devem ficar os produtos cujo prazo de validade termina mais rápido.

A farmácia apresenta ainda um quarto espaço, destinado à reciclagem de todo o excedente de papel e cartão, descarga de encomendas diárias e de recolha de resíduos do programa VALORMED®. É aqui que encontramos o painel de controlo de luzes e alarmes da farmácia e umas escadas com acesso ao piso inferior.

Todo o piso inferior é de uso exclusivo de pessoal da farmácia, salvo algumas exceções. Podemos aceder a este piso por elevador ou pelas escadas localizadas na zona acima mencionada.

Da primeira zona do piso inferior, fazem parte o gabinete do gerente/administrador, o gabinete do responsável por todo processo contabilístico, fecho de caixa, receituário e faturação, um gabinete de usos variados, uma cozinha e uma casa de banho partilhada. O último gabinete mencionado, equipado com um computador, sistema informático utilizado pela farmácia e com um dispensador de medicação, pode ser utilizado para preparação individualizada da medicação (PIM), ações de formação por parte de delegados e administração de injetáveis quando o gabinete de atendimento de personalizado, abordado posteriormente, se encontre ocupado. A cozinha está devidamente equipada, oferecendo desta forma aos colaboradores um local de conforto e convívio nos seus períodos de descanso ou intervalo.

Ainda no piso inferior, mas localizado noutra zona, damos de caras com o maior armazém da farmácia. Apresenta três estantes de grandes dimensões, um armário com

prateleiras e um pequeno anexo. Nas estantes são armazenados produtos cosméticos das marcas mais trabalhadas pela farmácia e produtos pertencentes às categorias de puericultura e higiene oral. Os dispositivos médicos de maiores dimensões também estão aqui localizados. O armário contém produtos de nutrição entérica oral e o anexo é composto pelo material usado para o envio de encomendas feitas pelo site. Todo este espaço é alvo de uma verificação e reorganização periódica por parte dos colaboradores.

Por último, mas não menos importante, a farmácia apresenta ainda um laboratório, onde é feita a preparação dos medicamentos manipulados. Apresenta uma bancada longa com um lavatório, balança, banho de água e pedra para preparação de cremes e pomadas onde se executam os diferentes manipulados e é feita a lavagem do material utilizado. As matérias-primas, bibliografia necessária à produção de medicamentos e todo o equipamento exigido por lei ⁽¹²⁾ estão armazenadas em armários localizados sob a bancada.

➤ *Front Office*

Desde o momento em que se entra na farmácia, todo o espaço que vai até à zona dos balcões de atendimento é de acesso livre ao público. Fazem parte deste espaço a área de atendimento ao público e o gabinete de atendimento personalizado para prestação de serviços.

A área de atendimento ao público é um espaço amplo, iluminado, ventilado e acolhedor que representa uma das mais importantes divisões da farmácia. Este é o principal ponto de contacto entre o farmacêutico e o utente e garante as devidas condições de privacidade de modo e uma comunicação tranquila entre ambos.

Este espaço apresenta quatro balcões adjacentes, divididos em quatro postos de atendimento. Todos eles estão protegidos por um acrílico de forma a minimizar o risco de contágio e aumentar a segurança dos utentes e colaboradores da farmácia. Podemos encontrar em todos os postos de atendimento um computador, equipado com o *software 4DigitalCare*[®], uma impressora de etiquetas e talões, um leitor de código de barras, leitor de cartões de cidadão, um terminal multibanco e um desinfetante. Dentro destes balcões estão localizados alguns consumíveis da farmácia, como sacos de papel personalizados de três diferentes tamanhos, rolos para as impressoras, rolos para os terminais de multibanco, tinteiros e algum material de escritório. Sobre os balcões podemos ainda encontrar expositores de pequenas dimensões ou folhetos relevantes para o utente, sejam de produtos comercializados ou de campanhas de sensibilização. A

limpeza, desinfecção e organização dos postos de trabalho são aspetos diferenciais que exercem influência na preferência do cliente. Deste modo, fui desde cedo alertado para a manutenção destes hábitos.

Atrás do balcão encontram-se distribuídos e organizados em lineares medicamentos de uso familiar, suplementos alimentares e alguns dispositivos médicos. Os lineares estão identificados pelo seu uso terapêutico e toda a sua disposição e arranjo é metodicamente ponderada e executada de acordo com princípios propostos pelo Diretor Técnico.

Sob estes lineares encontramos gavetas de arrumação, encontramos alguns excedentários destinados à reposição dos lineares, produtos fitoterapêuticos e de uso veterinário. Numa destas gavetas são armazenados documentos importantes como notas de crédito, fichas de novos clientes, recibos de pagamentos por multibanco, cartões de fidelidade e comprovativos de dispensa de psicotrópicos que no final de cada dia de trabalho são recolhidos, analisados e arquivados. Encontramos ainda um telefone fixo e uma máquina *SafePay*[®], um sistema de gestão de dinheiro, que permite a automatização dos processos de pagamento e troco, evitando erros de contagem e diminuindo o risco de roubos ⁽¹³⁾. Também permite uma redução do tempo das tarefas administrativas, uma vez que efetua a contabilidade do dia, o fecho dos balcões de pagamento e a gestão de caixa de pagamento, sem a ocorrência de discrepâncias.

Fora do balcão, ao alcance do doente, encontramos uma zona de espera, com um sistema de gestão de senhas, onde os utentes podem aguardar pela sua vez. A partir do momento em que acedem a farmácia eles devem desinfetar as mãos, retirar a senha e aguardar pela chamada por parte do farmacêutico. As senhas retiradas dizem respeito a atendimento geral, atendimento prioritário e reservas pagas. De forma que as pessoas possam aguardar pela sua vez de forma mais cómoda, a farmácia dispõe de dois bancos nesta zona de espera.

Esta sala apresenta diversos setores organizados por categorias, nomeadamente puericultura, cosmética, higiene oral, acessórios, novidades e oportunidades. Pertencem ainda a esta área, expositores de pé, um posto de serviço de aconselhamento e make-up, temporariamente suspenso devido à situação pandémica, e um aparelho de medição de índice de massa corporal e pressão arterial.

Nesta área de acesso ao público, está afixada uma placa com a identificação do Diretor Técnico, os serviços que a farmácia presta, bem como os respetivos preços, um

sinal relativo à proibição de fumar dentro do estabelecimento e a informação da existência do livro de reclamações⁽⁹⁾.

Todos os setores e respetivos produtos visíveis ao público são criteriosamente selecionados e organizados, de forma a auxiliar o atendimento e desenvolver estratégias de marketing e merchandising delineadas pelo Diretor Técnico.

O gabinete de atendimento personalizado é o local onde são prestados os serviços farmacêuticos, nomeadamente, medição da pressão arterial, determinação dos parâmetros bioquímicos (glicemia e colesterol), administração de injetáveis e consultas de nutrição fornecidas pela profissional de saúde especialista no ramo e administração de primeiros socorros. Funciona ainda como o posto de trabalho dos vendedores das diferentes marcas aquando do seu dia de aconselhamento. Encontramos no seu interior uma mesa com duas cadeiras, uma pequena marquesa, um lavatório, um *kit* de primeiros socorros, um local de depósito de resíduos hospitalares de risco biológico e de materiais cortantes e perfurantes. Todo o material e equipamento necessário para a prestação dos serviços estão localizados neste espaço assim como algumas normas, valores de referência e campanhas de sensibilização diversas.

2.4. Recursos Humanos

Independentemente das instalações, equipamentos ou serviços prestados pelas farmácias, são os recursos humanos os elementos diferenciadores das mesmas, até porque o valor das empresas está nas pessoas que nela trabalham. São essencialmente as habilidades interpessoais, a formação, a responsabilidade, competência e organização da equipa da FC que tornam o seu serviço tão personalizado.

A equipa da FC é constituída por 10 elementos efetivos. A direção técnica está a cargo do farmacêutico e também orientador de estágio Dr. Tiago Santos. O Dr. Bruno Rocha, coproprietário da farmácia, é o elemento responsável pelos processos de gestão administrativa da farmácia. Os farmacêuticos Dr. Cristiano Silva, Dra. Sónia Pinho e Dra. Cláudia Campos, os auxiliares de farmácia Rui Antunes, Isaías Pereira e Márcia Válega, a contabilista e ajudante de farmácia de terceiro ano Ana Resende e o Técnico de Design Multimédia e Marketing João Rocha completam a equipa. Todos eles apresentam um cartão identificativo com o nome e título profissional⁽⁹⁾. A farmácia cumpre desta forma os requisitos legais que dizem respeito ao quadro farmacêutico⁽¹⁰⁾.

As funções e responsabilidades de cada um dos colaboradores da farmácia estão claramente definidas e categorizadas. Fazem parte delas por exemplo, o

aconselhamento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde, a receção de encomendas e devoluções, a prestação dos serviços da farmácia, o controlo dos prazos de validade, a gestão de *stocks* e consumíveis, a preparação de manipulados, o processamento do receituário e a preparação individualizada da medicação. Na impossibilidade da realização de alguma tarefa é encontrado um substituto qualificado para tal.

O Diretor Técnico, apesar de poder reproduzir qualquer uma das tarefas acima mencionadas, apresenta deveres distintos dos demais. Sendo o responsável pelos atos farmacêuticos efetuados na farmácia, deve garantir e supervisionar o funcionamento correto da mesma, assegurando o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica, bem como o cumprimento destas regras deontológicas. As reuniões com delegados comerciais e o envio mensal do registo dos psicotrópicos são também da sua responsabilidade. Qualquer problema ou imprevisto que ponha em causa o correto funcionamento da farmácia é apresentado ao Dr. Tiago Santos, de modo a possam ser tomadas as melhores decisões e soluções.

Apesar de não pertencerem aos quadros da farmácia, a Dra. Beatriz Gomes e a recente doutorada Dra. Sara Neves, antigas estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, passaram também por um período de estágio, profissional e curricular respetivamente. Tendo em conta que a FC pertence a um grupo de farmácias que mantêm contatos diários entre si, foi possível conhecer também alguns dos elementos destas equipas via telefónica e presencialmente.

2.5. Sistema Informático

Os sistemas de informação utilizados no setor farmacêutico são essenciais para a gestão, otimização e simplificação dos processos realizados pelas farmácias. O sistema informático *4DigitalCare*[®], desenvolvido pela *4DigitalCare Lda*, é o utilizado na FC. Sediada em Seixezelo, ao longo do estágio, a empresa revelou-se sempre disponível a responder a falhas ou dúvidas relativas ao funcionamento do sistema, passando este por várias atualizações que o tornaram mais funcional e completo.

Dividido em 8 secções principais, nomeadamente “POS”, *stocks*, clientes, entidades, gestão e aplicação e em inúmeras subsecções, permite o realizar de todos os processos relacionados com o atendimento, gestão de *stocks*, produtos, encomendas, validades, clientes e faturação.

O acesso ao *software* é feito através de um código pessoal criado pelo Dr. Tiago Santos para cada um dos seus colaboradores. Algumas das funcionalidades do programa são de acesso restrito, tendo em conta as funções e responsabilidades de cada um dos elementos da equipa. Desta forma fica facilitado o controlo e monitorização dos procedimentos realizados na farmácia.

O processo de aprendizagem e adaptação ao sistema informático foi bastante rápido, uma vez que todo ele é bastante simples, intuitivo e de fácil interpretação. Através do feedback dos colaboradores e da minha experiência prévia com o sistema informático Sifarma2000®, é possível apontar como ponto menos positivo do *4DigitalCare*® a menor quantidade de informação relativa a interações, contraindicações e precauções de utilização dos medicamentos.

3. Informação e Documentação Científica

A complexidade e dimensão do domínio farmacêutico, motivam o farmacêutico a utilizar diversas fontes de informação de modo a selecionar e recolher o material necessário para revisão, atualização ou esclarecimento de dúvidas. As farmácias devem desta forma, dispor de uma biblioteca básica com determinados documentos obrigatórios como a Farmacopeia Portuguesa e outros documentos designados pela autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde (INFARMED) como o Prontuário Terapêutico, o Formulário Galénico Português (FGP) e a Legislação Farmacêutica, criando uma biblioteca básica credível e atualizada. Podemos encontrar todos estes documentos na farmácia em formato *online* ou em edição papel.

A ferramenta de consulta mais utilizada foi o sistema informático abordado anteriormente, onde podemos encontrar informações relativas a cada um dos produtos comercializados, acedendo ao resumo das características do medicamento.

Para além dos documentos mencionados anteriormente, na FC podemos consultar diversos guias de tratamento, tabelas, fluxogramas e informações acerca de produtos, fornecidas ou não pelas diferentes marcas. Uma destas tabelas foi desenhada por mim, depois de proposta pelo orientador de estágio e relaciona a dose única e a dose máxima diária de xarope a ser utilizada, tendo em conta o peso e idade nas diferentes concentrações comercializadas, de uso pediátrico. Estas tabelas dizem respeito às suspensões orais de *Ben-U-Ron 40mg/ml*®, de *Ib-U-Ron 20mg/ml*® e de *Ib-U-Ron 40mg/ml*®.

Tendo em conta a elevada quantidade de informação disponível, é necessário fazer uma localização, seleção e recolha de conceitos criteriosa quando recorremos à *internet*. Em situações excecionais, recorri a separadores marcados no motor de busca dos computadores para pesquisa de informação como o Infomed®, na pesquisa avançada de medicamentos autorizados, substâncias ativas e diferentes apresentações, o MedVet®, uma base de dados de medicamentos veterinários, o e-lactancia®, no esclarecimento relativo à compatibilidade de medicamentos e outros produtos de saúde durante a amamentação e a calculadora de doses da serFarma®, para apoio no cálculo e confirmação de posologias de medicamentos para administração na forma líquida.

4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

De modo a atender às necessidades dos utentes, a FC apresenta uma grande diversidade de medicamentos e outros produtos de saúde. Nela é feita a dispensa de várias classes medicamentosas com diferentes formas e apresentações, nomeadamente, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), genéricos ou de marca, para uso humano ou veterinário, psicotrópicos/estupefacientes, preparações officinais e magistrais, homeopáticos e fitoterapêuticos. Para além de medicamentos podemos encontrar vários produtos de saúde como os cosméticos e dermofarmacêuticos, dietéticos, suplementos alimentares e ainda dispositivos médicos.

Apesar da perceção acerca da variedade de produtos comercializados nas farmácias, o desconhecimento prévio acerca de muitos destes produtos constituiu uma dificuldade no início de estágio. A citação de marcas comerciais por parte dos utentes e a inexperiência com os mesmos, gerou muitas vezes incerteza relativa ao produto pedido, levando à necessidade da sua associação com a sua denominação comum internacional (DCI) para um entendimento da situação.

Desta forma, a procura de informação e atualização acerca dos mesmos, através da revisão de conhecimentos abordados na faculdade e da participação em *webinars*/ formações gratuitas, fora do horário de estágio, foi uma constante de forma a poder prestar o melhor serviço de atendimento ao utente.

A FC incentiva também todos os seus colaboradores a integrar ações de formação, em formato *online* ou presencial, relativas a produtos das diferentes marcas. Usualmente os delegados representativos de laboratórios deslocam-se à farmácia para transmissão de conhecimentos e prestação de esclarecimentos. No final de cada uma

destas ações de formação, o formador e os elementos presentes assinam um documento comprovativo da sua realização, para posterior arquivação.

Durante o estágio assisti a diversas formações, em formato presencial ou *online*, relativas a produtos de saúde de diferentes marcas/laboratórios, como por exemplo, Filorga®, Medela®, Aquilea® e Curaprox®.

4.1. Medicamentos

De forma a compreender o regime jurídico dos medicamentos, fazer a sua distinção dos outros produtos de saúde e saber definir conceitos importantes relativos aos mesmos, temos na legislação portuguesa, mais concretamente no Decreto-Lei nº 176/2006 uma fonte de literatura importante, já que é nele que é estabelecido o “regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção”⁽¹⁴⁾.

O documento considera medicamento “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”⁽¹⁴⁾.

Medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados⁽¹⁴⁾ são definidos como medicamentos genéricos, enquanto um medicamento de referência refere-se àquele cuja substância ativa foi autorizada e comercializada pela primeira vez no mercado com base em documentação completa.

Muitas vezes referidos de forma errada, podemos distinguir um preparado oficial de uma fórmula magistral através do modo de obtenção. Apesar de ambos poderem ser preparados numa farmácia de oficina, o primeiro segue as indicações de uma farmacopeia ou formulário oficial, destinado a ser dispensado diretamente na farmácia e o segundo segue as indicações presentes numa receita médica destinada a um doente específico.

Os psicotrópicos e estupefacientes atuam sobre o sistema nervoso central, com a capacidade de afetar os processos mentais, podendo atuar como depressores ou estimulantes. A habituação e dependência que podem provocar, faz com que estes produtos se associem muitas vezes a atos ilícitos, sendo alvo de muita atenção por parte das autoridades competentes, contudo, sempre que são utilizados com intuito medicinal e terapêutico, estas substâncias mostram-se muito úteis para o tratamento de diversas doenças⁽¹⁵⁾.

O entendimento dos diferentes medicamentos comercializados, as suas restrições de utilização e o conhecimento acerca da sua localização ou existência na FC fez com que todo o serviço de atendimento ao utente fosse mais rápido e assertivo aquando do seu aparecimento ou referência ao balcão.

4.2. Outros Produtos de Saúde

Na secção “9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde” do presente relatório serão definidos, discutidos e abordados os restantes produtos de saúde disponíveis para venda ao público na FC.

4.3. Classificação dos Medicamentos

Os sistemas de classificação mais usados em farmácia comunitária incluem a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) e a classificação farmacoterapêutica.

Na classificação ATC, adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), as substâncias ativas são organizadas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema no qual atuam e nas suas atividades químicas, farmacológicas e terapêuticas. São classificadas em grupos de cinco níveis diferentes. O primeiro nível tem catorze grupos principais e só o quinto nível apresenta a substância ativa⁽¹⁶⁾.

A classificação farmacoterapêutica, utilizada em instrumentos de apoio à prescrição como o Prontuário Terapêutico e Formulário Hospitalar Nacional de Medicamento, nos processos de autorização no mercado de medicamentos, no sistema *EuroPHARM* (base de dados de medicamentos na União Europeia) e nos instrumentos normativos em matéria de comparticipação do estado no preço dos medicamentos, classifica os medicamentos de acordo com uma sistematização agrupada em função da identidade, entre eles, e das indicações terapêuticas para que são autorizados e aprovados, permitindo aos profissionais de saúde uma melhor e mais rápida identificação desses produtos. Desta forma ela aproxima-se da classificação ATC da

OMS, permitindo uma normalização e uniformização da classificação farmacoterapêutica.

5. Aprovisionamento e Armazenamento

5.1. Gestão de Encomendas

Um aprovisionamento e armazenamento organizados, bem como todos os processos inerentes aos mesmos são fulcrais para o bom funcionamento do *back office* e gestão eficiente das farmácias.

Na FC, todas as atividades exercidas em *back office* desde a criação, preparação e receção de encomendas, etiquetagem, colocação de alarmes, arrumação e ordenação de produtos em armazém, controlo de prazos de validade e realização de devoluções, entre outros, são feitas segundo procedimentos claros e conhecidos pela equipa, de forma a suprimir as necessidades dos utentes e garantir um equilíbrio financeiro.

O consolidar destes princípios de gestão e é feito através da experiência e do conhecimento do perfil do utente, rotação diária e sazonalidade de produtos, influência de campanhas publicitárias e hábitos de prescrição médica.

Nas primeiras semanas de estágio, os meus deveres e responsabilidades, incidiram na consolidação de todas estas metodologias, de modo a garantir uma maior lucidez sobre os processos e sobre os diferentes medicamentos e produtos de saúde.

5.2. Tipos de Encomendas

Na FC, a aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde é realizada através de vários tipos de encomendas. Elas incluem encomendas diárias, encomendas instantâneas, encomendas via telefone, encomendas “Via Verde do medicamento” e encomendas realizadas diretamente aos laboratórios.

Encomendas diárias – mobilizando um maior volume de produtos na FC, este tipo de encomendas, é realizado normalmente pelo Diretor Técnico ou por um dos elementos da farmácia com a sua supervisão duas vezes por dia, uma ao fim da manhã e outra ao fim da tarde. O sistema informático gera uma proposta de encomenda tendo em conta os *stocks* mínimos e máximos pré-definidos de cada produto (ponto de encomenda), para serem posteriormente pedidos aos distribuidores grossistas, facilitando deste modo a gestão de *stocks* aquando da sua entrada ou saída da farmácia. O histórico de vendas de cada produto no último ano é também fornecido pelo sistema

informático de modo a auxiliar todo este processo. Na eventualidade dos produtos não serem recebidos, eles são automaticamente gerados para a próxima encomenda diária a realizar. Esta proposta de encomenda pode ser personalizada de forma a alterar as quantidades dos produtos a pedir e o respetivo fornecedor ou inserir/retirar produtos já gerados pelo sistema. Depois de analisada e confirmada, a encomenda é enviada para o fornecedor e entregue posteriormente na farmácia em horário estabelecido.

Encomendas instantâneas – realizadas através do sistema informático, maioritariamente ao balcão, este tipo de encomenda é feita quando determinado medicamento ou produto de saúde não se encontra disponível na farmácia no momento do atendimento, permitindo assim suprimir falhas de *stock* e garantir o acesso do medicamento ao utente. O farmacêutico enquanto processa a encomenda informa o utente acerca da eventual hora, dia de chegada e respetivo preço do produto a encomendar. Se o doente concordar com as condições mencionadas é efetuada a encomenda e reserva do produto. Se este produto não se tratar de um MSRM, é necessária a aplicação da margem de comercialização definida pela farmácia. O doente deve, idealmente, ter ficha de cliente na farmácia para que se possa efetuar este tipo de encomenda.

Encomenda por telefone – baseada nos mesmos princípios das encomendas instantâneas, estas encomendas são efetuadas quando determinado produto não está presente na farmácia e há urgência na sua aquisição. A grande diferença é que o telefone é usado em detrimento do sistema informático para conhecimento das condições de aquisição do produto em causa. Permite uma comunicação direta e em tempo real com fornecedores, laboratórios ou entidades, fazendo com que haja uma maior rapidez de processos. Na FC, este tipo de encomenda é, normalmente, realizado com farmácias parceiras e o envio da encomenda é feito diretamente para a farmácia por colaboradores, sem necessidade de alteração de preço ou margem de lucro.

“Via verde do medicamento” – este mecanismo excecional de aquisição de medicamentos, resulta de uma parceria entre o INFARMED, associações de farmácias, distribuidores por grosso de medicamentos e titulares de AIM (autorização de introdução no mercado). Desta forma elaborou-se uma lista de produtos de diferentes classes farmacológicas considerados fundamentais para garantir a condição de saúde do utente, que tem o objetivo de combater a escassez dos mesmos. Os distribuidores devem assim garantir a sua distribuição racionada quando estes medicamentos são requisitados pelas farmácias. A encomenda é realizada ao balcão no momento da

dispensa de um destes produtos listados, mediante a apresentação de receita e rutura de *stock* na farmácia, estando a quantidade de pedidos por medicamento limitada.

Encomenda realizada diretamente ao laboratório – menos frequentes, estas encomendas são feitas pelo Diretor Técnico e representam uma oportunidade do ponto de vista financeiro para a farmácia. Através de reuniões com os diferentes delegados de indústrias farmacêuticas, são apresentados e negociados determinados termos e condições de forma a efetuar encomendas de grandes quantidades de produtos e beneficiar de diferentes descontos e bonificações na sua aquisição. Os produtos encomendados são usualmente de grande rotatividade e efetuados de forma mensal, salve exceção. Estas encomendas podem chegar à farmácia através dos distribuidores grossistas normais ou pelos canais da própria indústria. Pertencendo a FC a um grupo de farmácia, estas encomendas são realizadas tendo também em conta as necessidades das outras farmácias parceiras, principalmente no caso de laboratórios de produtos dermocosméticos e alguns MNSRM.

Com o elevado número de produtos disponíveis na farmácia, rotatividade de clientes e flutuações de mercado é impossível prever com exatidão o *stock* ideal para cada produto. Desta forma, é bastante comum a realização de encomendas instantâneas e por telefone, devido à sua urgência de dispensa. Este exercício deu-me uma perspetiva relativamente à demanda de produtos específicos, levando a alterações de *stock* mínimo, depois de sugeridas ao Diretor Técnico.

5.3. Critérios de seleção de Fornecedores

A seleção de fornecedores para os diferentes tipos de encomendas abordados anteriormente é de extrema importância e segue um conjunto de critérios e premissas de modo a gerar um equilíbrio entre os benefícios gerados, nomeadamente, disponibilidade do produto desejado, rapidez da entrega, qualidade do serviço, preços praticados, descontos, bónus, campanhas promocionais e política de devoluções.

Tendo em conta estes critérios, os três distribuidores grossistas responsáveis pelas encomendas na FC são essencialmente a *Plural+Udifar*[®], a *Cooprofar*[®] e a *Alliance Healthcare*[®], sendo que a *Plural+Udifar*[®] é o armazenista privilegiado para a maior parte dos produtos adquiridos.

5.4. Receção de Encomendas

Depois de realizada e formalizada uma encomenda, os produtos são entregues pelo fornecedor através da fachada lateral abordada previamente ou, em casos excecionais

(caso de encomendas realizadas diretamente ao laboratório ou encomendas de pequenas dimensões), são entregues diretamente na zona de receção de encomendas.

Dependendo do tipo de produto ou distribuidor, as encomendas são acondicionadas em contentores selados ou em caixas de cartão, com as respetivas faturas. Os produtos termolábeis, necessitando de condições de conservação especiais, para além de acondicionados em contentores, são revestidos por esferovite e acompanhados por acumuladores de gelo de forma que as temperaturas baixas se mantenham por mais tempo, evitando que o produto seja comprometido. Assim sendo estes produtos são sempre os primeiros a ser armazenados no local que garante a sua estabilidade e eficácia, o frigorífico neste caso. Nestas faturas estão presentes os dados do fornecedor e da farmácia, a designação dos produtos existentes na encomenda e o respetivo código nacional do produto (CNP), unidades de cada produto faturadas e em bonificação, preço de venda ao público (PVP), preço de venda à farmácia (PVF), imposto de valor acrescentado (IVA), preço total líquido por linha, número total de unidades da encomenda e o preço total.

Já entregues, os contentores são transportados para a zona de receção de encomendas, onde é feito todo o processo de receção de encomendas através do *4DigitalCare*[®]. Ele permite fazer a receção de diferentes encomendas ao mesmo tempo, isto é, podem ser introduzidas no sistema várias encomendas em simultâneo.

Primeiramente é feito o armazenamento dos produtos termolábeis no frigorífico de forma a garantir a sua estabilidade e eficácia, sem que seja feita a sua introdução no sistema. As unidades de cada um destes produtos são registadas para que não ocorram erros de *stock* ou de receção.

Usando o sistema informático, acede-se à opção “Gestão de Receções” e insere-se o número da encomenda em questão. Usualmente iniciamos pela encomenda diária, uma vez que o armazenamento de grande parte dos seus produtos é feito pelo *robot* da farmácia, seguindo uma ordem de processos diferente.

Através do ecrã tátil do *robot*, selecionamos a opção “Entrada de Mercadorias” e introduzimos o número de encomenda “1/nº encomenda”. Introduzidos estes dados, colocamos os produtos que se destinam a armazenar no *robot* na passadeira rolante e é feito o scan do produto através do QR Code. Ele reconhece automaticamente o produto e o prazo de validade associado. Se o produto não tiver QR Code, é feita a leitura do

CNP e é introduzido manualmente o prazo de validade. Se o prazo de validade destes produtos for inferior a seis meses desde o momento da entrega estes são identificados e colocados separadamente para que seja realizada a sua devolução. Poderá haver a necessidade de fazer a medição dos produtos se o robot não aceitar a sua entrada no sistema. Os produtos que não estão presentes no número de encomenda inserido não são aceites pelo robot, mesmo que sejam lá armazenados. Enquanto o robot auxilia o processo de receção dos produtos também vai fazer o seu armazenamento. Este processo permite avançar alguns passos abordados posteriormente relativamente aos produtos colocados de forma manual no leitor ótico localizado no balcão de receção de medicamentos, tornando o processo mais rápido e eficiente.

Enquanto é feito o armazenamento de produtos pelo *robot*, dá-se entrada na farmácia dos produtos provenientes das encomendas instantâneas e dos produtos que não são armazenados no *robot*, como é o caso dos termolábeis. É feita a importação de encomendas pelo sistema e estes produtos são passados pelo leitor ótico. Os seus prazos de validade são verificados e alterados se necessário (se *stock* de determinado produto for nulo ou se apresentar validade inferior à registada no sistema informático). Também é necessário atualizar o PVF e o PVP dos medicamentos e produtos de venda livre, de acordo com as margens de comercialização estabelecidas na farmácia e averiguar as condições de preservação dos produtos e a integridade das embalagens. Se a farmácia receber algum produto novo, há a necessidade de criação de ficha do produto onde são inseridos dados como o seu nome, CNP, localização, códigos de barras e são impressas as etiquetas respetivas.

Para confirmar a receção da encomenda é necessário verificar se a quantidade total de produtos e o valor da encomenda estão de acordo com o que vem faturado e fazer-se a leitura da fatura. Estando tudo conforme, avançamos no processo de receção de encomendas e é feita a impressão de talões de reserva e envio de mensagens para os clientes associados a estas reservas. Para finalizar damos a receção como terminada e as faturas são arquivadas para avaliação contabilística.

Se todo este processo estiver uniforme e não houver necessidade de reclamação aos fornecedores, por erros nas encomendas relativos a produtos em falta ou excesso, danificados ou mal faturados, é feito o armazenamento dos restantes produtos no local respetivo e colocação de alarmes se o produto for para exposição.

5.5. Margens de Comercialização

No que diz respeito às margens legais de comercialização na marcação de preços, o PVP praticado pelas farmácias pode ou não ser alterado tendo em conta o tipo de produto. O preço máximo dos medicamentos para venda ao público no estágio de retalho (PVP), é composto pelo PVA (preço de venda ao armazenista), margem de comercialização do retalhista, taxa sobre a comercialização dos medicamentos e IVA⁽¹⁷⁾.

Os produtos de saúde sujeitos a receita médica e comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) têm um PVP autorizado pelo INFARMED, cuja impressão se encontra impressa na cartonagem. Surgiram situações em que os utentes questionaram os valores da dispensa de alguns destes produtos. A justificação usada baseou-se no facto de que todos estes preços serem obrigatoriamente praticados pelas farmácias e flutuam de acordo com a fórmula do PVP, revisto anualmente.

No que toca ao preço dos MNSRM e outros produtos de saúde de venda livre, cabe à farmácia estabelecê-lo. Este preço é definido tendo em conta o valor do IVA (23% ou 6%), o tipo de produto, preço de venda do armazenista e a margem estabelecida pela farmácia. O PVP para cada um destes produtos é revisto e atualizado periodicamente de forma a uniformizar e haver concordância de valores.

O Despacho n.º 4699/2020 determina a percentagem de lucro na comercialização de alguns dispositivos médicos e equipamentos de proteção individual, dispensados pelas farmácias como o gel desinfetante cutâneo de base alcoólica e álcool etílico⁽¹⁸⁾ é limitada a 15%⁽¹⁹⁾. Esta medida extraordinária garante o acesso de bens essenciais à saúde pública a preços mais económicos, tendo em conta a situação epidemiológica vivida na atualidade. As máscaras cirúrgicas para uso social, de uso único e reutilizáveis foram os produtos mais dispensados na FC, neste âmbito.

5.6. Marcação dos Preços

O processo de marcação de preços na FC é feito recorrendo ao sistema informático.

Ele permite a impressão de etiquetas na fase final da receção de encomendas e de forma independente numa das suas secções. Neste caso é selecionado o produto a ser marcado, através da leitura do seu QR Code ou da introdução manual do seu CNP, introdução do número de etiquetas a imprimir e dos dados nela inseridos.

5.7. Armazenamento

5.7.1. Condições de Armazenamento

As condições de armazenamento, nomeadamente, de iluminação, temperatura, humidade e ventilação das diferentes zonas de armazenamento devem garantir e respeitar exigências específicas de modo a possibilitar a conservação e eficácia dos medicamentos armazenados.

A FC apresenta três termohigrómetros, colocados no frigorífico, no *robot* e no *back office*, de forma a fazer o controlo da temperatura e humidade, sendo que estes valores devem ser verificados e analisados mensalmente. Os medicamentos termolábeis são armazenados no frigorífico e devem ser conservados entre 2 a 8°C e os restantes produtos de saúde devem ser conservados a temperatura abaixo dos 25°C e humidade inferior a 60%⁽²⁰⁾.

Por se encontrar num ambiente fechado, a farmácia dispõe também de um sistema de ar condicionado para conforto térmico e manutenção do estado de conservação dos produtos e um desumidificador, que previne o aumento da taxa de humidade relativa e consequente corrosão das instalações e propagação de bactérias.

5.7.2. Armazenamento de Produtos

Com a receção das encomendas concluída, surge a necessidade de armazenar os produtos recolhidos. Na FC as zonas de armazenamento e separação de produtos são claras, tornando o processo de arrumação e gestão de *stocks* facilitado.

A FC está equipada com um *robot* (*RowaSmart*[®]) que constitui o sistema de armazenamento preferencial de MSRM e alguns MNSRM. Com capacidade de armazenar até 12000 embalagens de medicamentos, ele organiza aleatoriamente os produtos inseridos e procede à limpeza do seu espaço. Qualquer produto pode ser inserido nele desde que na ficha do produto seja selecionada a opção “*Robot*” e tenha as medidas exigidas. As caixas dos produtos de maiores dimensões e mais pesados devem ser seladas durante o seu armazenamento para evitar que ocorram perdas ou que o produto se danifique durante a sua dispensa. A automação da farmácia permite uma otimização do processo de armazenamento de produtos, uma vez que o espaço físico da farmácia pode ser utilizado para outros procedimentos, diminuindo o tempo despendido pelo farmacêutico nestas tarefas. Se o *robot* apresentar algum erro, ele deteta-o e informa o operador acerca da origem do mesmo.

O *4DigitalCare*[®] permite a consulta, definição e identificação de cada um dos locais de armazenamento existentes na farmácia, e é sempre consultado em caso de dúvidas.

Os locais de armazenamento da farmácia são essencialmente o *robot*, os lineares, os expositores, o armazém do piso inferior, o frigorífico, o laboratório e outros espaços do *back office*, abordados anteriormente. Todos estes locais seguem o princípio *First Expired First Out* e em alguns casos uma ordenação por ordem alfabética.

Em pouco tempo de estágio, consegui executar de forma autónoma as funções relacionadas com o aprovisionamento e armazenamento dos produtos disponíveis na farmácia.

5.8. Prazos de Validade

O controlo dos prazos de validade é uma das funções mais importantes em farmácia comunitária. Um conhecimento antecipado do farmacêutico relativamente aos produtos cuja validade esteja a expirar concede-lhe um espaço de tempo valioso de forma a proceder às medidas necessárias de rentabilização, evitando desperdícios.

É através do *software 4DigitalCare*[®], no separador “Gestão de Validades”, que é feita a pesquisa dos prazos de validade na FC. Realizados na primeira semana de cada mês, é impresso um documento indicativo dos produtos cuja validade está a expirar em um mês, três meses e seis meses. Este documento apresenta o CNP, o nome, a localização, o *stock*, prazo de validade prévio e novo prazo de validade de cada um dos produtos enumerados. Cabe ao farmacêutico verificar estes dados, corrigi-los e se necessário recolocar os produtos na secção das validades, oportunidades, devoluções ou outro local definido pelo Diretor Técnico.

Ocasionalmente é realizado um controlo mais completo, que consiste na verificação de produtos de saúde de marcas ou laboratórios específicos sujeitos a erros de *stock*.

A verificação dos prazos de validade permitiu-me não só entender a rotatividade dos produtos, mas também a sua localização e recolocação na farmácia.

5.9. Devoluções

A danificação de uma embalagem, a receção de produtos não encomendados ou fora das condições negociadas, prazos de validade curtos e retirada de determinado lote

do mercado representam alguns dos motivos que podem levar à devolução dos produtos de saúde. Assim sendo, as devoluções podem ser efetuadas no momento de receção de encomendas ou quando determinada situação o justifique.

Nestes casos o fornecedor é contactado e é criada uma guia de devolução através do separador “Gestão Devoluções”. Devem ser introduzidos dados como o motivo, o fornecedor, fatura e o CNP do respetivo produto. A nota de devolução é impressa, sendo que uma cópia é arquivada na farmácia e outras duas são entregues ao fornecedor. As devoluções podem não ser aceites pelo distribuidor ou pelo fornecedor e, nesse caso, o produto enviado regressa à farmácia acompanhado de uma guia de transporte, sendo remetido para quebras. Quando as devoluções são aceites, a nota de devolução gerada é regularizada através de um reembolso sob a forma de uma nota de crédito ou do envio de produtos de valor semelhante aos devolvidos.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

6.1. Aspetos Éticos e Deontológicos e Informação ao Utente

Durante o atendimento ao utente, o farmacêutico é responsável pelo bem-estar do doente e deve promover sempre um tratamento de qualidade, eficaz e seguro, com um elevado sentido de responsabilidade e princípios éticos bem assentes.

Para executar um atendimento de excelência na FC, é importante a criação de empatia, saber escutar de forma a ir de encontro às necessidades, reconhecer e premiar os clientes fidelizados, atender às suas reclamações, ser prestável e acima de tudo construir uma relação de confiança, indo de encontro com os aspetos deontológicos e éticos presentes na legislação ⁽¹⁾.

O atendimento de chamadas e o uso excessivo de diminutivos ou de linguagem técnica durante os meus primeiros atendimentos foram alguns dos aspetos que tive de aperfeiçoar. Assim sendo, de forma aleatória realizei diversas simulações de atendimento com elementos da farmácia para o aprimorar de toda a interação com o utente.

Desta forma, o estágio permitiu-me adquirir e desenvolver princípios e competências técnicas que levaram a uma melhor recolha e transmissão de informação, com vista à promoção do uso racional do medicamento.

6.2. Farmacovigilância

Define-se farmacovigilância como a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos ⁽⁹⁾. A farmácia é normalmente o primeiro local de deteção destas reações adversas.

Assim sendo, o farmacêutico deve sempre comunicar com o utente de forma a entender se existe alguma suspeita de reação adversa ou interação do medicamento, interpretar a situação e fazer a sua notificação para a unidade regional responsável, via telefone, email ou preenchendo uma ficha de notificação ou através do portal da reação adversa ao medicamento do INFARMED.

Nesta notificação deve estar descrita a reação adversa, a sua duração, gravidade e evolução, o medicamento suspeito e modo de utilização, medicação não suspeita e a sua relação com os sinais e sintomas presentes.

6.3. Reencaminhamento dos Medicamentos Fora de Uso e Gestão de Resíduos

6.3.1. Valormed®

O aumento da preocupação ambiental e a necessidade de tratamento de medicamentos fora de uso fez com que em 1999 fosse criada uma instituição sem fins lucrativos, VALORMED®, cuja responsabilidade assenta na gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica através de um sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos ⁽²¹⁾.

A FC participa ativamente no processo de recolha de tais resíduos. Com um contentor localizado atrás do balcão de atendimento, depois de cheio, o farmacêutico regista a sua saída para depois ser recolhido pelas empresas de distribuição e serem enviados para centros de triagem, onde poderão ser avaliados, classificados e separados.

Na FC eram recolhidos vários destes contentores por semana, fruto da sensibilização feita pelos seus colaboradores para a necessidade de adesão a este sistema de entrega de medicamentos fora de uso.

7. Dispensa de Medicamentos

Uma das principais atividades praticadas pelo farmacêutico comunitário é a dispensa de medicamentos, seja esta realizada mediante a apresentação de receita médica, indicação farmacêutica ou regime de automedicação. Constitui muito mais do que um ato de cedência de medicamentos uma vez que o farmacêutico deve garantir que o utente entende e cumpre todas as especificações transmitidas relativamente aos produtos dispensados como a posologia, modo de administração interações, contraindicações, efeitos adversos e condições de conservação. Esta informação verbal deve ser acompanhada por informação escrita para que o utente se possa lembrar dela a qualquer instância.

Tendo em conta que o incumprimento da duração do tratamento constitui um dos maiores problemas associados à toma de medicação, este aspeto também deve ser sempre abordado na interação farmacêutico-utente.

Numa fase inicial do estágio, comecei por assistir ao processo de atendimento e de dispensa de medicamentos por parte dos colaboradores da FC. Com a prática, fui ganhando cada vez mais autonomia até conseguir realizar os atendimentos por conta própria, sempre com supervisão dos colegas. Esta evolução permitiu testar os meus conhecimentos e capacidade de adaptação associados a este exercício.

7.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Para determinado medicamento ser considerado MSRM este deve constituir um risco, direta ou indiretamente, apesar da sua correta utilização sem vigilância médica ou quando utilizado em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destina, conter substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar ou ser prescrito pelo médico para administração parentérica⁽¹⁴⁾.

A sua dispensa é efetuada mediante apresentação de uma prescrição de receita médica que deve incluir obrigatoriamente, a respetivo DCI, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia⁽²²⁾.

A prescrição por DCI dá opção de escolha ao utente, mas em certos casos pode ser prescrito por nome comercial se essa substância ativa não tiver genérico, ou se forem apresentadas justificações técnicas que inibam esse direito, nomeadamente: a prescrição de medicamento com índice terapêutico estreito, utente com intolerância ou

reação adversa prévia ou se o tratamento tiver uma duração estimada superior a 28 dias⁽²²⁾.

As farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam

aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo e devem dispensar o medicamento de menor preço salvo se for outra a opção do utente⁽²²⁾. É feita a dispensa máxima de 2 embalagens, por linha de prescrição, ou de 4 embalagens, no caso das embalagens em dose unitária, por mês, com exceção de situações em que a quantidade de embalagens necessária para cumprir a posologia é superior a 2 embalagens por mês, extravio, perda ou roubo de medicamentos, dificuldade de deslocação à farmácia ou ausência prolongada do país⁽²³⁾.

7.1.1. Tipos de Prescrição médica

As receitas médicas manuais e eletrónicas (materializadas e desmaterializadas) representam os tipos de prescrição médicas disponíveis atualmente, sendo que as instituições do SNS devem garantir todas as condições necessárias para a efetivação da prescrição médica eletrónica desmaterializada.

As receitas manuais, efetuadas num documento pré-impresso e cada vez menos utilizadas, são usadas em situações de falência do sistema informático, de indisponibilidade da prescrição através de dispositivos móveis, ou nas situações de prescrição em que o utente não tenha a possibilidade de receber a prescrição desmaterializada ou de a materializar⁽²⁴⁾.

A ocorrência de erros com origem numa má interpretação da caligrafia do médico e no processo de validação deste tipo de receitas, bem como a sua demora, fez com que caíssem em desuso e que inevitavelmente deixem de existir, quando todos os profissionais de saúde se adaptarem às receitas abordadas a seguir.

As prescrições eletrónicas, resultantes da utilização de equipamentos informáticos, incluem dois tipos de receitas: materializada e desmaterializada.

Numa receita eletrónica materializada a prescrição é impressa e numa receita eletrónica desmaterializada, também designada como receita sem papel, o seu acesso e interpretação é feito através de equipamentos eletrónicos no momento da prescrição. Os *softwares* validam e registam a receita na base de dados nacional de

prescrições (BDNP), pelo que é possível realizar a verificação dos medicamentos dispensados no final do atendimento para estas receitas eletrónicas.

Estas receitas permitem a minimização de erros durante o atendimento, oferecem uma maior segurança na autenticação, facilitam o processo de emissão de receituário e estão associadas a um menor risco de fraudes.

Nas receitas eletrónicas materializadas e nas receitas manuais, podem estar prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita e 2 embalagens por medicamento, enquanto nas receitas eletrónicas desmaterializadas é permitido prescrever até 6 embalagens de medicamentos que se destinem a tratamentos de longa duração ou até 12 embalagens no caso de se tratar de doses unitárias para tratamentos de longa duração⁽²²⁾.

As receitas médicas podem classificar-se ainda em receita médica renovável, destinada ao tratamento prolongado de doenças crónicas cujos medicamentos podem ser adquiridos mais do que uma vez sem a necessidade de nova prescrição, receita médica especial, para substâncias recentes onde é necessária monitorização adicional ou para substâncias que possuam potencial de abuso tais como os estupefacientes e psicotrópicos e receitas médicas restritas, para medicamentos cuja utilização se encontra reservada apenas a meios especializados, como tratamento hospitalar ou em regime de ambulatório⁽¹⁴⁾.

7.1.2. Validação da Prescrição

Na receção de uma prescrição, antes de efetuar a dispensa, é feita a sua leitura, análise e avaliação tendo em conta o tipo de receita.

Na validação de uma receita devemos verificar elementos como o número da receita, local de prescrição, identificação do médico prescriptor, identificação do utente (nome e número), entidade financeira responsável, identificação do medicamento, posologia, duração de tratamento, participações especiais e data de prescrição²³.

As receitas materializadas devem apresentar ainda a DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e nº respetivo, código de prescrição eletrónica do medicamento (CNPEM), data de prescrição e assinatura autógrafa do prescriptor, enquanto as desmaterializadas ainda devem ter a hora da prescrição e o tipo de linhas bem identificados e datados.

As receitas manuais dispõem ainda de identificação da justificação, local de prescrição, validade da prescrição e número de embalagens, vinheta e assinatura do médico prescriptor.

A falta de vinheta do médico em receitas manuais e a validade expirada foram as situações mais comuns impeditivas de dispensa de MSRM, durante o estágio.

7.1.3. Processo de Dispensa de MSRM

Com a validação da receita médica efetuada, o farmacêutico deve comunicar com o utente de forma a perceber o problema de saúde e medicamentos prescritos pelo médico. Paralelamente, utilizando a secção “Atendimento” do sistema informático, é feito o acesso à ficha do cliente, através da leitura ótica do cartão de cliente ou introdução dos seus dados pessoais como nome ou número de telemóvel no sistema. Se o utente não tiver ficha associada à farmácia é aconselhado a criá-la de forma a ser mantido um registo/histórico de medicação.

Identificado o cliente, é realizada a leitura ótica ou registo manual do número da receita e do código de acesso e dispensa. São selecionadas as linhas que se pretendem dispensar de acordo com o pedido e necessidade do utente, surgindo a opção de escolher qual o medicamento, dentro do grupo homogéneo, tendo em conta o *stock* presente na farmácia. Se o utente optar por um medicamento que a farmácia não tenha em *stock*, ou cuja ficha de produto não exista na farmácia, é realizado o processo de reserva. Estes produtos são então pedidos ao fornecedor selecionado, através de encomendas instantâneas.

Posteriormente é feita a leitura ótica de todos os medicamentos e a seleção dos produtos encomendados, se assim se aplicar, de forma a confirmar a dispensa dos mesmos e dependendo do método de pagamento, procedemos de diferentes formas. Se o pagamento for feito por numerário ou multibanco, é selecionado o modo de opção e é feita a impressão da fatura. Se a receita não for dispensada na totalidade, faz-se o registo de número de medicamentos por dispensar diretamente na receita. O pagamento pode ainda ser efetuado numa altura posterior à aquisição dos medicamentos através da seleção da opção “Conta Corrente” no método de pagamento. Esta opção só é válida para alguns utentes frequentes da farmácia, que tenham ficha criada e onde esta opção tenha sido aprovada, sendo imposto um limite ao valor do crédito. Neste caso são impressas duas cópias do comprovativas da dispensa, sendo que uma delas é assinada pelo utente e é guardada na farmácia.

No caso das receitas manuais, o farmacêutico assina, data e carimba a receita, o impresso da receita, e adicionalmente o utente ou seu representante deve assinar o verso da receita de forma a comprovar a dispensa efetuada. Estas receitas são também guardadas pela FC, para posterior conferência de receituário.

Excecionalmente podem ser realizadas vendas suspensas, que se destinam a situações em que é feita a dispensa do medicamento urgente sem a apresentação de receita. O utente fica responsável por trazer a receita e fazer a regularização da venda. O procedimento só é aplicado a clientes com ficha criada na farmácia e histórico da medicação. A venda suspensa nunca é efetuada em psicotrópicos ou estupefacientes.

7.1.4. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

Tendo em conta os perigos inerentes ao seu uso, abordados previamente, a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes requiere o registo informático dos dados do utente, obtidos com a leitura do seu cartão de cidadão do doente, identificação da prescrição através do número da prescrição, identificação da farmácia, identificação do medicamento e data da dispensa. Esta informação é registada automaticamente pelo sistema informático.

Tratando-se de uma receita manual, o utente ou o seu representante deve assinar o verso da receita de forma legível para comprovar a dispensa.

No final são impressos os dados referentes à dispensa dos medicamentos e os dados do adquirente da receita. A cópia/reprodução (em papel ou suporte informático) das prescrições manuais ou materializadas tem de ser mantida em arquivo adequado pela farmácia durante 3 anos. As receitas manuais digitalizadas devem ser enviadas ao INFARMED até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa.

A Buprenorfina Azevedos®, comprimidos sublinguais usados como tratamento de substituição para a dependência de opiáceos, foi o psicotrópico mais dispensado ao longo do estágio.

7.1.5. Regimes de Participação

Um medicamento participado é aquele que perante a presença de receita médica, o utente apenas paga uma percentagem do PVP, sendo que o restante valor fica ao encargo de entidades de saúde. Na maioria dos casos, a entidade financeira responsável pela participação é SNS. A atual legislação prevê a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial.

No regime geral de comparticipação, o estado paga uma percentagem do preço de venda ao público dos medicamentos de acordo com os seguintes escalões: Escalão A – 90%, Escalão B – 69%, Escalão C – 37%, Escalão D – 15%, consoante a sua classificação farmacoterapêutica.

O regime especial de comparticipação é feito consoante o beneficiário, onde a comparticipação do estado no preço de medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% (95%) e é acrescida de 15% nos escalões B (84%), C (52%) e D (30%).

Doentes com determinadas patologias ou grupos especiais, com medicação prescrita por um médico especialista na respetiva área, alguns medicamentos abrangidos por protocolos específicos dos laboratórios de cada medicamento e protocolos especiais de determinados produtos e dispositivos médicos apresentam são outros exemplos de comparticipação.

Existem ainda utentes que apresentam comparticipações adicionais de MSRM por subsistemas de saúde que são selecionados através do sistema informático e requerem apresentação do cartão de beneficiário.

8. Automedicação e Dispensa de MNSRM

Os MNSRM, representam o grupo de medicamentos que podem ser comercializados sem a apresentação de uma receita médica. Têm um perfil de segurança bem conhecido e podem ser vendidos fora das farmácias, em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares, por pessoal qualificado (farmacêutico ou técnico de farmácia) ou sob a sua responsabilidade⁽²⁵⁾.

A utilização destes medicamentos de forma responsável para o alívio e tratamento de sintomas menos graves, sujeita ao aconselhamento de um profissional de saúde define o conceito de automedicação, que é prática integrante do sistema de saúde. O despacho nº 17690/2007, de 23 de julho enumera a lista de situações passíveis de automedicação, agrupada pelos diferentes sistemas: digestivo, respiratório, cutâneo, nervoso, muscular/ósseo, ocular, geral, ginecológico e vascular⁽²⁶⁾.

A dispensa destes medicamentos deve limitar-se a situações clínicas bem definidas e efetuar-se de acordo com as especificações estabelecidas para cada medicamento, sendo que o farmacêutico deve identificar, os quadros sintomáticos que exigem cuidados médico e reencaminhar o doente se necessário, os quadros sintomáticos que

requerem terapêutica medicamentosa e os quadros sintomáticos que podem ser resolvidos adotando medidas não farmacológicas.

Tendo em conta os perigos e riscos inerentes ao abuso da prática da automedicação, como um incorreto diagnóstico e consequente escolha do medicamento, surgimento de efeitos adversos, interações medicamentosas e eventual agravamento do problema, preocupantes especialmente em populações de risco, tais como, grávidas, lactentes, crianças e idosos, a dispensa de MNSRM é sempre complementada pelas indicações necessárias e suficientes para promover o seu uso racional.

Pertencentes a uma subcategoria dos MNSRM, os medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), são medicamentos que embora possam ser dispensados sem prescrição médica, a respetiva dispensa é condicionada pela intervenção farmacêutica e aplicação de protocolos de dispensa.

Estes medicamentos encontram-se listados no Anexo I do Regulamento dos MNSRM-EF, por DCI, com os respetivos protocolos de dispensa presentes no Anexo II do mesmo regulamento e incluem a *Amorolfina*[®] e o *Ácido Fusídico*[®] (27).

Durante o estágio as situações de aconselhamento mais comuns incluíram desconforto gástrico e intestinal, dores musculares e generalizadas, alergias e congestão nasal.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos

Para além dos medicamentos de uso humano, são dispensados na FC outros produtos de saúde como produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene, produtos dietéticos para alimentação especial e infantis, produtos de fitoterapia e suplementos nutricionais, medicamentos de uso veterinário e dispositivos médicos.

9.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Os produtos cosméticos são definidos como qualquer substância ou mistura de substâncias de uso externo (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos) ou postos em contacto com dentes e mucosas bucais, com ação exclusiva de limpeza, perfume, modificação de aspeto, proteção, manutenção e correção de odores (28).

Marcas como a Vichy®, Filorga®, SVR®, Caudalie®, René Furterer®, La Roche Posay® e Uriage® são as mais procuradas e trabalhadas na FC. Cada uma delas apresenta gamas e produtos específicos para cada tipo de cuidado e pessoa. Tendo em conta a grande variedade destes produtos e a sua elevada requisição na FC, os farmacêuticos e colaboradores assistem regularmente a formações feitas pelas diferentes marcas, seja para a introdução de novos produtos ou consolidação de conhecimentos. Muitos destes produtos são vendidos paralelamente pelo site da farmácia.

Produtos de higiene íntima das marcas Saforelle® e Lactacyd® e de higiene bucal das marcas Elgydium® e Eludril® são outras opções presentes na FC para este tipo de produtos de saúde.

Para um atendimento íntegro e correto, é feita não só a observação e identificação da patologia, imperfeição ou situação apresentada pelo utente e diferenciação das situações passíveis de resolução e aconselhamento do produto indicado, mas também a transmissão de informação relativa à sua correta aplicação, efeitos, duração de tratamento e outros condicionantes.

A dispensa e aconselhamento deste tipo de produtos foi uma das maiores dificuldades que senti no início de estágio, devido à exigência do utente e ao seu conhecimento prévio relativamente a muitos dos produtos.

9.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

Os produtos dietéticos para alimentação especial fazem parte de um grupo de produtos sujeitos a processamento ou formulação especial com o objetivo de satisfazer necessidades nutricionais de pacientes ⁽²⁹⁾.

O seu uso exclusivo ou complementar, destina-se a doentes com diminuição ou alteração da ingestão, digestão, absorção, metabolização ou excreção de alimentos comuns, diminuição de certos nutrientes e cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares.

A FC tem ao seu dispor marcas como a *Resource*®, *Fortimel*® e *Meritene*®, que apresentam produtos hipercalóricos e hiperproteicos em diferentes formatos que atuam nas mais diversas situações como perda de peso involuntária, desnutrição e dificuldade em engolir ou mastigar.

Durante o estágio tive a oportunidade de aconselhar e dispensar este produto em situações de idosos com falta de apetite e doentes oncológicos. Muitos destes clientes adquiriam estes produtos semanalmente e procuravam alternativas de sabores e formulações aos produtos habituais.

9.3. Produtos Dietéticos Infantis

Os produtos dietéticos infantis são alguns dos produtos mais importantes das farmácias. Seja uma mãe ou outro elemento do agregado familiar, quando se dirigem à farmácia na procura deste tipo de produtos, um atendimento esclarecedor e assertivo por parte do farmacêutico permite a criação de laços de confiança e segurança, possibilitando a fidelização de clientes.

O leite materno, de elevada riqueza nutricional, é o alimento mais adequado para as necessidades do bebé até aos 6 meses de idade, pelo menos. O decreto-Lei nº 62/2017 de forma a promover o aleitamento materno e os seus benefícios, proíbe a publicidade e promoções para as formulações destinadas aos lactentes. Estas fórmulas são indicadas apenas quando a mãe deixa de conseguir amamentar ⁽³⁰⁾.

Encontramos na farmácia formulações de leite em pó adequados para as diferentes faixas etárias das crianças e situações especiais como regurgitação, obstipação e intolerância à lactose e formulações como farinhas, introduzidas aos 4 meses que podem ser organizadas em lácteas e não lácteas e de diversos sabores.

A *Nestlé*®, a *Nutribén*® e a *Aptamil*® são as marcas mais requisitadas pelos utentes.

9.4. Produtos de fitoterapia e suplementos nutricionais

Os medicamentos fitoterapêuticos, ou medicamentos à base de plantas são definidos pelo Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 112/2019, de 16 de agosto como um medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas ⁽³¹⁾.

Este tipo de produtos não era muito procurado na FC, no entanto tive oportunidade de dispensar alguns para tratamento de perturbações de sono e ansiedade, em chá ou comprimido.

Os suplementos alimentares, regulados pelo DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária), definem-se como géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico.

Estes produtos são dos mais procurados pelos utentes da FC, principalmente para solucionar problemas de fadiga e cansaço físico e psicológico.

9.5. Medicamentos de uso Veterinário

Medicamento de uso veterinário (MUV) dizem respeito às substâncias que têm propriedades curativas ou preventivas de doenças ou sintomas, cuja utilização possa estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

Tendo em conta a sua localização em meio urbano, os utentes da FC procuravam este tipo de medicamentos para a resolução de problemas dos seus animais domésticos. Os contraceptivos orais e os desparasitantes foram os produtos mais dispensados neste contexto, acompanhados de um aconselhamento de medidas profiláticas e de higiene adequadas.

9.6. Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos, definem-se como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêutico e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada pões esses meios”⁽³²⁾.

Podem ser usados no diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, no diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou no estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico.

Dividem-se em quatro classes de risco (I, IIa, IIb e III) tendo em conta a duração do contacto com o corpo humano, invasibilidade, parte do corpo afetada pela sua utilização e riscos decorrentes da conceção técnica e fabrico.

Durante o estágio tive a oportunidade de dispensar dispositivos médicos de todas as classes das quais destaco: sacos para ostomia, meias de compressão, termómetros, medidores de tensão arterial e canetas de insulina.

10. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia Central

A Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, modificada pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, define os serviços promotores de saúde que podem ser prestados pelas farmácias⁽³³⁾.

Os serviços farmacêuticos de promoção de saúde e bem-estar dos doentes disponíveis na FC incluem, a realização de campanhas de informação, a medição da tensão, determinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos, administração de injetáveis, consultas de nutrição, distribuição de medicamentos para centros de hemodiálise e mais recentemente, a preparação individualizada da medicação.

10.1. Campanha de informação

Com um papel ativo na população sanjoanense, a FC leva a cabo um conjunto de ações e atividades promotoras de saúde e bem-estar desta população.

No mês de maio integrei a iniciativa: “Maio, Mês do Coração”, desenvolvida para alertar a população para a problemática da Insuficiência Cardíaca.

No início do mês, a Dra. Eva Pereira, coproprietária da FC, apresentou a iniciativa a toda a equipa e fez uma formação relativamente ao tema.

Durante o mês de maio, todos os doentes que apresentassem a sintomas ou fatores de risco associados a esta doença eram induzidos a fazer uma medição gratuita da tensão arterial. Depois de registados os valores, era realizado um inquérito anónimo que versava a insuficiência cardíaca e consequente aconselhamento/encaminhamento do utente.

10.2. Medição da Tensão Arterial

A medição da tensão arterial por métodos automáticos é sem dúvida um dos serviços mais prestados na FC. Esta medição era realizada, normalmente, em situações de despiste, controlo ou referenciação médica.

A pressão arterial diz respeito à força exercida pelo sangue nas paredes das artérias e pode classificar-se como sistólica ou diastólica, tendo em conta a o momento em que o coração contrai, expulsando sangue do seu interior e relaxa entre cada batimento, respetivamente. Valores de pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, em várias medições e diferentes ocasiões estabelecem o diagnóstico de HTA, a doença cardiovascular mais comum a nível mundial e principal fator de risco cardiovascular em Portugal.

Antes de fazer esta medição, o farmacêutico deve garantir que as condições de temperatura, iluminação e privacidade estão adequadas e reunir o material necessário para a sua realização. Na FC, este serviço é realizado no laboratório de atendimento personalizado, onde está presente o tensiómetro da farmácia.

No momento da medição, depois de explicado o procedimento e obtido consentimento do utente é feito um questionário de despiste de situações passíveis de alteração de resultados como o consumo de café e tabaco. O utente depois expõe o braço e aguarda 5 minutos para a realização do procedimento.

A braçadeira é colocada sobre a artéria braquial para que o bordo inferior fique 2,5 cm da prega do cotovelo e é ativado o equipamento para fazer a medição. Faz-se o mesmo no braço contralateral. A medição é repetida duas vezes no membro com maiores valores iniciais e é feita a média das medições.

Para finalizar é retirada a braçadeira e são facultadas todas as informações e orientações concordantes com os achados e esclarecimento de dúvidas.

10.3. Medição dos parâmetros bioquímicos

10.3.1. Glicémia Capilar

O teste de glicemia capilar permite a determinação dos níveis de açúcar no sangue num determinado momento. Esta monitorização é especialmente útil em pessoas que possuem diabetes, tipo 1, tipo 2 ou gestacional, hipoglicemia e pré diabetes.

A diabetes *mellitus* é uma doença de elevada complexidade, associada a diversas complicações macrovasculares (doença coronária, acidentes vasculares cerebrais e doença vascular periférica) e microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia).

Com uma prevalência cada vez maior em Portugal, a redução de fatores de risco modificáveis da etiologia da doença, o diagnóstico precoce, tratamento adequado e reabilitação dos doentes são um desafio para os profissionais de saúde que pretendem aumentar a qualidade da prestação dos cuidados diariamente.

A diabetes *mellitus* de tipo 1, ou diabetes juvenil, é uma doença hereditária autoimune, sem cura, em que a destruição de células *beta* pancreáticas resulta numa produção insuficiente de insulina. A diabetes *mellitus* de tipo 2, ou diabetes do adulto, é uma doença crónica em que a secreção de insulina é inadequada devido a um aumento de resistência à mesma, associada a quadros de obesidade, HTA e dislipidemias. A forma de diabetes diagnosticada durante a gravidez pela primeira vez diz respeito à diabetes gestacional. De forma geral, uma concentração de glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dl em diversas análises e de glicemia ocasional igual ou superior a 200mg/dl correspondem a valores de referência, no entanto a medição de glicémia capilar não faz diagnóstico de diabetes *mellitus*.

Na FC, os utentes podem aderir ao serviço de glicemia capilar para rastreio, prevenção ou controlo da doença e avaliação da terapêutica utilizada. O preço acessível, a facilidade e rapidez do processo tornam o serviço bastante requisitado e apelativo para os utentes.

No que diz respeito ao método utilizado, depois de asseguradas as condições necessárias para a sua realização e explicado o procedimento, é feito o pedido de higienização de mãos do utente.

O farmacêutico, utilizando luvas descartáveis, arma o porta lancetas, liga o aparelho e coloca a tira. É feita a desinfeção do local da picada (região lateral da extremidade de um dedo, na mão não dominante) e é feita a punção. Obtida amostra suficiente para quantificação, esta é posta no recetáculo da tira e o resultado é obtido quase de imediato. Entretanto é fornecido material de limpeza ao utente, descarte dos materiais nos recipientes apropriados e leitura do resultado.

Independentemente do valor obtido, é feita uma educação relativamente a um estilo de vida saudável, terapêutica e sintomas associados à patologia.

10.3.2. Colesterol e Triglicérideos

As dislipidemias caracterizam-se por alterações do perfil lipídico, onde está presente um aumento do colesterol total elevado, um aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), um aumento de triglicéridos, uma diminuição de lipoproteínas

de alta densidade (HDL) ou uma combinação das mesmas. Estas anormalidades podem levar a um espessamento e rigidez das artérias e predispor doenças coronárias, cerebrovasculares e artérias vascular periféricas.

A farmácia disponibiliza um serviço de medição destes valores, através do uso de equipamento especializado. Este método segue os mesmos princípios da medição da glicemia, no entanto apresenta algumas diferenças. O aparelho deve ser ligado com alguma antecedência relativamente ao procedimento, o local da picada não é desinfetado, uma vez que o álcool pode interferir com os valores e a quantidade de sangue recolhida é superior.

Se for detetado algum valor alarmante é feito o encaminhamento do utente para o médico e é mais uma vez feita a promoção de um estilo de vida saudável, que incluem a adoção de uma dieta nutricionalmente equilibrada e variada, reduzindo a ingestão de gorduras saturadas, a prática regular de exercício físico, a cessação tabágica, o controlo do peso, restrição do consumo excessivo de álcool de sal.

10.4. Medição dos parâmetros antropométricos

A utilização de medições antropométricas é uma prática corrente nos cuidados de saúde, quer como métodos auxiliares na avaliação clínica, quer em avaliações e rastreios da população.

Na FC, é possível a determinação do peso e altura para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e fazer a sua classificação. O IMC é calculado pela fórmula $\text{Peso}(\text{quilograma})/\text{Estatura}^2(\text{metro})$. De acordo com as especificações da OMS, valores compreendidos entre 18.5 e 24.99 classificam-se como normais.

Estas medições eram realizadas, principalmente, para análises simples da necessidade da pessoa de alterar o seu peso, avaliação de risco cardiovascular e interpretação/monitorização da evolução de doenças como diabetes e HTA.

O equipamento inteligente multifuncional, utilizado para estas medições situa-se na entrada da farmácia. Depois de feitas as medições, o equipamento imprime um talão com os resultados e valores de referência de IMC.

No que diz respeito ao procedimento, o farmacêutico dirige-se com o utente ao equipamento e insere a opção da medição a efetuar, o género e a idade do utente. É dada a instrução ao utente para retirar adereços e peças de roupa sem as quais se sinta confortável e para subir à plataforma. O utente deve permanecer numa posição imóvel

e vertical com os calcanhares juntos, inspirando fundo e olhando em frente. Estas instruções tornam as avaliações antropométricas mais rigorosas, reprodutíveis e fiáveis.

Com os resultados obtidos, cabe ao farmacêutico fornecer o aconselhamento necessário relativamente a alterações de estilo de vida e se necessário, fazer o encaminhamento para o médico ou nutricionista.

Durante o estágio, alguns dos clientes que requisitavam este serviço, não se mostraram disponíveis para mostrar os resultados obtidos, por motivos pessoais. Nestes casos, era feita uma sensibilização relativamente ao papel do farmacêutico na comunidade.

10.5. Administração de injetáveis

Este serviço, da responsabilidade do Dr. Tiago Santos, requer formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos e deve ser efetuado num gabinete de atendimento personalizado, com todo o material e equipamento necessário para esta prática e dos meios necessários ao tratamento urgente de uma reação anafilática, condições estas que são garantidas pela FC.

O registo dos dados correspondentes a cada uma destas administrações é realizado através do sistema informático. Estes dados incluem dados pessoais do utente, data e hora da administração, nome do medicamento e respetiva validade e lote, identificação do farmacêutico responsável pela administração e notificação de reação adversa.

A rapidez, experiência e cuidado com o utente, fazem da FC um local de preferência relativamente a centros de saúde e outras farmácias da região na prestação deste tipo de serviços.

10.6. Consultas de nutrição

O serviço de nutrição, disponível para todos os utentes a FC, tem a finalidade de auxiliar na adoção de um estilo de vida saudável e o cumprimento de objetivos a nível de peso e bem-estar físico da população.

O utente é submetido a um rastreio por parte da nutricionista, onde são definidos objetivos e é projetado um plano individual de alimentação, de acordo com a medicação, patologias e estilo de vida adotado pelo mesmo. Quinzenalmente é feito o

seu acompanhamento de modo a analisar os resultados e induzir alterações dietéticas necessárias para o cumprimento de objetivos.

O papel do farmacêutico consiste essencialmente na indicação do serviço a potenciais clientes e dispensa/aconselhamento dos produtos indicados pela especialista.

10.7. Distribuição de medicamentos para centros de hemodiálise

Um dos serviços diferenciados prestados pela FC é a distribuição de medicação a Centros de Hemodiálise, localizados em São João da Madeira e Oliveira de Azeméis, onde são prestados cuidados e serviços de Diálise a pessoas que sofrem de Insuficiência Renal Crónica.

A diálise é uma técnica que substitui, de forma parcial, algumas das funções do rim, em que o sangue é limpo e enriquecido com substâncias em falta, levando a uma maior qualidade e esperança de vida. A única alternativa a esta técnica é a transplantação renal, que pode levar anos a executar, tendo em conta o elevado número de candidatos.

Tendo em conta as limitações físicas destes doentes e a sua conseqüente dificuldade de deslocação, um dos elementos da FC faz a entrega, até duas vezes por dia, da medicação, transmite a informação necessária para o uso do medicamento e faz a regularização de contas. Cada um destes utentes tem uma ficha de cliente registada no sistema informático da farmácia.

Durante o estágio, acompanhei por diversas vezes este serviço nobre, que me permitiu compreender a realidade destes doentes e perceber a importância do farmacêutico no dia a dia dos cidadãos.

10.8. Preparação individualizada da medicação

No início do mês de julho, a FC implementou um novo serviço ao cliente: a preparação individualizada da medicação. É um serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita em dispositivos de múltiplos compartimentos, selados de forma estanque na farmácia e descartados após a sua utilização.

O farmacêutico na dispensa deve ainda transmitir a informação necessária relativa ao uso responsável do medicamento, de forma a promover a correta administração dos medicamentos e adesão terapêutica.

Este serviço, que pode ser realizado semanalmente ou mensalmente, permite a minimização de erros de administração de medicamentos e destina-se principalmente a utentes que reportam dificuldades no processo do uso do medicamento e com regimes terapêuticos complexos.

Como o serviço foi posto em prática numa fase tardia do estágio curricular, não tive a oportunidade de fazer qualquer tipo de preparação de PIMs. No entanto, durante os atendimentos, efetuei a dispensa destas preparações, identificação de utentes candidatos e sensibilização para o serviço.

11. Preparação de Medicamentos

A competição económica provocada pela evolução e desenvolvimento da indústria farmacêutica, responsáveis pela produção de medicamentos em grande escala, levou a uma notória diminuição da preparação de manipulados nas farmácias.

No entanto, algumas farmácias continuam a preparar e dispensar fórmulas magistrais ou preparados officinais, sob a responsabilidade de um farmacêutico centrados em terapêuticas individuais com determinadas associações entre diferentes substâncias proveitosas que não são comercializadas pelas indústrias farmacêuticas.

Na FC são preparados dois medicamentos manipulados, o pó antisséptico “Polvilho da Silva Ferraz®” e a Solução de Minoxidil a 5%.

Quando a farmácia não tem recursos para a preparação de um manipulado pedido, recorre a outra farmácia para a sua preparação e o mesmo é posteriormente enviado e dispensado pela FC. Se existirem dúvidas relativamente à prescrição, formulação e interpretação de uma receita médica o médico é contactado pelo farmacêutico.

11.1. Boas Práticas de Preparação de medicamentos manipulados

Para manipulação e preparação de medicamentos, são definidas pela Portaria nº 594/2004, as boas práticas a observar relativamente ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem⁽³⁴⁾.

O Diretor Técnico, responsável por todas as operações de preparação de medicamentos, seleciona o pessoal adequado e atribui as suas funções, promovendo a sua formação e o estabelecimento de normas básicas de higiene.

Antes da dita preparação dos manipulados é realizada uma análise às instalações, equipamentos, material e documentação a utilizar.

Na receção das matérias-primas, substâncias empregues na produção de um medicamento e adquiridas a fornecedores autorizados, é assegurada a sua qualidade através da verificação do boletim de análise, correspondência com a encomendas e verificação da própria embalagem. A ficha de registo das matérias-primas utilizadas, inscritas na Farmacopeia Portuguesa ou na Farmacopeia Europeia, e os boletins de análise são preenchidos e arquivados respetivamente. Também os materiais de embalagem são sujeitos a uma verificação antes de registados na farmácia. Os documentos referentes a registos são arquivados durante três anos e toda a documentação está disponível para consulta a qualquer momento.

Se estiver tudo conforme, é realizada a preparação do manipulado e preenchimento da ficha de preparação e consequentes testes de controlo de qualidade exigidos, como a verificação dos caracteres organoléticos, verificação final da massa ou volume a dispensar e satisfação da definição da forma farmacêutica.

Na dispensa é transmitida toda a informação relativa à terapêutica e correta utilização do medicamento e fornecido o folheto informativo se o medicamento estiver inscrito no FGP.

11.2. Atribuição de Prazos de Validade

Para atribuição de prazos de utilização é feita uma pesquisa bibliográfica referente à sua estabilidade. Na impossibilidade de atribuição destas datas, o prazo de utilização é atribuído tendo em conta o tipo de preparação efetuada

No caso das preparações sólidas ou preparações líquidas não aquosas, se a substância ativa tiver origem num produto industrializado, o prazo de utilização deve corresponder a 25% do tempo que resta para expirar o prazo do produto industrializado, nunca ultrapassando o período máximo de 6 meses, mas se a substância ativa consistir numa matéria-prima individualizada, o prazo de utilização corresponde ao que lhe foi atribuído, no entanto não deve ultrapassar o período máximo de 6 meses.

Os manipulados que correspondem a preparações líquidas aquosas devem ser preservados no frigorífico e o prazo de utilização não deve ultrapassar os 14 dias e nas restantes preparações, o prazo de utilização deve corresponder à duração do tratamento, nunca ultrapassando o período máximo de 30 dias.

11.3. Rotulagem

O rótulo da embalagem, deve indicar um conjunto de informações legíveis, nomeadamente: nome do doente, formulação do medicamento, composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, composição relativa a excipientes e adjuvantes, forma farmacêutica, conteúdo em massa ou volume, lote, recomendações relativas ao armazenamento e conservação, prazo de utilização, instruções especiais de utilização, precauções especiais, via de administração, posologia, identificação da farmácia e identificação do diretor-técnico.

No decorrer do estágio, reformulei a imagem dos rótulos utilizados, de acordo com estas especificações e orientações fornecidas pelos elementos da farmácia.

11.4. Cálculo de preço dos manipulados

A Portaria nº 769/2004, de 1 de julho, estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários de preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais da embalagem ⁽³⁵⁾.

O valor dos honorários tem por base um fator (F), atualizado automaticamente e anualmente, a forma farmacêutica e quantidades do produto acabado. O valor das matérias-primas é determinado pelo valor de aquisição e pela quantidade preparada e o valor dos materiais de embalagem corresponde ao preço de aquisição desses materiais multiplicado pelo fator 1.2.

Na determinação final do preço de venda ao público é aplicada uma fórmula, tendo em conta o valor de IVA em vigor: Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1.3 x IVA.

Para os manipulados estarem sujeitos a comparticipação, devem incluir-se numa das condições: inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida, existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente e necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria⁽³⁶⁾.

No Despacho nº18694/2010 estão presentes em anexo, todos os manipulados sujeitos a comparticipação, sendo que o seu valor é de 30% face ao valor total.

11.5. Preparação dos Medicamentos Manipulados

11.5.1. Pó Antisséptico “Polvilho da Silva Ferraz®”

A Portaria nº 256/84, aprovou uma lista de especialidades farmacêuticas de venda livre e sem comparticipação, onde consta o pó antisséptico “Polvilho da Silva Ferraz®”⁽³⁷⁾. Uma especialidade farmacêutica é uma preparação apresentada no mercado, em embalagem própria, destinada a ser entregue ao consumidor e com uma designação ou marca privativa.

Formulado com pó talco, amido de batata, ácido bórico e dermatol, é aplicado nos pés, de forma a interromper ou atrasar o crescimento de microrganismos vivos.

A sua preparação segue todos os passos das boas práticas da preparação de manipulados, sendo que a ficha de preparação é preenchida, como se de uma fórmula magistral se tratasse.

Infelizmente não tive a oportunidade de preparar este manipulado, mas tive a oportunidade de o dispensar e aconselhar em determinadas ocasiões.

11.5.2. Solução de Minoxidil a 5%

O preparado oficial mais dispensado pela FC é a Solução de Minoxidil a 5%. A sua preparação, embalagem, rotulagem e verificação são realizadas de acordo com o descrito no FGP- A.I.48.

O manipulado, composto por minoxidil, água purificada, propilenoglicol e etanol 96% (V/V), é normalmente preparado em lotes de 500 mL e destina-se ao tratamento de alopecia em pessoas com idade superior a 18 anos. A sua aplicação é feita uma vez por dia (2h antes de dormir) e apesar de ser bem tolerado, requiere vigilância para possíveis reações dermatológicas locais como irritação, descamação e dermatite de contacto. Os utentes antes da sua utilização eram ainda avisados para a possível queda dos cabelos em telogénese, podendo a alopecia agravar-se nas primeiras semanas de tratamento, que se relve com o seu uso prolongado.

Durante o estágio, depois da observação da técnica de preparação efetuada na FC e revisão bibliográfica, tive a oportunidade de sugerir uma alteração (uso do banho de água) no passo de mistura e dissolução do minoxidil. A introdução deste equipamento permite que se atinjam temperaturas de 50-60°C, ótimas para a otimização desta dissolução, tornando o processo menos demorado. A proposta foi aprovada e a técnica alterada, indo de acordo com a monografia do FGP.

Assim sendo, pude participar de forma ativa na preparação e dispensa deste manipulado bastante procurado pelos utentes da FC não só pela confiança na equipa responsável pela sua preparação, mas também pelo seu preço competitivo.

11.6. Preparações Extemporâneas

Alguns medicamentos, principalmente antibióticos de uso pediátrico, apresentam períodos de estabilidade curto que requerem a sua preparação no ato de dispensa.

Num primeiro momento é realizada a agitação do frasco de forma a soltar as partículas e realizada a adição de água destilada. Cada medicamento tem no folheto informativo e na embalagem secundária a quantidade de água a adicionar.

São adicionados 2/3 de água destilada e voltamos a agitar o frasco para homogeneização da suspensão. Perfaz-se o volume de suspensão até ao traço, normalmente indicado no frasco e está realizada a preparação extemporânea.

Na FC, sempre que se faz uma destas preparações, é preenchido um documento de registo interno com a data, nome do medicamento e dados do operador.

Depois de preparado, o medicamento perde alguma estabilidade. Desta forma o utente deve ser informado relativamente à sua posologia e condições de armazenamento, que normalmente é feito no frigorífico, ao abrigo de luz. Antes da toma, deve ser feita novamente a homogeneização da suspensão.

12. Programa de testagem CVP- Universidade da Beira Interior

De dia 19 de abril a 14 de maio de 2021, decorreu na Universidade da Beira Interior uma atividade de caráter voluntário, proposta aos alunos finalistas do MICF, em articulação com a Cruz Vermelha Portuguesa (CVP), com o objetivo de testar todos os membros da universidade no reinício das atividades presenciais. Durante a semana de 3 a 9 de maio voluntariei-me para esta atividade, depois de realizar a inscrição no evento.

Para este programa foram determinados 5 postos de rastreio, que iam variando diariamente, de forma a atingir toda a população universitária. Os 5 postos escolhidos foram: Faculdade de Ciências Sociais e Humanas, Pavilhão Desportivo, Fábrica do Moço, Faculdade de Engenharia e Faculdade de Ciências da Saúde.

Os interessados, selecionaram um de dois turnos diários: das 10h às 13h (Turno 1) e das 13h às 16h (Turno 2). Cada turno era coordenado por um supervisor e constituído por alunos finalistas do Mestrado Integrado em Medicina e MICF para apoio administrativo, técnico e logístico.

12.1. Fases do Processo e Descrição

Na área de registo e validação, os alunos recebiam as pessoas que pretendiam realizar o rastreio e prestavam os esclarecimentos necessários. Era feita a verificação dos dados dos voluntários e preenchimento do formulário de inscrição. De seguida eram coladas etiquetas numéricas na folha do registo, de modo a identificar o teste de cada pessoa, que era feito o seu encaminhamento para a etapa seguinte.

Na área de preparação, recolha e processamento, faz-se preparação do material do teste, colocação da etiqueta no tubo de recolha da amostra e recolha através de *swab*

nasofaríngeo para o tubo coletor. Esta fase foi a única fase em que não estive presente durante a semana, uma vez que era limitada a alunos de Medicina.

De seguida passávamos à fase do processamento, onde era realizada a preparação da cassette de leitura do teste, juntamente com a etiqueta da respetiva pessoa. Depois de estar tudo identificado eram colocadas 5 gotas da amostra contida no tubo de recolha na cassette de leitura, com registo da hora do fim da contagem de tempo (15 minutos).

Na área de leitura de resultados, depois da passagem dos 15 minutos era possível realizar a leitura do teste, que poderia ser positivo, negativo e inválido, dependendo da presença ou não de linhas de controlo e teste. Em caso de teste positivo, a pessoa era imediatamente contactada para realizar novamente o teste rápido ou encaminhada para realizar um teste PCR de modo a confirmar o resultado. No caso dos testes negativos, os participantes eram contactados ao final do dia, via email.

Para finalizar, era necessária a introdução dos dados dos formulários e dos resultados obtidos num documento Excel, de forma a registar toda a informação e facilitar o processo de interpretação de resultados.

13. Conclusão

A realização do estágio em farmácia comunitária, foi determinante e marcante em vários sentidos. Para além de desenvolver as competências teóricas adquiridas na faculdade, aprendi muito sobre a importância e papel do farmacêutico na vida dos utentes, muita das vezes subvalorizado.

Na FC pude expandir e aprofundar os fundamentos das atividades desenvolvidas nas farmácias, que vão desde a receção de produtos até à sua dispensa. A organização implementada no processo de gestão do *backoffice* e os serviços personalizados, fazem da FC um ponto de referência em São João da Madeira.

Relativamente à equipa da FC, agradeço a transmissão de todos os ensinamentos, a paciência, a sinceridade e a simpatia manifestada para comigo.

Tenho a certeza de que fui preparado da melhor forma para o ambiente farmacêutico em farmácia comunitária e para todos os desafios e oportunidades que se avizinham.

14. Referências Bibliográficas

- (1) - Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos
- (2) - <https://www.pordata.pt/Portugal/Farmácias+número-153>. Accessed August 30, 2021.
- (3) - <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. Accessed August 30, 2021.
- (4) - <https://www.fsjm.pt/pt/freguesia>. Accessed August 30, 2021.
- (5) - <https://www.cm-sjm.pt/pt/noticias/7-municipio/1516-censos-2021-populacao-de-s-joao-da-madeira-cresce>. Accessed August 30, 2021.
- (6) - <https://www.cm-sjm.pt/pt/informacoes-populacao-e-geografia>. Accessed August 30, 2021.
- (7) - Portaria n.º 277/2012, de Junho de 2012
- (8) - Decreto-Lei n.º 53/2007, de Agosto de 2007
- (9) – Boas Práticas para a farmácia comunitária, 3.º edição de 2019
- (10) - Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto
- (11) - Deliberação n.º 1502/2014, de julho de 2014
- (12) - Deliberação n.º 1500/2004, de dezembro de 2004
- (13) - <https://www.exclusivasiglesias.com/farmacia/pt/productos/sistema-de-gestao-de-dinheiro-ref-cashguard/>, Accessed October 22, 2021
- (14) - Regime Jurídico Dos Medicamentos de Uso Humano, <https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/34530575/view?q=Decreto-Lei+n.o+176%2F2006+>. Accessed October 22, 2021
- (15) – Psicotrópicos e estupefacientes, Infarmed,

https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf

(16) - WHOCC - Structure and principles.

https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/. Accessed September 29, 2021.

(17) - Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de maio de 2010

(18) - Despacho n.º 4699/2020, de 18 de abril

(19) - Despacho n.º 4699/2020, de 18 de abril

(20) - Conservação Medicamentos Calor - INFARMED, I.P.

(21) - <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. Accessed October 5, 2021.

(22) - Portaria n.º 224/2015, de julho de 2015

(23) - Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro

(24) - Portaria n.º 390/2019

(25) – INFARMED. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-de-medicamentos-nao-sujeitos-a-receita-medica-lvmnsrm>

(26) - Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto

(27) - Infarmed. Lista de DCI - MNSRM-EF

https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci

(28) - Infarmed. Cosméticos - INFARMED, I.P.

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>. Published 2016. Accessed October 22, 2021.

(29) - Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro

(30) - Decreto-Lei n.º 62/2017

(31) - Decreto-Lei n.º 112/2019, de 16 de agosto

(32) - Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho

(33) - Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro

(34) - Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho

(35) - Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho

(36) - Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro

(37) - Portaria n.º 256/84, de 21 de abril