



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?**

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

**Iolanda Simão Vieira**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora María Eugenia Gallardo Alba  
Coorientador: Doutor Mário Jorge Dinis Barroso

**Covilhã, Abril de 2015**



## Dedicatória

Para a minha mãe



## Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Eugenia Gallardo e ao Doutor Mário Barroso pela amabilidade com que aceitaram ser meus orientadores e, em especial, pela compreensão, paciência e disponibilidade que demonstraram na realização deste projeto.

A toda a equipa da Farmácia Oliveira pela sua calorosa receção, pela simpatia e companheirismo, e a pela orientação e transmissão de conhecimentos que me proporcionaram durante os meses de estágio.

Aos meus amigos e colegas, mas em especial à Susana, Ana Isabel e Mariana, que sempre me apoiaram e ajudaram nos momentos mais difíceis, mas que também estiveram presentes nos risos e gargalhadas, e sem as quais não teria sido possível chegar até aqui.

À minha família, com especial enfoque nas minhas tias Noémia e Delfina, por estarem sempre presentes e disponíveis a abdicar do seu tempo por mim.

À minha mãe, um agradecimento especial pela educação que me deu, pelo apoio transmitido e pelo esforço constante, nunca me negando nada que fosse preciso. Muito obrigada.



## Resumo

O presente relatório é constituído por dois capítulos, sendo o primeiro relativo à componente de investigação e o segundo à experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária integradas no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

A vertente de investigação incide sobre a temática “Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?”.

A canábis é usada há séculos pelos seus benefícios terapêuticos e pelos seus efeitos psicoativos. Na última década, o mesmo tem vindo a acontecer com os canabinóides sintéticos., que foram originalmente desenvolvidos para ajudar a compreender o funcionamento do sistema endocanabinóide. No entanto, o seu potencial terapêutico foi rapidamente reconhecido, abrangendo áreas como a dor, inflamação, emese, desordens do SNC, respiratórias e cardiovasculares, doenças do TGI e musculoesqueléticas, problemas oculares e cancro. Paralelamente apareceram no mercado misturas de plantas e canabinóides sintéticos sob o nome “*Spice*”, comercializadas como alternativas legais à canábis. A composição destas novas drogas de abuso está constantemente a ser alterada, tornando difícil a sua monitorização e controlo por parte de toxicologistas e legisladores, e pondo em causa o uso de canabinóides sintéticos enquanto terapias inovadoras.

A experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária deu-se através da realização de um estágio na Farmácia Oliveira, com a duração de 800 horas. As atividades aqui descritas dão a conhecer a realidade da prática profissional do farmacêutico comunitário, expondo os conhecimentos que adquiri durante a sua realização.

## Palavras-chave

Canabinóides sintéticos; Canábis; *Designer drugs*; Farmácia comunitária; Sistema endocanabinóide; *Spice*.





## Abstract

This report is comprised by two chapters, concerning the research component and the professionalizing experience in a Community Pharmacy integrated in the study plan of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences.

The research component focuses on the topic “Synthetic cannabinoids - new medicines or substances of abuse?”

Cannabis has been used for centuries because of its therapeutic benefits and its psychoactive effects. In the last decade, the same has been happening with synthetic cannabinoids, which were originally developed to understand the mechanisms involved in the endocannabinoid system. However, their therapeutic potential was soon recognized, in several areas such as pain, inflammation, emesis, central nervous system, respiratory and cardiovascular disorders, eye problems, diseases of the gastrointestinal tract, musculoskeletal disorders and cancer. At the same time, herbal blends mixed with synthetic cannabinoids appeared in the market under the brand name “Spice”, and have been marketed as legal alternatives to cannabis. The composition of these drugs is constantly being changed, making it difficult for toxicologists and legislators to monitor and control these substances, impairing the use of synthetic cannabinoids as novel therapeutic agents.

The professionalizing experience in a community pharmacy was carried out in an internship in the Oliveira Pharmacy, lasting 800 hours. The activities here described convey the reality of the professional practice of the community pharmacist, showing the knowledge gathered during this time.

## Keywords

Synthetic cannabinoids; Cannabis; Designer drugs; Community pharmacy; Endocannabinoid system; Spice.



# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimento	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrônimos	xix
Capítulo I - Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?	1
1. Introdução	1
2. Objetivo	5
3. Material e Métodos	5
4. Canabinóides sintéticos enquanto potenciais agentes terapêuticos	6
4.1. Desordens do metabolismo energético	7
4.2. Dor e Inflamação	8
4.3. Desordens do Sistema Nervoso Central	10
4.3.1. Neurotoxicidade e Lesões Neuronais	10
4.3.2. Esclerose Múltipla	11
4.3.3. Desordens de Movimento	12
4.3.3.1. Doença de Parkinson (DP)	12
4.3.3.2. Doença de Huntington (DH)	12
4.3.3.3. Síndrome de Tourette (ST)	13
4.3.4. Esclerose Lateral Amiotrófica	13
4.3.5. Doença de Alzheimer (AD)	14
4.3.6. Epilepsia	15
4.3.7. Desordens Mentais	15
4.3.7.1. Esquizofrenia	15
4.3.7.2. Ansiedade e Depressão	16
4.3.7.3. Desordem de Stress Pós-Traumático (PTSD)	17
4.3.8. Náusea e Emese	17
4.3.9. Dependência de Substâncias	18
4.4. Desordens Respiratórias e Cardiovasculares	18
4.4.1. Hipertensão	18
4.4.2. Choque Circulatório	19
4.4.3. Aterosclerose	20
4.4.4. Asma	20
4.5. Desordens Oculares	20

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

4.6. Desordens do Trato Gastrointestinal	21
4.7. Desordens Musculoesqueléticas	22
4.7.1. Artrite Reumatoide	22
4.7.2. Osteoporose	23
4.8. Cancro	23
5. Canabinóides sintéticos enquanto drogas de abuso	25
6. Conclusões e Perspetivas Futuras	31
7. Referências Bibliográficas	33
Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária	47
1. Introdução	47
2. Organização da Farmácia	47
2.1. História e localização da Farmácia Oliveira	47
2.2. Horário de Funcionamento	48
2.3. Recursos humanos, funções e responsabilidades	48
2.4. Espaço físico da farmácia e divisões funcionais	51
2.5. Recursos Informáticos	53
3. Informação e Documentação Científica	54
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	56
4.1. Regime jurídico dos medicamentos e conceitos importantes	56
4.2. Sistemas de classificação mais utilizados na Farmácia Comunitária	58
5. Aprovisionamento e armazenamento	60
5.1. Definição de critérios para a seleção de um fornecedor	60
5.2. Definição de critérios para a aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde	60
5.3. Definição de critérios e condições de armazenamento	61
5.4. Realização, transmissão, receção e conferência de encomendas	62
5.4.1. Elaboração e transmissão de uma encomenda	62
5.4.2. Receção e conferência de encomendas	63
5.5. Processamento de devoluções	65
5.6. Margens legais de comercialização na marcação de preços	66
5.7. Controlo dos prazos de validade	66
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	67
6.1. Comunicação com o utente	67
6.2. Princípios de Farmacovigilância	68
6.3. Conservação adequada de medicamentos ao domicílio	69
6.4. Reencaminhamento de medicamentos fora de uso	69
7. Dispensa de Medicamentos	70
7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	70
7.1.1. Receção e interpretação da prescrição	71
7.1.2. Cedência do medicamento ou produto de saúde	73

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

prescrito

7.2. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)	74
7.3. Dispensa de um MSRM em situação de urgência	75
7.4. Subsistemas de saúde e entidades participadoras	76
8. Automedicação	79
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	80
9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	80
9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	81
9.3. Produtos dietéticos infantis	82
9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	83
9.5. Medicamentos de uso veterinário	84
9.6. Dispositivos médicos	84
10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia	85
10.1. Medição da pressão arterial por métodos automáticos	86
10.2. Medição da glicemia capilar	87
10.3. Medição do colesterol total e triglicéridos	88
10.4. Determinação de parâmetros antropométricos	88
10.5. Realização de testes de gravidez	89
10.6. Consultas	89
11. Preparação de Medicamentos	89
12. Contabilidade e Gestão	92
12.1. Legislação Laboral	92
12.2. Processamento do receituário e faturação	92
12.3. Documentos contabilísticos	93
12.4. Princípios fiscais	93
13. Conclusão	94
14. Referências Bibliográficas	95
15. Anexos	97



## Lista de Figuras

Figura 1 - Principais componentes do Sistema Endocanabinóide	2
Figura 2 - Compostos representativos das principais classes canabinóides	3
Figura 3 - Exemplos de misturas de plantas que contêm canabinóides sintéticos	4
Figura 4 - Diagrama de fluxo representativo do processo de seleção e inclusão de publicações	6
Figura 5 - Síntese do JWH-018 a partir de um indol	27





## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Compostos canabinóides avaliados para supressão de dor e inflamação	9
Tabela 2 - Plantas mais comuns na "Spice"	26
Tabela 3 – Classificação ATC do sofosbuvir	59
Tabela 4 – Escalões de comparticipação do SNS	76
Tabela 5 – Diplomas legais que conferem comparticipação especial em farmácia comunitária	77
Tabela 6 – Categorias dos produtos dietéticos para alimentação especial	81
Tabela 7 - Classificação da pressão arterial em adultos	86
Tabela 8 – Classificação internacional de magreza e excesso de peso de acordo com o IMC	89



## Lista de Acrónimos

2-AG	2-Araquidonoilglicerol
5-HT	5-Hidroxitriptamina / Serotonina
ACEA	Araquidonil-2'-cloroetilamida
AChE	Acetilcolinesterase
AD	Doença de Alzheimer
ADM	Assistência na Doença aos Militares
AEA	Araquidonoiletanolamida / Anandamida
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINE	Anti-inflamatório Não Esteróide
ALS	Esclerose Lateral Amiotrófica
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
ANF	Associação Nacional de Farmácias
APA	Agência Portuguesa do Ambiente
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
AB	Péptido $\beta$ -Amilóide
BHE	Barreira Hematoencefálica
BTE	Boletim do Trabalho e Emprego
CB <sub>1</sub>	(Recetor) Canabinóide 1
CB <sub>2</sub>	(Recetor) Canabinóide 2
CBD	Canabidiol
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CCT	Código Coletivo de Trabalho
CGD	Caixa Geral de Depósitos
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
COX	Ciclooxigenase
CREAE	Encefalomielite Alérgica Experimental Crónica e Reincidente
CT-3	Ácido Ajulémico
CYP	Citocromo P450
D1	(Recetor) Dopaminérgico 1
DART-MS	<i>Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DEA	<i>Drug Enforcement Administration</i>
DH	Doença de Huntington
DII	Doença Intestinal Inflamatória
DP	Doença de Parkinson
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EAE	Encefalomielite Autoimune Experimental
ECS	Sistema Endocanabinóide
EDP	Eletricidade de Portugal
EM	Esclerose Múltipla
EMCDDA	<i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>
ESI-QTOF-MS	<i>Electrospray Ionization Quadrupole-Time-Of-Flight tandem Mass Spectrometry</i>
EUA	Estados Unidos da América

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

EWS	<i>Early Warning System</i> / Mecanismo de Alerta Rápido
FAAH	Amida hidrolase de ácidos gordos
FO	Farmácia Oliveira
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GC	Cromatografia Gasosa
GROQUIFAR	Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos
HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade
HIV	Vírus de Imunodeficiência Humana
IgE	Imunoglobulina E
IGM	Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IRC	Imposto sobre o Rendimento de pessoas Coletivas
IRS	Imposto sobre o Rendimento de pessoas Singulares
IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida e Espectrometria de Massa em tandem
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
LPS	Lipopolissacarídeo
MAGL	Lípase Monoacilglicerol
MALDI-TOF MS	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight Mass Spectrometry</i>
MAPK	MAP cinases / Proteína-cinases ativadas por mitógenos
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
Met-F-AEA	2-metil-2'-F-anandamida
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
mRNA	RNA mensageiro
MS	Espectrometria de Massa
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NK <sub>1</sub>	(Recetor) Neuroquinina 1
NMDA	N-metil D-aspartato
NMR	Ressonância Magnética Nuclear
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTC	<i>Over-the-counter</i>
PGE-2	Prostaglandina E2
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PTSD	Desordem de <i>Stress</i> Pós-Traumático
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RE	Receita Especial
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários
SIB	Sindicato Independente da Banca
SICAD	Serviço de Intervenção os Comportamentos Aditivos e nas Dependências
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamento
SNC	Sistema Nervoso Central

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

SNF	Sindicato Nacional dos Farmacêuticos
SNS	Sistema Nacional de Saúde
ST	Síndrome de Tourette
TGI	Trato Gastrointestinal
THC	$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TRPV1	Recetor de potencial transitório vanilóide 1
UBI	Universidade da Beira Interior
UGT	Glucoronosiltransferase
UNODC	United Nations Office on Drugs And Crime



# Capítulo I - Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

## 1. Introdução

A *Cannabis sativa*, vulgarmente conhecida como canábis, está entre as primeiras plantas cultivadas pelo Homem. Os primeiros testemunhos do uso de canábis são originários da China, onde as suas sementes eram utilizadas para fins medicinais. Também era usada intensamente na Índia, e daí espalhou-se para o Médio Oriente e África. Os muçulmanos introduziram a manufatura de papel a partir de canábis na Europa em 1150. No entanto, a sua introdução efetiva na medicina ocidental só se deu no século XIX, através das publicações de William B. O'Shaughnessy e Jacques-Joseph Moreau. O'Shaughnessy descreve preparações de canábis para tratar reumatismo, convulsões e espasmos musculares provocados pelo tétano e pela raiva. Moreau investigou os seus efeitos nas funções cognitivas de modo a tentar compreender a génese das doenças mentais. Estes dois tipos de interesse (uso terapêutico e efeitos psicoativos) persistiram ao longo dos anos. O uso medicinal da canábis espalhou-se da Inglaterra e França para o resto da Europa e América do Norte. Na segunda metade do século XIX, mais de 100 artigos científicos foram publicados neste âmbito. No entanto, no início do século XX, este interesse diminuiu, em parte devido à dificuldade em replicar os efeitos desta planta, em parte devido ao facto de o seu princípio ativo ainda não ter sido identificado, e em parte devido ao surgimento de tratamentos eficazes para muitas das suas indicações terapêuticas. Na segunda metade do século XX, a canábis atingiu grande importância social devido ao crescimento exponencial da sua utilização para fins hedonísticos. Em 1964, a estrutura química do  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC - componente ativo da canábis) foi identificada por Gaoni e Mechoulam, o que contribuiu para a proliferação de estudos sobre os constituintes da canábis (1).

A identificação da estrutura do THC iniciou a síntese química dos seus análogos de forma a estabelecer os elementos estruturais responsáveis pelos seus efeitos psicoativos (2). Tal levou à descoberta de recetores específicos para os canabinóides no sistema nervoso central (SNC) e o subsequente isolamento da anandamida (AEA), um canabinóide endógeno. Alguns anos mais tarde, foi identificado um segundo endocannabinóide - o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (3). Estas descobertas levaram a uma nova compreensão do sistema endocannabinóide (ECS).

Este sistema é reconhecido atualmente como um modulador relevante de diversas funções fisiológicas a nível do SNC, endócrino, reprodutor, cardiovascular, trato gastrointestinal (TGI), etc. Diversos estudos revelam que existem pelo menos dois tipos de recetores canabinóides - CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. Ambos são recetores pré-sinápticos acoplados à proteína G (4). O recetor CB<sub>1</sub> existe no SNC e nos tecidos periféricos dos sistemas cardiovascular,

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

respiratório, reprodutivo e do TGI. O recetor CB<sub>2</sub> ocorre principalmente em locais periféricos, em células e órgãos associados ao sistema imunológico e está envolvido na inibição da libertação de citocinas pro-inflamatórias e aumento da libertação de citocinas anti-inflamatórias. No entanto, o recetor CB<sub>2</sub> também está presente, em menor quantidade, em algumas áreas do cérebro (2). Outros potenciais recetores dos compostos canabinóides incluem o recetor de potencial transitório vaniloide 1 (TRPV1), que está envolvido na dor e inflamação (5).

No SNC, a AEA e o 2-AG são sintetizados quando necessário e agem como transmissores nos recetores CB<sub>1</sub>. Não são armazenados e são rapidamente degradados, provocando um efeito transitório localizado. A anandamida é degradada primariamente pela amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH) e o 2-AG pela lípase monoacilglicerol (MAGL). Ambas as enzimas são potenciais alvos terapêuticos no âmbito do ECS (6).

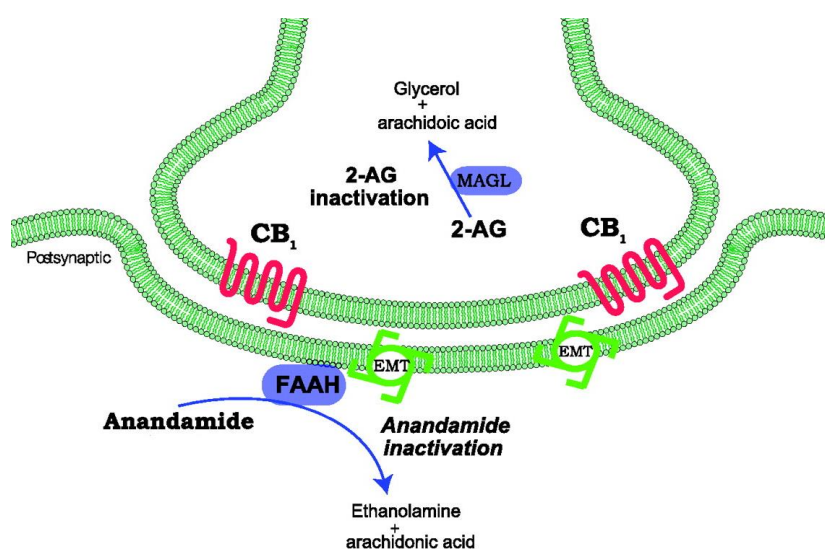


Figura 1 - Principais componentes do Sistema Endocanabinóide [adaptado de (7)]

De uma forma geral, os agonistas dos recetores canabinóides dividem-se em quatro grupos principais:

- Clássicos - Derivados das plantas ou seus análogos sintéticos, consistem em derivados benzopiranos. O THC é um exemplo.
- Não-clássicos - Desenvolvidos por uma equipa de pesquisa da Pfizer. São estruturalmente similares aos canabinóides clássicos, consistindo em análogos bicíclicos e tricíclicos do THC aos quais falta o anel pirano.
- Aminoalquilindoles - O WIN 55,212-2 é o protótipo deste grupo e foi descoberto por uma equipa de investigação da Sterling Winthrop. É estruturalmente diferente dos grupos anteriores.



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- Eicosanóides - Os compostos mais estudados deste grupo são os endocanabinóides anandamida e 2-AG (8).

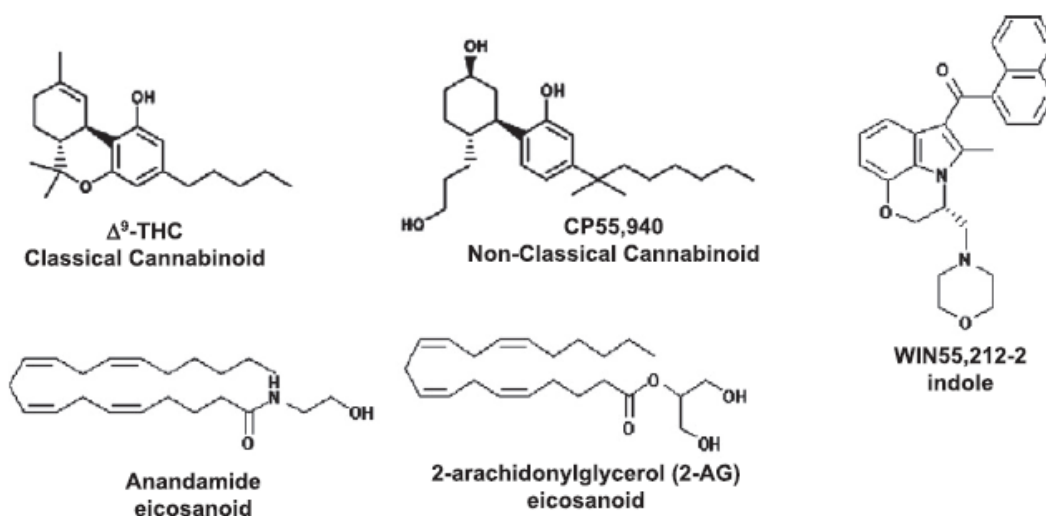


Figura 2 - Compostos representativos das principais classes canabinóides [adaptado de (9)]

Existem grandes possibilidades para o desenvolvimento de compostos baseados no sistema endocanabinóide, para um amplo leque de aplicações terapêuticas. Já foram desenvolvidos e aprovados fármacos que exploram o potencial benéfico da ativação direta dos recetores canabinóides. Dois destes, o THC (dronabinol, *Marinol*<sup>®</sup>) e o seu análogo sintético Nabilona (*Cesamet*<sup>®</sup>), foram aprovados há mais de 25 anos para uso em náusea e vômitos derivados da quimioterapia. Subsequentemente, o uso de dronabinol como estimulante do apetite, por exemplo em doentes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) com perdas abruptas de peso, foi também aprovado. Outro fármaco que contém THC e o canabinóide não-psicoativo canabidiol (CBD) é o *Sativex*<sup>®</sup>. Foi licenciado no Canadá em 2005 para o alívio sintomático da dor neuropática e como tratamento analgésico adjuvante em doentes adultos em estados avançados de cancro. Em 2010, foi também licenciado no Reino Unido e no Canadá para o tratamento da espasticidade derivada da esclerose múltipla (EM). Apesar destes fármacos apresentarem uma boa relação risco-benefício, podem também dar origem a efeitos secundários indesejados (10).

Doses terapêuticas de agonistas ou antagonistas dos recetores canabinóides podem provocar efeitos comportamentais, psicológicos e fisiológicos que limitam o seu uso. Estes efeitos secundários incluem euforia, disforia, perturbações de memória, tolerância, dependência, sintomas de abstinência e diminuição das capacidades psicomotoras (11). Estas são as maiores limitações ao desenvolvimento de novos canabinóides. No entanto, é um grande ponto de interesse para o uso destes compostos enquanto drogas de abuso.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Por razões óbvias, a identificação de compostos que ativassem o recetor CB<sub>1</sub> e que não fossem regulados pelas normas existentes nem fossem detetáveis pelos testes de rastreio de drogas tornou-se apelativa. Por volta de 2004, começaram a aparecer no mercado canabinóides sintéticos sintetizados em laboratórios clandestinos e pulverizados em plantas secas. Estas misturas eram vendidas principalmente em “*head shops*”<sup>1</sup> e na Internet como alternativas legais à canábis. As marcas que se tornaram mais populares foram a “*Spice*” e a “*K2*”. Estes produtos são ingeridos comumente através do fumo das ervas, embora contenham no rótulo informações como “incenso”, “impróprio para consumo humano” ou “apenas para aromaterapia” (12).

No seguimento de uma apreensão de “*Spice*” na Suécia, no início de 2008 o Mecanismo de Alerta Rápido (EWS) para novas substâncias psicoativas do *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) começou a controlar formalmente estes produtos. No final desse ano, foram levadas a cabo investigações forenses pelas autoridades alemãs e austríacas, de modo a identificar as substâncias psicoativas da “*Spice*”, tendo o EMCDDA sido notificado de que o canabinóide sintético JWH-018 tinha sido identificado na mistura analisada. Mais tarde, este composto também foi identificado na Polónia, Reino Unido, Eslováquia, Finlândia e Irlanda. Em 2009, as autoridades alemãs identificaram os canabinóides CP47,497 e oleamida em misturas de “*Spice*”. A *Drug Enforcement Administration* (DEA) dos Estados Unidos da América (EUA) apreendeu “*Spice*” contendo HU-210. Estas três substâncias, à data relativamente obscuras, tinham sido desenvolvidas no âmbito da investigação molecular e bioquímica do sistema endocanabinóide. Desde então, o EMCDDA reconheceu que estes produtos estavam disponíveis em *websites* nacionais em dois terços da União Europeia, numa variedade de marcas, tais como “*Spice Silver*”, “*Spice Gold*”, “*Spice Diamond*”, “*Smoke*” e “*Yucatan Fire*” (13).



Figura 3 - Exemplos de misturas de plantas que contêm canabinóides sintéticos (12)

<sup>1</sup> Termo em inglês para designar uma loja especializada na venda de produtos relacionados com a cultura da canábis e do tabaco. Também conhecidas como “*smartshops*”.

O comércio destes produtos é um mercado em constante evolução, sendo que a composição das plantas e dos canabinóides sintéticos é constantemente alterada, de modo a ultrapassar as medidas legislativas que são postas em vigor, havendo uma grande variabilidade entre lotes. Estes incluem componentes não-psicoativos, tais como vitamina E, que vão mascarar os componentes ativos. As embalagens expõem também uma lista de plantas contidas no interior que teoricamente teriam efeitos parecidos aos da canábida, não estando estas muitas vezes sequer presentes. Este constante estado de mudança também torna difícil o desenvolvimento de testes eficazes para o rastreio destas substâncias. Por outro lado, o preço médio por embalagem de “*Spice*” na Internet encontra-se entre os 25 e os 30 euros contendo cerca de três gramas de produto; assumindo o seu consumo em cerca de oito vezes, isto significa que o preço destas misturas ronda o preço da canábida (3 a 4 euros por “charro”). Este facto torna estes produtos especialmente atrativos para adolescentes e jovens adultos, que procuram um substituto para a canábida fácil de adquirir e que não seja detetado em testes de *screening* (13).

## 2. Objetivo

Este trabalho propõe-se à execução de uma revisão bibliográfica referente ao conhecimento atual sobre canabinóides sintéticos à luz de duas vertentes principais. Por um lado, o seu potencial para o desenvolvimento de novos fármacos para uso nas mais variadas terapêuticas. Por outro lado, a sua crescente utilização enquanto drogas de abuso.

## 3. Material e métodos

Para a execução do presente trabalho procedeu-se a uma pesquisa na base de dados PubMed com base nos seguintes termos:

1. “synthetic cannabinoids”;
2. “therapeutic cannabinoids”;
3. “cannabinoid treatment”;
4. “spice”;
5. “cannabinoid drug abuse”.

A pesquisa decorreu entre Julho e Setembro de 2014 e foi restringida a artigos “full text”, escritos em língua inglesa e publicados nos últimos dez anos.

Excluíram-se todos os artigos abrangidos pelos seguintes critérios:

1. “Case reports”;

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

2. Estudos que abordam fundamentalmente alvos moleculares, com vista à sua caracterização, sem indicação de potenciais terapêuticos ou de abuso;
3. Estudos no âmbito da farmacocinética.

Publicações dos *websites* “MedLine Plus” (*U.S. National Library of Medicine*), “UNODC” (*United Nations Office on Drugs And Crime*), “EMCDDA” e “SICAD” (Serviço de Intervenção os Comportamentos Aditivos e nas Dependências) foram também consultadas.

Da pesquisa inicial, foram obtidas 775 publicações. Atendendo aos critérios de exclusão, foram retidos 137 artigos e 89 revisões bibliográficas. Estes artigos de revisão auxiliaram a obtenção manual de referências bibliográficas originais adicionais. Desta forma, foram incluídos 210 artigos nesta revisão bibliográfica.

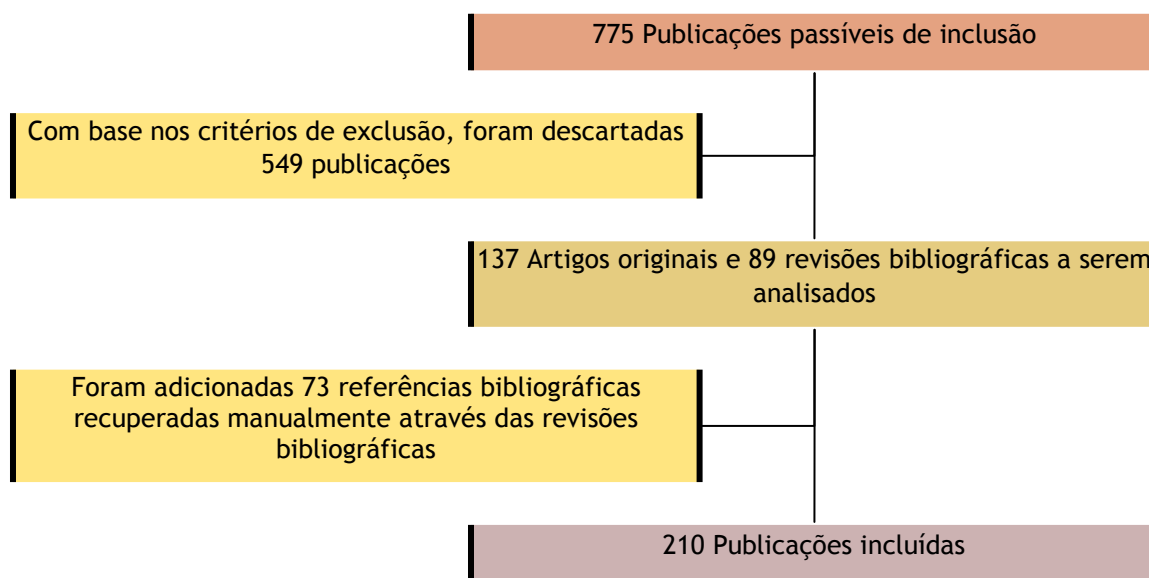


Figura 4 - Diagrama de fluxo representativo do processo de seleção e inclusão de publicações

## 4. Canabinóides sintéticos enquanto potenciais agentes terapêuticos

O potencial terapêutico dos canabinóides foi reconhecido muito antes do seu mecanismo de ação ser compreendido. No entanto, em 1937 o uso de canábis para fins medicinais foi banido nos EUA devido aos seus efeitos secundários psicotrópicos e potencial para abuso (7). Só em meados dos anos 90, e em especial a partir da descoberta do mecanismo de ação do THC, é que os canabinóides voltaram a ser investigados devido às suas propriedades medicinais (14). Neste sentido, os canabinóides sintéticos passaram de simples instrumentos de investigação do sistema endocanabinóide a potenciais agentes terapêuticos.

Como já foi referido, os recetores CB<sub>1</sub> são expressos no sistema nervoso (central e periférico), ossos, coração, fígado, pulmões, endotélio vascular e sistema reprodutor (15). Os

recetores CB<sub>2</sub> são expressos primariamente no sistema imunitário e, em níveis mais baixos, no SNC (16). Conjuntamente, tal significa que os canabinóides sintéticos (tanto agonistas, como antagonistas) têm o potencial de agir num variado leque de patologias.

#### **4.1. Desordens do metabolismo energético**

Sabe-se desde a antiguidade que o uso de cânabis aumenta o apetite, particularmente por alimentos saborosos, resultando em aumentos de peso (17). Após a descoberta de recetores canabinóides específicos e a introdução de antagonistas seletivos, o aumento de apetite causado por THC foi relacionado com o recetor CB<sub>1</sub>, visto que a sua ação foi antagonizada pelo SR141716 (antagonista seletivo dos recetores CB<sub>1</sub>) mas não pelo SR144528 (antagonista seletivo dos recetores CB<sub>2</sub>) (18). Demonstrou-se que o recetor CB<sub>1</sub> tem um papel no controlo central do apetite, metabolismo periférico e regulação do peso corporal (19).

Na obesidade, o nível de endocanabinóides e/ou expressão do recetor CB<sub>1</sub> está elevado em vários tecidos periféricos como, por exemplo, o fígado e o tecido adiposo intra-abdominal, onde contribuem para várias desordens metabólicas e resistência à insulina ao nível do musculo esquelético. Ao nível do hipotálamo, tal contribui para a hiperfagia e acumulação do tecido adiposo branco (20).

Neste sentido, os antagonistas do recetor CB<sub>1</sub> podem não só reduzir o apetite, mas também ter efeito em várias desordens metabólicas, incluindo dislipidémia, dislipoproteinémia e resistência à insulina. No entanto, se a obesidade causar também um estado de *stress* crónico, tal causa um aumento dos níveis de endocanabinóides no cérebro de forma a neutralizar a consequências do mesmo. Este processo ocorre ao nível dos recetores CB<sub>1</sub>, pelo que antagonistas destes podem também prevenir o sistema endocanabinoide de exercer a sua função protetora, aumentando a probabilidade de estados de ansiedade e depressão (21). O exemplo mais concreto desta situação é o fármaco rimonabant (*Acomplia*<sup>®</sup>).

O rimonabant teve indicação terapêutica para doentes obesos com hiperlipidémia, levando a perdas de peso significativas e uma melhoria geral dos parâmetros cardiovasculares associados ao excesso de peso: redução do perímetro da cintura, aumento dos níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL), redução dos níveis de triglicéridos e aumento dos níveis plasmáticos de adiponectina (22). O rimonabant esteve disponível no mercado durante alguns anos antes de ser suspenso devido aos seus efeitos psiquiátricos adversos. Outros compostos semelhantes, como o taranabant e o CP945,598, foram testados em ensaios clínicos para os mesmos fins terapêuticos mas o seu desenvolvimento foi interrompido (23, 24).

Enquanto em populações obesas o objetivo é a perda de peso, esta não é de todo desejável em doentes com cancro ou infetados com HIV, podendo desencadear problemas ainda mais graves. Nestes casos, não é desejável o antagonismo dos recetores CB<sub>1</sub>, mas sim o

contrário. Agonistas como o *Marinol*<sup>®</sup> (já aqui referido) estão associados a melhorias consistentes do apetite. Este é um fármaco seguro e eficiente no tratamento da anorexia associada ao tratamento antirretroviral para o HIV, a estágios avançados de cancro e Alzheimer. Tem o benefício acrescentado de diminuir a náusea e melhorar o estado de espírito destes doentes (25-27).

#### **4.2. Dor e Inflamação**

Outras das aplicações mais investigada no âmbito da terapêutica canabinóide é o seu potencial para inibir vários tipos de dor neuropática e inflamação.

No que diz respeito à dor, sabe-se que os agonistas de recetores canabinóides produzem efeitos analgésicos a nível central e periférico, que foi demonstrado em vários modelos de dor aguda e crónica (28). Tal é consistente com as localizações anatómicas de recetores CB<sub>1</sub> em áreas relevantes para a dor no cérebro, corno dorsal da medula espinhal, gânglios das raízes dorsais e neurónios aferentes periféricos (29). Os recetores CB<sub>2</sub> também estão envolvidos na atividade analgésica dos canabinóides em modelos de dor aguda, crónica, neuropática e, especialmente, de origem inflamatória (30).

Os agonistas canabinóides agem para além dos efeitos mediados pelos seus recetores, pois interagem com vários outros sistemas neurotransmissores. Os agonistas dos recetores CB<sub>2</sub> estimulam indiretamente os recetores opióides localizados nas vias aferentes primárias (31). Os efeitos do THC no sistema serotoninérgico são vários, incluindo a capacidade de diminuir a libertação da serotonina das plaquetas, aumentar a sua produção a nível do cérebro e diminuir o seu metabolismo (32). Os canabinóides inibem também a libertação do glutamato a nível pré-sináptico. O sistema glutaminérgico é integrante do desenvolvimento e manutenção da dor neuropática, sendo responsável pela hiperalgesia secundária e terciária em situações de enxaqueca e fibromialgia (33). A nível anti-inflamatório, os agonistas canabinóides inibem a síntese de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE-2), diminuem a agregação plaquetar e estimulam a lipooxigenase. Ao contrário dos Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs), não inibem a síntese da cicloxigenase (COX) (34).

Apesar de todas as evidências apresentadas pelos estudos realizados em modelos animais, o estudo da atividade analgésica dos canabinóides em humanos revela-se mais complicado. Um dos principais problemas são os efeitos secundários associados à atividade canabinóide a nível do SNC, tais como tonturas, dificuldades de concentração, sonolência, boca seca e, principalmente, os efeitos psicotrópicos (35). Existem várias abordagens que podem ser utilizadas para circunscrever este problema. A estratégia mais direta é a administração local dos canabinóides e esta mostra-se mais eficaz em modelos de dor inflamatória (36). Visto que os recetores CB<sub>1</sub> são os principais responsáveis pelas ações dos canabinóides a nível do SNC, os agonistas seletivos dos recetores CB<sub>2</sub> merecem especial atenção para uso terapêutico, dada a ausência de propriedades cognitivas e psicotrópicas.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

São eficazes em modelos de dor neuropática e inflamatória (31). Por último, inibidores do metabolismo da anandamida permitem uma maior atividade desta ao nível dos recetores, potenciando os seus efeitos analgésicos. Dentro destes compostos encontram-se os inibidores da FAAH e da MAGL (37). Os inibidores da FAAH são eficazes na redução da inflamação. Este efeito pode também ser mediado por recetores alheios ao sistema endocanabinóide, como é o caso do TRPV1 (38). A inibição da MAGL leva a uma subsequente elevação dos níveis de 2-AG, agindo na inflamação e dor crónica (39).

São vários os compostos canabinóides estudados pelos seus efeitos na dor neuropática e inflamação.

**Tabela 1 - Compostos canabinóides avaliados para supressão de dor e inflamação (40, 41)**

Agonistas canabinóides naturais e análogos sintéticos	Agonistas mistos CB <sub>1</sub> /CB <sub>2</sub>	Agonistas seletivos CB <sub>2</sub>	Inibidores FAAH	Inibidores MAGL
<ul style="list-style-type: none"><li>• Canabidiol</li><li>• <i>Cannador</i><sup>®</sup> (THC + CBD)</li><li>• <i>Cesamet</i><sup>®</sup> (Nabilona)</li><li>• <i>Marinol</i><sup>®</sup> (Dronabinol, THC)</li><li>• <i>Sativex</i><sup>®</sup> (THC + CBD)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• BAY59-3074</li><li>• CP55,940</li><li>• CT-3 (ácido ajulémico)</li><li>• HU-210</li><li>• WIN55,212-2</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• AM1241</li><li>• AM1714</li><li>• CW405833</li><li>• JWH015</li><li>• JWH133</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• OLI135</li><li>• URB597</li><li>• VDM11</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• JZL184</li><li>• OMDM169</li><li>• URB602</li></ul>

O ácido ajulémico é um caso mais particular pois, sendo agonista de ambos os recetores (ligando-se com grande afinidade ao recetor CB<sub>1</sub>), tem ação analgésica e anti-inflamatória sem induzir os efeitos psicotrópicos colaterais, possivelmente devido ao facto de atravessar fracamente a barreira hematoencefálica (BHE) (42).

A dor neuropática e inflamatória são condições patológicas muitas vezes refratárias às terapias farmacológicas existentes. Neste sentido, seria útil combinar a ação dos compostos canabinóides com os analgésicos existentes. A combinação mais óbvia é a de canabinóides e opióides, visto que alguns dos efeitos analgésicos dos canabinóides envolvem a ativação do sistema opióide e vice-versa (31). A ativação dos recetores canabinóides, direta ou indiretamente, aumenta o efeito analgésico dos AINEs, o que permitiria uma redução das doses terapêutica destes, minimizando os seus efeitos a nível cardiovascular e gastrointestinal (43). A nível molecular, começam a desenvolver-se compostos com propriedades farmacológicas combinadas. Por exemplo, a *N*-araquidonoilserotonina é um antagonista do recetor TRPV1 com capacidade inibitória da FAAH (38). O *ibu-am5* (análogo do ibuprofeno) é um potente inibidor da FAAH que também inibe a COX (44). A pravadolina é agonista dos recetores canabinóides e inibe a COX (45). Todos estes compostos demonstraram propriedades analgésicas e anti-inflamatórias em modelos laboratoriais de dor neuropática e inflamação.

Os fármacos *Sativex*<sup>®</sup> e *Cannador*<sup>®</sup> estão atualmente disponíveis no mercado com indicação terapêutica para a dor neuropática na esclerose múltipla e cancro.

### 4.3. Desordens do Sistema Nervoso Central

Devido à grande expressão de recetores CB<sub>1</sub> no SNC, os canabinóides têm o potencial de aqui atuar num variado leque de desordens, como por exemplo, doenças que afetam o movimento, transtornos do humor e patologias relacionadas com os mecanismos de recompensa, de aprendizagem e de memória.

#### 4.3.1. Neurotoxicidade e Lesões Neurais

O sistema endocanabinóide tem um papel importante na proteção neuronal, tanto em casos de lesões agudas, como no caso de doenças neurodegenerativas crónicas. Os mecanismos subjacentes não estão completamente compreendidos, envolvendo processos dependentes e independentes dos recetores, incluindo:

- Modulação da sinalização glutaminérgica excitatória através de recetores CB<sub>1</sub> pré-sinápticos (46);
- Modulação da resposta imune e da libertação de mediadores da inflamação pelos recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> nos neurónios, astrócitos, microglíocitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos (47);
- Ativação das vias de sinalização citoprotetoras (48);
- Modulação da excitabilidade e homeostase do cálcio através de ações nos canais de sódio, cálcio e potássio, recetores *N*-metil *D*-aspartato (NMDA) e depósitos intracelulares de cálcio (49);
- Propriedades antioxidantes dos canabinóides (50);
- Hipotermia mediada pelos recetores CB<sub>1</sub> (reduzindo o metabolismo celular e a necessidade de oxigénio) (51).

O efeito protetor dos canabinóides em lesões cerebrais traumáticas foi identificado primeiramente em estudos com o canabinóide não-psicotrópico dexamabinol (HU-211), que demonstraram danos cerebrais reduzidos e melhoria das funções cognitivas e motoras em animais tratados com este composto (52). Desde então, vários outros estudos têm sido conduzidos nesta área. *In vitro*, o HU-211 protege culturas neuronais contra exposição a NMDA e a glutamato (53). O THC protege culturas neuronais de toxicidade mediada pelos recetores de cainato, enquanto o WIN55,212-2 protege contra a morte celular induzida por magnésio extracelular (54, 55).

Em humanos, os resultados obtidos são algo contraditórios. Num ensaio clínico de fase 2, conduzido em doentes com lesões cranianas graves, o dexamabinol foi considerado seguro e bem tolerado. Os doentes conseguiram um melhor controlo da pressão intracraniana e



perfusão cerebral (56). No entanto, num ensaio clínico de fase 3, o dexanabinol não demonstrou efeitos favoráveis consideráveis (57).

#### **4.3.2. Esclerose Múltipla**

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória complexa, mediada pelo sistema imunitário, afetando a substância branca do cérebro, o que vai comprometer a condução de impulsos devido à perda da bainha de mielina dos neurónios. Os sintomas da EM incluem, entre outros, tremores, ataxia, fraqueza, dificuldade em falar, dificuldades cognitivas e espasmos musculares dolorosos. Embora existam vários fármacos que atuam no sistema imunitário para abrandar a progressão da doença, estes são apenas moderadamente efetivos, e o tratamento da EM é maioritariamente sintomático (58).

Nesta vertente terapêutica, os canabinóides agem através da sua ação na ativação nos microglíocitos, sobrevivência dos progenitores dos oligodendrócitos, promoção da remielinização e neuroprotecção e das suas propriedades anti-inflamatórias (59). Embora haja alguma discordância neste ponto, a evidência parece apontar para que tanto o recetor CB<sub>1</sub>, como o recetor CB<sub>2</sub> tenham um papel importante na progressão da doença (60).

O modelo laboratorial de EM mais comum é o da encefalomielite autoimune experimental (EAE). Através deste modelo, demonstrou-se que a administração intravenosa de THC, WIN55,212-2, JWH-133 ou metanandamida reduz a espasticidade e os tremores em ratos, sendo estes sintomas exacerbados aquando do tratamento com antagonistas CB<sub>1</sub> ou CB<sub>2</sub> (61). Num modelo de encefalomielite alérgica experimental crónica e recorrente (CREAE), verificou-se uma descida moderada da densidade de recetores CB<sub>1</sub> no cerebelo. Tal pode explicar a eficácia dos agonistas dos recetores canabinóides em melhorar os sintomas motores típicos da EM, tanto em modelos animais como em humanos (62). No modelo EAE, o WIN55,212-2 inibiu as interações leucócito-endotélio através da ativação dos recetores CB<sub>2</sub> (63). Demonstrou-se também que a espasticidade podia ser aliviada não só pela administração de anandamida ou 2-AG, mas também pela administração de inibidores do transporte e hidrólise de endocanabinóides (64). Noutro modelo experimental, o WIN55,212-2 e o JWH015 causaram melhorias duradouras nos défices neurológicos, anularam a expressão dos antígenos do complexo de histocompatibilidade classe II, diminuíram o número de células infiltrantes TCD4+ na medula espinhal e promoveram uma remielinização extensiva (65).

Os resultados da terapêutica canabinóide em humanos são consistentes com os resultados obtidos nos modelos experimentais. Um estudo realizado em 660 doentes explorou os efeitos de *Cannador*<sup>®</sup> e *Marinol*<sup>®</sup> na EM. Os doentes reportaram melhorias na espasticidade, dor e qualidade do sono, havendo também uma diminuição nas readmissões hospitalares. Os efeitos secundários foram mínimos (66). Estudos centrados no *Sativex*<sup>®</sup> demonstraram que este é bem tolerado e induz melhorias significativas na espasticidade e nos distúrbios de sono associados à EM (67, 68).

### **4.3.3. Desordens de Movimento**

#### **4.3.3.1. Doença de Parkinson (DP)**

A doença de Parkinson é uma desordem degenerativa crônica e progressiva. A sua característica patológica principal é a degeneração dos neurónios dopaminérgicos da substância negra, o que irá provocar os sintomas motores típicos desta doença: bradicinesia, tremores e rigidez (69). A maioria dos doentes com DP que fazem terapia com levodopa desenvolve complicações motoras num espaço de 10 anos (discinesias tardias) (70).

Modelos animais sugerem que antagonistas dos recetores CB<sub>1</sub> possam ter utilidade terapêutica no âmbito dos sintomas parkinsonianos e da discinesia induzida por levodopa, enquanto os agonistas do recetor CB<sub>1</sub> apenas atuam na discinesia tardia (70). Os modelos experimentais demonstraram uma grande atividade do sistema endocanabinoide nos gânglios basais afetados por esta doença, refletindo-se nos tecidos em níveis elevados de endocanabinóides e recetores CB<sub>1</sub> e menores taxas de degradação dos endocanabinóides pela FAAH (71). Se tal for visto como o cérebro deficiente em dopamina a tentar normalizar as suas funções, então uma amplificação farmacológica destes mecanismos de sinalização poderia aliviar os sintomas da DP - ao reduzir a libertação de glutamato a nível do corpo estriado, por exemplo (72). Por outro lado, uma maior sinalização dos recetores CB<sub>1</sub>, se focada em locais como o paleoestriado, pode aumentar a transmissão GABAérgica e contribuir para os sintomas parkinsonianos. Consequentemente, o antagonismo dos recetores CB<sub>1</sub> poderia levar a efeitos pró e antiparkinsonianos, conforme a área afetada (70).

Os estudos em humanos refletem esta dualidade. Em ensaios clínicos, a nabilona reduziu significativamente a discinesia tardia em doentes parkinsonianos (73). Em contraste com estes resultados, outros estudos realizados com canábis administrada oralmente não mostraram qualquer melhoria de sintomas da DP ou da discinesia tardia (74). No entanto, um questionário realizado pelo Centro de Desordens de Movimento de Praga revelou que 45.9% dos doentes de Parkinson que usam canábis descreveram benefícios a nível motor (75).

#### **4.3.3.2. Doença de Huntington (DH)**

A doença de Huntington é uma desordem caracterizada por movimentos corporais anormais (coreia), distúrbios motores progressivos e outros défices cognitivos. A nível patológico, a DH é caracterizada pela degeneração dos neurónios GABAérgicos eferentes do corpo estriado e pela atrofia do núcleo caudato. Estágios avançados desta doença mostram uma perda quase total dos recetores CB<sub>1</sub> e uma grande depleção dos recetores dopaminérgicos D1 nos gânglios basais (76). A diminuição dos níveis e atividade dos recetores CB<sub>1</sub> nos gânglios basais é uma das primeiras mudanças que ocorrem na DH, precedendo a perda de neurónios e a manifestação de sintomas. Tal provavelmente contribui para a hipercinésia associada a esta doença. Neste sentido, os agonistas canabinóides poderiam ter benefícios terapêuticos na DH, podendo diminuir este excesso de atividade motora (77).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Um segundo potencial alvo na terapêutica canabinóide da DH é o recetor CB<sub>2</sub>. Este recetor não é muito abundante no parênquima estriado em indivíduos saudáveis, mas é expresso em abundância paralelamente à degeneração neurológica que ocorre na DH. A ativação destes recetores exerce efeitos benéficos ao preservar os neurónios do parênquima estriado de lesões infamatórias (78). Também é possível que a ativação destes recetores esteja associada a um aumento dos níveis de várias moléculas que ajudam à sobrevivência dos neurónios (neurotrofinas, citocinas anti-inflamatórias, substratos metabólicos...), sendo estas produzidas em parte pelos astrócitos, que também contêm recetores CB<sub>2</sub> (79).

Estudos realizados em modelos animais mostram que agonistas CB<sub>1</sub> e inibidores do metabolismo de endocanabinóides são capazes de reduzir hiperexcitabilidade (77). É interessante notar que agonistas diretos do recetor CB<sub>1</sub>, como o CP55,940, provocam um efeito modesto quando comparados com inibidores do transporte da anandamida, como o AM404, que também tem afinidade para o recetor TRPV1 (5). Tal sugere que este recetor é responsável pela maior parte da ação deste composto. Tanto a capsaicina (agonista do recetor TRPV1), como o CP55,940 (agonista do recetor CB<sub>1</sub>) têm efeitos na atividade motora (77). O arvanil, um híbrido de endocanabinóide e composto vanilóide, também exerce estes efeitos (80).

Em estudos humanos, a nabilona provocou melhorias em vários índices cognitivos e motores (81). O canabidiol, apesar de bem tolerado, não causou melhorias significativas (82).

### **4.3.3.3. Síndrome de Tourette (ST)**

A síndrome de Tourette é uma síndrome neurológica que se manifesta na infância e é caracterizada por vários tiques vocais e motores. Estudos demonstram que os canabinóides são eficazes no tratamento de tiques e problemas comportamentais na ST. O THC reduziu tiques sem causar défices cognitivos a curto ou a longo prazo (83). Noutro ensaio clínico, houve melhorias significativas nos tiques motores, tiques vocais e comportamento obsessivo-compulsivo nos doentes com TS após administração de THC. Houve uma correlação significativa entre estas melhorias e o pico da concentração plasmática de 11-OH-THC, o que sugere um possível papel deste metabolito na ação do THC (84).

### **4.3.4. Esclerose Lateral Amiotrófica (ALS)**

A esclerose lateral amiotrófica (também conhecida como doença de Lou Gehrig) é uma desordem neurodegenerativa fatal, caracterizada pela perda de neurónios motores no cérebro e medula espinhal. As opções de tratamento disponíveis são limitadas e não previnem a progressão da doença nem a morte (85). No entanto, muitos dos efeitos da canábis podem ser aplicados ao tratamento da ALS, nomeadamente analgesia, relaxamento muscular, broncodilatação, redução da produção de saliva, estimulação do apetite e sonolência. Adicionalmente, e como já foi aqui descrito, os canabinóides têm propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, podendo prolongar a sobrevivência dos neurónios (86).

Em modelos laboratoriais, o WIN55,212-22 retardou significativamente a progressão da doença, enquanto a ablação da FAAH impediu que os sinais da doença se manifestassem. No entanto, não tiveram qualquer efeito no tempo de vida dos animais. A ablação do recetor CB<sub>1</sub>, pelo contrário, não afetou o começo da doença mas aumentou a longevidade. Estes resultados demonstram que os canabinóides têm efeitos neuroprotetores significativos, mas que estes podem não ser mediados pelo recetor CB<sub>1</sub> (87). Estudos com AM1241, um agonista seletivo dos recetores CB<sub>2</sub>, mostram que este é eficaz a retardar a progressão da ALS e prolongar a expectativa de vida (88).

Durante um questionário realizado a doentes que sofrem de ALS, estes relataram que o uso de canábis é moderadamente eficaz a reduzir a perda de apetite, depressão, dor, espasticidade e excesso de saliva (89).

#### **4.3.5. Doença de Alzheimer (AD)**

A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa progressiva que é responsável pela maioria dos problemas de demência relacionados com a idade. É caracterizada pela formação de placas neuríticas ricas no péptido β-amilóide (Aβ),ovelos neurofibrilares ricos em proteínas τ hiperfosforiladas, e uma resposta neuroinflamatória que envolve astrócitos e micróglis, o que leva a um declínio cognitivo global (90). Os recetores CB<sub>1</sub> não são dramaticamente afetados. Já os recetores CB<sub>2</sub> e a FAAH são expressos em níveis mais elevados nos neurónios associados às placas neuríticas (91).

A progressão da AD envolve vários mecanismos patológicos. No entanto, os canabinóides exibem uma atividade pleiotrópica, podendo atuar em diversos destes mecanismos, nomeadamente no processamento aberrante da Aβ e proteína τ, inflamação neuronal, excitotoxicidade, disfunções mitocondriais e stress oxidativo (92).

Em estudos laboratoriais, a administração de WIN55,212-22 preveniu a ativação microglial induzida pela Aβ, comprometimento cognitivo e perda de marcadores neuronais. O HU-210 e o JWH-133 também bloquearam a ativação induzida pela Aβ. A deposição de Aβ induz a libertação de endocanabinóides dos neurónios, que vão ativar os recetores CB<sub>1</sub> (e os seus mecanismos neuroprotetores) e os recetores CB<sub>2</sub> (que libertarão mediadores inflamatórios) (93).

Em humanos, o THC inibe competitivamente a acetilcolinesterase (AChE) e previne que esta promova a agregação da Aβ (94). O tratamento com THC diminui a severidade dos distúrbios comportamentais e atividade motora noturna dos doentes com AD, sem efeitos colaterais (95). O uso de nabilona foi correlacionado com melhorias significativas na agitação e agressividade de doentes refratários às terapias ansiolíticas e anti-psicóticas (96).

#### **4.3.6. Epilepsia**

Os estudos sobre a atividade anticonvulsiva dos canabinóides começaram em 1975, quando se demonstrou em modelos experimentais que o CBD e quatro compostos derivados protegiam contra convulsões (provocadas por estímulos elétricos) e reduziam a atividade motora espontânea (97).

O THC tem uma variedade de efeitos excitatórios e depressivos, que vão da convulsão à ataxia, dependendo da dose e modelo experimental em questão. De igual forma, os canabinóides exercem atividade pró e anticonvulsiva em modelos animais de epilepsia, dependendo do estímulo aplicado (químico, elétrico, luminoso ou febre) e da espécie usada (98). Assim, o uso de canabinóides na epilepsia é controverso, embora alguns estudos mais recentes apresentem resultados mais promissores.

A aplicação dos antagonistas dos recetores CB<sub>1</sub> SR141716A e AM251 a neurónios com atividade elétrica desregulada causaram o desenvolvimento de atividade convulsiva contínua, semelhante ao status epilético. Este processo foi reversível com o uso de agonistas dos recetores CB<sub>1</sub> (99). A araquidonil-2'-cloroetilamida (ACEA), um recetor agonista CB<sub>1</sub> altamente seletivo, potencia a atividade anticonvulsiva do valproato (100).

Num estudo em humanos, doentes que sofriam de epilepsia generalizada foram tratados com canabidiol e permaneceram livre de crises convulsivas durante a duração do tratamento (101).

#### **4.3.7. Desordens Mentais**

Os efeitos psicotrópicos dos canabinóides e a distribuição dos seus recetores através dos circuitos emocionais do cérebro sugerem que o sistema endocanabinóide possa estar envolvido em várias desordens psiquiátricas.

##### **4.3.7.1. Esquizofrenia**

A esquizofrenia é uma desordem caracterizada por episódios psicóticos com sintomas positivos como alucinações e distorção de perceções. Estes episódios são intervalados por períodos com sintomas negativos, tais como apatia, perda de motivação e pobreza de discurso. Com o progredir da doença, este comprometimento do comportamento pode levar a um isolamento social completo (102).

Existem várias teorias no que diz respeito à etiologia da esquizofrenia, desde processos neurodegenerativos a fatores ambientais, anomalias a nível dos neurotransmissores (dopamina ou glutamato) ou respostas autoimunes. Mas também existe a hipótese canabinóide. De acordo com esta teoria, um excesso de atividade a nível do sistema endocanabinóide pode levar a um estado hiperdopaminérgico e hipoglutaminérgico, o que pode estar na base dos sintomas da doença (103).

### Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Existem paralelos entre o consumo de canábis e a esquizofrenia. Durante a realização de um estudo, descobriu-se que os níveis de anandamida estão elevados durante o primeiro episódio de esquizofrenia de um doente e que o THC diminui a sinalização da mesma. Testes psicológicos demonstraram que as mudanças de personalidade geradas pela progressão da esquizofrenia são comparáveis aos fenómenos psicopatológicos provocados por intoxicação com canábis (104). O consumo crónico de canábis melhora os sintomas negativos em doentes esquizofrénicos, embora induza uma síndrome apática, semelhante aos sintomas negativos, em pessoas saudáveis (105).

Em modelos experimentais, demonstrou-se que o bloqueio dos recetores CB<sub>2</sub> aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de sintomas positivos. Assim, o agonista dos recetores CB<sub>2</sub> β-cariofileno foi patenteado pela sua potencial eficácia no tratamento da esquizofrenia (106). De entre os composto testados no âmbito desta terapêutica, o canabidiol parece ser o mais promissor, uma vez que revelou ação antipsicótica em humanos, foi bem tolerado e tem um perfil seguro (107). O seu mecanismo de ação não é completamente compreendido, mas é aceite que não se manifesta apenas através do sistema endocanabinóide - ativa também os recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> e os recetores TRPV1, entre outros (108).

#### **4.3.7.2. Ansiedade e Depressão**

O alto nível de recetores CB<sub>1</sub> presentes no hipocampo, amígdalas e córtex cingular anterior e pré-frontal - regiões importantes na regulação da ansiedade - sugere que o sistema endocanabinóide tem um papel no seu controlo (109). Esta densidade é aumentada pelo uso crónico de antidepressivos tricíclicos (110).

Muitos dos efeitos psicológicos do THC são bifásicos e bidirecionais, dependendo do modo de administração, dose e vários outros fatores individuais e ambientais. Em determinadas condições, o THC exerce efeitos ansiolíticos e antidepressivos em doentes que sofrem de várias patologias (111).

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos dos canabinóides na ansiedade são complexos e podem envolver a modulação de vários sistemas de neurotransmissores. O exemplo mais comum deste processo é o canabidiol, como já foi referido, e que também tem propriedades ansiolíticas (8). Os estudos em animais também demonstram os efeitos bifásicos e bidirecionais dos canabinóides na ansiedade, sendo que doses baixas têm propriedades ansiolíticas, enquanto doses elevadas são ansiogénicas. O CP55,940, a nabilona e o HU-210 encaixam neste perfil (112-114).

Os compostos que interferem no metabolismo e transporte dos endocanabinóides também têm propriedades ansiolíticas. É o caso do AM404, que também ativa os recetores 5-HT<sub>1A</sub> (115). O JZL184 (inibidor da MAGL) e o URB597 (inibidor da FAAH) têm ambos

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

propriedades ansiolíticas. No entanto o efeito ansiolítico apenas se manifesta em condições ambientais de maior *stress*, e não em condições normais (116, 117).

Outros estudos indicam que compostos antagonistas dos recetores CB<sub>1</sub> possam ter um potencial terapêutico no âmbito da depressão. De facto, verificou-se que estes compostos aumentavam a concentração sináptica de aminas biogénicas e exerciam efeitos antidepressivos em estudos com animais (118).

### **4.3.7.3. Desordem de *Stress* Pós-Traumático (PTSD)**

PTSD é um termo utilizado para as severas consequências psicológicas resultantes da exposição a eventos traumáticos. Com base nos relatos de veteranos de guerra, um diagnóstico de PTSD é muitas vezes correlacionado com o consumo de canábis, o que sugere que os moduladores do sistema endocanabinóide podem ser úteis como compostos adjuntos das psicoterapias atualmente usadas para tratar esta doença (119).

Neste sentido, e em estudos com animais, o AM404 demonstrou reduzir o restabelecimento de medo em condições de *stress* (120). O inibidor da FAAH OL135 teve efeitos similares, sem qualquer prejuízo a nível da memória. O antagonista SR141716 bloqueou os efeitos do OL135, o que sugere que a anandamida tem um papel na redução do sentimento de medo. O THC não produziu qualquer efeito desta natureza, o que implica que os inibidores da FAAH são um alvo terapêutico mais eficaz do que os agonistas diretos dos recetores canabinóides (121). Uma vez que a anandamida também tem efeitos ansiogénicos mediados pelos recetores TRPV1, inibidores da FAAH que também sejam antagonistas destes recetores poderão ser mais eficazes nos seus efeitos ansiolíticos (122).

Estudos em humanos realizados com nabilona revelam que esta produz uma redução significativa na intensidade dos pesadelos, ou mesmo a cessação, em doentes diagnosticados com PTSD (123).

### **4.3.8. Náusea e Emese**

A náusea e emese podem apresentar-se como sintomas de uma variedade de doenças ou como consequências da quimioterapia ou radioterapia no cancro. A ativação dos recetores 5-HT<sub>3</sub> tem um papel predominante na emese aguda, enquanto os recetores NK<sub>1</sub> (neuroquinina 1) são importantes na emese retardada após quimioterapia (124).

Uma meta-análise envolvendo 1366 doentes comparou o uso de compostos canabinóides (nabilona, dronabinol e levonantradol) com o uso de antieméticos convencionais ou placebo. Concluiu-se que os canabinóides são mais efetivos que aqueles, e que os doentes os preferem devido aos seus efeitos sedativos e melhorias no humor. No entanto, são também mais tóxicos, aparecendo as tonturas, disforia, alucinações e paranoia como os efeitos secundários mais frequentes. Tal levou à recomendação de limitar o uso de canabinóides a

doentes que sofram de náuseas relacionadas com a quimioterapia, onde os seus efeitos no humor seriam uma mais-valia (125). Outros estudos indicam que as crianças respondem bem à nabilona, e são mais tolerantes dos seus efeitos psicotrópicos (126).

Assim, tanto nos EUA, como em vários países da Europa, o *Marinol*<sup>®</sup> e o *Cesamet*<sup>®</sup> estão aprovados para o tratamento de náuseas e vômitos associados a quimioterapia (10).

#### **4.3.9. Dependência de Substâncias**

Os canabinóides atuam nos processos de recompensa cerebrais por mecanismos semelhantes às drogas de abuso. O sistema endocanabinóide, através do recetor CB<sub>1</sub>, está envolvido nos circuitos dopaminérgicos de recompensa. Assim, a propensão para o consumo de diversas substâncias pode ser influenciada pelos canabinóides (127).

Em estudos em animais, os agonistas do recetor CB<sub>1</sub> estimulam o consumo de álcool, enquanto o antagonista SR141716A diminui este comportamento. A libertação de dopamina induzida pelo etanol foi reduzida pelo SR141716A, o que pode explicar em parte os efeitos deste composto no fenómeno de dependência (128).

Noutros estudos, o rimonabant reduziu significativamente os fenómenos de abstinência e recaída no consumo de cocaína. Do mesmo modo, a administração de rimonabant diminui a auto-administração de nicotina, mostrando o potencial dos antagonistas do recetor CB<sub>1</sub> enquanto auxiliares na cessação tabágica. Neste âmbito, a severidade da síndrome de abstinência da morfina também foi reduzida significativamente (127, 129, 130).

A dependência de canábis ainda não tem um tratamento efetivo. Em estudos laboratoriais e clínicos, o dronabinol diminui a síndrome de abstinência, mas não a recaída. No entanto, o dronabinol tem uma fraca biodisponibilidade, o que pode contribuir para as recaídas. A nabilona tem uma melhor biodisponibilidade e é bem tolerada, sendo mais eficaz enquanto potencial tratamento da dependência de canábis (131).

### **4.4. Desordens Respiratórias e Cardiovasculares**

Os canabinóides, e os seus análogos endógenos e sintéticos, exercem efeitos cardiovasculares importantes. Os mecanismos subjacentes são complexos, envolvendo ações diretas na vasculatura, no miocárdio, e a modulação através do sistema nervoso central e periférico.

#### **4.4.1. Hipertensão**

O uso crónico de canábis em humanos causa diminuição do ritmo cardíaco e da tensão arterial, enquanto o efeito agudo derivado do fumo da canábis normalmente aumenta o ritmo cardíaco sem alterações na pressão arterial (132).



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Estudos com SR141176 indicam que os efeitos hipotensivos/bradicárdicos da anandamida exógena, THC e potentes agonistas canabinóides são mediados pelos recetores CB<sub>1</sub> (133). Em estudos animais, os antagonistas AM251 e SR141716 causam uma elevação marcada e sustentada da pressão arterial e contratilidade cardíaca. De forma inversa, a prevenção da degradação da anandamida pelo uso de URB597 (inibidor da FAAH) ou de OMDM2 (inibidor do transporte da anandamida) reduziu a pressão arterial, contratilidade cardíaca e resistência vascular para níveis normais (134).

Estes dados indicam que os canabinóides podem constituir uma nova abordagem terapêutica ao tratamento da hipertensão, com algumas vantagens sobre as terapias convencionais. Por um lado, os inibidores do transporte da anandamida e inibidores da FAAH não têm qualquer efeito hemodinâmico em condições de tensão arterial normal, o que preveniria a ocorrência de hipotensão postural. Por outro lado, os canabinóides têm uma ação significativa na contratilidade cardíaca exagerada, o que poderia ser uma abordagem efetiva para evitar a hipertrofia cardíaca que normalmente acompanha a hipertensão crônica (135).

### **4.4.2. Choque Circulatório**

A ativação farmacológica dos recetores CB<sub>1</sub> pode provocar uma hipotensão profunda, o que levou a que vários estudos acerca das numerosas formas de choque fossem efetuados, incluindo o choque hipovolémico, séptico, cardiogénico e o choque associado à pancreatite necrosante.

Nos choques hipovolémico, cardiogénico e séptico, os agonistas canabinóides HU-210 WIN55,212-2 e THC melhoraram a função endotelial e a taxa de sobrevivência. No entanto, o uso dos antagonistas SR141716, AM251, AM281 e SR144528 também aumentou a taxa de sobrevivência no choque séptico e na pancreatite necrosante. Contrariamente, o bloqueio dos recetores CB<sub>1</sub> aumentou a mortalidade no choque cardiogénico e hipovolémico, apesar do aumento da pressão arterial. Nestes dois últimos casos, a vasodilatação mediada pelos endocanabinóides poderá ser importante para a sobrevivência ao melhorar a oxigenação dos tecidos, cancelando a vasoconstrição originada pela hemorragia ou pelo enfarte do miocárdio. Inversamente, o bloqueio dos recetores CB<sub>1</sub> pode aumentar as hipóteses de sobrevivência no choque séptico ao prevenir a resposta hipotensiva primária ao LPS (lipopolissacarídeo) (135-137).

Também há que ter em conta que na maioria destas condições, as alterações hemodinâmicas são induzidas por uma elevada resposta inflamatória, envolvendo um maior *stress* oxidativo. Neste contexto, as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes dos canabinóides podem ser uma mais-valia (135).

#### **4.4.3. Aterosclerose**

A aterosclerose e o envelhecimento cardiovascular estão diretamente relacionados com uma inflamação crônica e estão associados ao *stress* oxidativo, sendo que a modulação farmacológica destes processos poderia ter benefícios terapêuticos. Estudos em animais revelaram que o THC administrado oralmente reduz significativamente a progressão da doença (138).

Outros estudos revelaram que células do sistema imunitário contendo recetores CB<sub>2</sub> estão presentes nas placas ateroscleróticas. Após tratamento com THC, estas células apresentaram diminuição da capacidade proliferativa, diminuição da produção do interferão- $\gamma$  e inibição da quimiotaxia dos macrófagos. Assim, os recetores CB<sub>2</sub> podem oferecer uma nova abordagem terapêutica ao tratamento da aterosclerose (139).

#### **4.4.4. Asma**

O efeito da canábis nas vias aéreas foi dos primeiros a ser estudado. Os recetores CB<sub>1</sub> estão presentes nos axónios que inervam o musculo liso das vias aéreas, sendo que a anandamida inibiu o broncospasmo induzido por capsaicina em modelos animais, enquanto a administração de SR141716 piorou o broncospasmo e a tosse associada (140). Noutro estudo, a inibição do transporte da anandamida suprimiu a tosse induzida por capsaicina. Tal indica que este pode ser um alvo terapêutico no desenvolvimento de medicamentos antitússicos (141).

A asma alérgica é uma desordem inflamatória complexa. Dados os efeitos anti-inflamatórios dos canabinóides, estes podem ter valor terapêutico nesta doença. Num modelo animal desta doença envolvendo a sensibilização com ovalbumina, o pré-tratamento com canabidiol ou THC reduziu o aumento da expressão do RNA mensageiro (mRNA) da interleucina 2 (IL-2), IL-4, IL-5 e IL-13 que ocorre na inflamação. Diminui também o excesso de produção de muco e os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) (142).

#### **4.5. Desordens Oculares**

O glaucoma é caracterizado pelo aumento da pressão intraocular e subsequentes lesões no nervo ótico. A possível aplicação terapêutica dos canabinóides nesta desordem foi uma descoberta accidental, tendo-se verificado uma diminuição da pressão intraocular em indivíduos saudáveis que fumavam canábis, posteriormente corroborada num estudo controlado. Neste, os voluntários fumaram canábis com percentagem de THC conhecida ou ingeriram THC sintético, confirmando-se a diminuição da pressão intraocular (143).

Existem várias indicações de que os recetores canabinóides, em particular o CB<sub>1</sub>, têm um papel importante na regulação da pressão intraocular. Foram encontrados níveis significativos de mRNA CB<sub>1</sub> no corpo ciliar, sendo o mRNA CB<sub>2</sub> indetetável (144). Os níveis de anandamida e 2-AG estão significativamente diminuídos em doentes com glaucoma (145). Os

agonistas CP55,940 e WIN55,212-2 aplicados topicamente diminuem a pressão intraocular em animais e humanos, sendo este efeito reversível com o antagonista SR141716 (146).

Em estudos em animais, o THC e a nabilona foram efetivos na diminuição da pressão intraocular, ao passo que o canabidiol foi inativo. O efeito do 2-AG foi bifásico, com um aumento inicial da pressão intraocular, seguido de redução. O tratamento com THC provocou toxicidade a nível ocular, mas tal não se verificou com os restantes canabinóides (147).

Um estudo recente demonstrou que a ação dos canabinóides na pressão intraocular está dependente da presença de catecolaminas e recetores adrenérgicos. Tal sugere que com agonistas puros dos recetores CB<sub>1</sub> não serão obtidos melhores resultados terapêuticos que os dos antagonistas adrenérgicos atualmente disponíveis. Uma vez que os canabinóides também têm ação neuroprotetora, os compostos com mais interesse terapêutico seriam os que também atuam por mecanismos não diretamente relacionados com os recetores CB<sub>1</sub> (148).

Os recetores CB<sub>1</sub> também estão presentes na retina, exercendo os agonistas canabinóides efeitos protetores contra a neurotoxicidade; o canabidiol ajudou a preservar a BHE num modelo de diabetes experimental. Tal indica que estes podem ser úteis em diversas formas de retinopatia, incluindo a diabética (149, 150).

#### **4.6. Desordens do Trato Gastrointestinal**

O sistema endocanabinóide tem um papel importante no controlo da secreção e motilidade gastrointestinal, tanto em condições fisiológicas, como em várias desordens do TGI.

Estudos farmacológicos demonstraram que a anandamida e vários agonistas do recetor CB<sub>1</sub> (WIN55,212-2, CP55,940 e ACEA), mas não agonistas seletivos do recetor CB<sub>2</sub> (JWH-133), inibem a motilidade gastrointestinal em animais. Inibidores da FAAH (N-araquidonoilserotonina e palmitoiliso-propilamida) produziram efeitos similares. Os efeitos dos agonistas CB<sub>1</sub> foram reduzidos pela administração de SR141716 (151, 152). Nos ensaios clínicos com rimonabant, fenómenos de diarreia ocorreram duas vezes mais nos indivíduos aos quais este foi administrado, sugerindo um trânsito intestinal acelerado e/ou aumento de secreções causados pelo bloqueio dos recetores CB<sub>1</sub> (153).

Os recetores CB<sub>1</sub> estão também envolvidos na regulação do esfíncter esofágico inferior, sendo a sua ativação benéfica na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Esta desordem é causada pelo relaxamento transitório do esfíncter. Em estudos animais e humanos, a administração de THC inibiu este relaxamento (154).

O sistema endocanabinóide está implicado na regulação do ácido gástrico e secreções intestinais. Em modelos laboratoriais, o THC diminuiu a secreção do ácido gástrico. Esta

secreção foi também inibida pelo HU-210 e WIN55,212-2, sendo este efeito anulado pelo bloqueio dos recetores CB<sub>1</sub>. Tal sugere que haja recetores CB<sub>1</sub> localizados nas vias colinérgicas responsáveis pela regulação da produção de ácido gástrico. Que tal é relevante a nível terapêutico foi demonstrado em modelos animais, onde a administração de ACEA ou WIN55,212-2 originou atividade contra as úlceras gástricas (155).

A doença inflamatória intestinal (DII) inclui a colite ulcerativa e a doença de Crohn, e é caracterizada por uma inflamação intestinal crónica, presumivelmente de origem autoimune. Os sintomas mais comuns envolvem dor abdominal e diarreia, o que leva a má absorção e desnutrição, sendo muitas vezes necessário remover cirurgicamente a área afetada do intestino. Os doentes com DII muitas vezes não respondem às opções terapêuticas disponíveis.

A avaliação de biópsias de intestino de doentes que sofrem desta doença revelou altos níveis de anandamida, uma grande quantidade de células com recetores CB<sub>2</sub> e um aumento da expressão de 2-AG e MAGL no epitélio do mesmo (156). Estudos indicam que tal se trata de um mecanismo compensatório causado pela inflamação característica desta patologia. Em modelos animais, a inflamação foi mais severa em espécimes deficientes no recetor CB<sub>1</sub>, enquanto a inibição da FAAH protegeu contra a colite induzida quimicamente. O inibidor do transporte da anandamida VDM11 produziu um efeito similar (157).

Pode-se então concluir que agonistas CB<sub>1</sub> e antagonistas da FAAH podem reduzir a motilidade gastrointestinal, inflamação do intestino e diarreia associada, enquanto os antagonistas CB<sub>1</sub> poderão ser usados no tratamento da obstipação.

## **4.7. Desordens Musculoesqueléticas**

### **4.7.1. Artrite Reumatoide**

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, crónica, inflamatória e sistémica, levando à deformidade, destruição e perda de função das articulações, dor crónica e uma menor qualidade de vida. As propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras dos canabinóides são extremamente revelantes nesta desordem patológica.

Em modelos animais desta patologia, o ácido ajulémico (um análogo potente dos metabolitos do THC e canabidiol) demonstrou ter ação analgésica, anti-inflamatória e imunossupressora. A administração crónica deste composto diminuiu a inflamação nas articulações e, *in vitro*, suprimiu a produção de prostaglandinas de forma mais eficaz que a indometacina (158). O ácido ajulémico também induziu a apoptose em linfócitos T humanos e inibe a produção da IL-1 $\beta$  em monócitos, o que poderá contribuir para os seus efeitos terapêuticos na artrite reumatoide e outras desordens inflamatórias (159, 160). O tratamento com canabidiol e HU-320 reduziu os níveis séricos de Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e diminuiu a resposta imune, bloqueando efetivamente a progressão da artrite (161). Em estudos com tecido bovino, o WIN55,212-2 e o HU-210 inibiram a produção de óxido nítrico

induzida pela IL-1 em condrócitos articulares, sendo este efeito inibido pelo AM281e AM630. A anandamida, WIN55,212-2 e HU-210 também inibiram a libertação de glicosaminoglicanos sulfatados e a degradação de colagénio e proteoglicano estimulada pela IL-1 (162, 163).

Num inquérito a 2969 pessoas que usavam cânabis para fins medicinais, aproximadamente 25% apontou a principal causa como sendo o alívio dos sintomas da artrite (164).

#### **4.7.2. Osteoporose**

A osteoporose é uma desordem caracterizada pela baixa densidade e deterioração dos ossos, levando a um aumento da suscetibilidade a fraturas. Os canabinóides estão envolvidos na regulação da densidade óssea, com ênfase na atividade dos recetores CB<sub>2</sub>, que são expressos em osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (165).

Em modelos animais com deficiência do recetor CB<sub>2</sub>, os indivíduos apresentaram uma perda de densidade óssea trabecular acelerada, acompanhada de um aumento da atividade dos osteoblastos trabeculares, maior número de osteoclastos e menor quantidade de percussores de osteoblastos. Nestes estudos, o HU-308 (agonista seletivo CB<sub>2</sub>), atenuou a perda de densidade óssea e estimulou marcadamente a densidade cortical através da diminuição do número de osteoclastos, e estímulo da formação de osso cortical. O HU-308 aumentou também a atividade dos osteoblastos corticais e restringiu a formação de osteoclastos trabeculares, através da inibição da proliferação dos seus percussores (166). Este papel dos recetores CB<sub>2</sub> é sustentado por um estudo com amostras humanas de doentes que sofriam desta patologia (165).

#### **4.8. Cancro**

A ação anti-proliferativa dos canabinóides nas células cancerígenas foi identificada primeiramente nos anos 70. Desde então, tem-se demonstrado que os canabinóides atuam em várias linhas celulares através de vários mecanismos.

Vários estudos indicam que os canabinóides podem inibir diretamente o desenvolvimento de células cancerígenas. Os mecanismos de ação propostos são complexos e podem envolver a indução de apoptose nas células do tumor, ações anti-proliferativas e ação nas metástases, através da inibição de angiogénese e migração das células tumorais. Os canabinóides podem inibir a expressão de mediadores pró-angiogénicos ou dos seus recetores, e reduzir a hiperplasia vascular associada com a formação de metástases (167).

Os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> são responsáveis pela proliferação, mobilidade, invasão, adesão e apoptose de células tumorais tanto *in vitro*, como *in vivo*. A ativação destes recetores leva a vários eventos, afetando os canais de cálcio e potássio, regulação dos membros da família das proteíno-cinases ativadas por mitógenos (MAPK) e modulação dos

### Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

níveis de adenil ciclase e de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Os canabinóides modulam a proliferação, ciclo celular e apoptose de vários tipos de cancro (167).

O cancro da mama é a segunda causa de morte relacionada com cancros em mulheres. A expressão dos recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> foi descrita em diferentes tecidos e linhas celulares do cancro da mama. Os agonistas canabinóides anandamida, 2-metil-2'-F-anandamida (Met-F-AEA - análogo da anandamida), JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-122, JWH-133, JWH-210, WIN55,212-2, THC e o inibidor da FAAH URB597 inibiram a proliferação e induziram a apoptose de células tumorais *in vitro* (168, 169). O JWH-015 também reduziu a proliferação de metástases no osso e a dor e perda de densidade óssea associadas (170).

O cancro da próstata é o mais comum entre os homens. Nos seus tecidos, os níveis de expressão dos recetores canabinóides encontram-se elevados quando comparados com células epiteliais de uma próstata normal (171). O THC, WIN55,212-2, R(+)-metanandamida, canabidiol, anandamida, JWH-015, HU-120 e a noladina (análogo do 2-AG) exerceram efeitos anti-proliferativos, apoptóticos e anti-invasivos *in vitro* e *in vivo* (172, 173). Um outro estudo demonstrou também uma maior expressão da FAAH em células do cancro da próstata, propondo que a inibição desta poderia ajudar à sobrevivência do doente oncológico (174).

O cancro do pulmão é o que tem maiores taxas de mortalidade. Os canabinóides têm o potencial de interromper o desenvolvimento deste tumor sem dar origem a efeitos secundários marcados. O canabidiol e o JWH-133 demonstraram potencial anti-proliferativo e de regressão do tumor *in vitro* (175, 176). A inibição da FAAH levou ao aumento dos níveis de anandamida, o que eventualmente levou à interrupção do ciclo celular e apoptose (177).

O melanoma é a principal causa de morte em cancros relacionados com a pele. Os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> são expressos na pele normal e em pele afetada por esta patologia. No entanto, a ativação destes recetores induz a morte por apoptose das células cancerígenas, sem afetar as células epidérmicas normais. O WIN55,212-2 e JWH-133 também afetam as linhas celulares deste tipo de tumor, e reduziram tumores malignos em modelos animais (178).

O cancro dos pâncreas é um dos mais agressivos. Os recetores canabinóides presentes nas células cancerígenas pancreáticas podem afetar o nível de dor e o prognóstico de doentes que sofrem desta patologia. A administração de canabinóides levou à apoptose destas células maioritariamente através da regulação do recetor CB<sub>2</sub> (179). No entanto, um estudo demonstrou que a administração de AM251 (antagonista dos recetores CB<sub>1</sub>) também provocou a apoptose em células cancerígenas, por mecanismos independentes dos recetores canabinóides (180).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

O condrossarcoma e o osteossarcoma são os câncros ósseos mais frequentes. As metástases nos ossos são também uma das complicações mais frequentes dos câncros - o cancro da mama e o cancro da próstata formam metástases principalmente no osso (181). *In vitro*, o WIN55,212-2 induziu a apoptose das células cancerígenas, enquanto *in vivo*, a administração de AM1241 resultou numa diminuição da perda de densidade óssea, levando a uma diminuição da ocorrência de fraturas (182, 183). O JWH-015 aumentou a sobrevivência dos indivíduos sem causar os efeitos secundários comuns às opções terapêuticas atuais (184).

Os gliomas são uma das formas de cancro do cérebro mais agressivas, sendo muito resistentes à quimioterapia convencional. Em tecidos deste tumor, a expressão de recetores CB<sub>2</sub> é mais elevada do que a de recetores CB<sub>1</sub>. Em modelos animais, a administração de canabinóides (THC, JWH-133, WIN55,212-2 e canabidiol) inibiu o crescimento tumoral, induzindo a apoptose das células e limitando a angiogénese (185). O KM-233, um ligando canabinóide desenvolvido recentemente, também demonstrou eficácia (186). *In vitro*, o tratamento combinado de THC e temozolamida exerceu uma ação antitumoral forte, afetando tumores resistentes à temozolamida (187). Para aumentar a eficácia dos canabinóides, foram utilizados métodos de microencapsulação para facilitar a libertação sustentada destes compostos ao longo de vários dias. A administração de canabidiol e THC em micropartículas reduziu o crescimento tumoral, a proliferação celular e aumentou a apoptose *in vivo* (188).

Os recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> são expressos em grande quantidade no linfoma de células do manto e no linfoma não-Hodgkin das células B. O THC, R(+)-metanandamida e WIN55,212-2 atuaram nestes tipos de tumor de células do sistema imunitário (189).

O cancro oral ocorre principalmente nos lábios, língua e garganta. A radioterapia e cirurgia são os tratamentos mais comuns. O THC induziu a apoptose em células cancerígenas malignas *in vitro* (190).

No carcinoma da tiroide, o JWH-133, o WIN55,212-2 e a Met-F-AEA induziram a apoptose de células cancerígenas *in vitro* (191).

## **5. Canabinóides sintéticos enquanto drogas de abuso**

As “*designer drugs*” são substâncias produzidas em laboratório que têm como finalidade provocar efeitos psicotrópicos semelhantes aos das drogas cuja posse e/ou distribuição são ilegais. A maioria é desenvolvida através da substituição de estruturas químicas de substâncias psicoativas já existentes. A “*Spice*” foi inicialmente uma alternativa legal à canábis, produzindo efeitos semelhantes e não sendo detetada pelos métodos de

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

screening habituais. Trata-se de uma mistura de plantas à qual foi adicionada uma variedade de aditivos, nomeadamente canabinóides sintéticos.

Pouco se conhece sobre a farmacologia e toxicologia das plantas existentes em embalagens de “Spice”. Elas parecem ter sido escolhidas para inclusão porque, tradicionalmente, são conhecidas como substitutos de cânabis, podendo os utilizadores esperar efeitos semelhantes (13).

Tabela 2 - Plantas mais comuns na “Spice” (13)

Nome Comum	Espécie
Feijão-da-praia	<i>Canavalia maritima</i> ; syn. <i>C. rosea</i>
Nenúfar branco europeu e Nenúfar azul egípcio	<i>Nymphaea alba</i> e <i>N. caerulea</i>
“Dwarf skullcap”	<i>Scutellaria nana</i>
“Indian warrior”	<i>Pedicularis densiflora</i>
Rabo-de-Leão	<i>Leonotis leonurus</i>
Maconha Brava	<i>Zornia latifolia</i> ou <i>Z. diphylla</i>
Flor-de-lótus	<i>Nelumbo nucifera</i>
“Marijuanilla” (Pequena Marijuana)	<i>Leonurus sibiricus</i>
Malva-branca	<i>Althaea officinalis</i>
Rosa-de-Mosqueta	<i>Rosa canina</i>

Com base no que se conhece acerca do conteúdo químico destas plantas, pode esperar-se que pelo menos o “Indian warrior” e o Rabo-de-leão possam ter efeitos psicoativos (13). As embalagens de “Spice” contêm também compostos que vão “mascarar” a sua composição, como é o caso do tocoferol (vitamina E), eugenol e ácidos gordos (192). Agentes psicotrópicos como a *Salvia divinorum* e *Kratom* foram também já identificados nestas misturas (193).

Os canabinóides sintéticos adicionados à “Spice” pertencem a quatro grupos principais, quimicamente distintos:

- Compostos JWH - sintetizados por John W. Huffman nos anos 80, sendo o JWH-018 o mais estudado e caracterizado;
- Compostos CP - ciclohexilfenóis sintetizados pela Pfizer nos anos 70, sendo o CP-47,497 e o seu análogo C8 os mais conhecidos;
- Compostos HU - sintetizados nos anos 60 na Universidade Hebraica de Israel;
- Benzoilindóis - compostos como o AM-694 e RCS-4 (194).

Ao contrário do THC (agonista parcial CB<sub>1</sub>, com baixa potência), os canabinóides sintéticos usados na “Spice” são potentes agonistas dos recetores CB<sub>1</sub>. O CP-47,497 e o HU-210 são pelo menos três e cem vezes mais potente que o THC, respetivamente (192).



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Embora a preparação clandestina de compostos como o HU-210 e CP-47,497 requeira técnicas de síntese estereosseletivas, os compostos JWH são bastante fáceis de preparar. Não apresentam problemas de estereosseletividade e a síntese realiza-se através de processos bem conhecidos, nomeadamente modificações à reação de acilação de Friedel-Crafts (195).

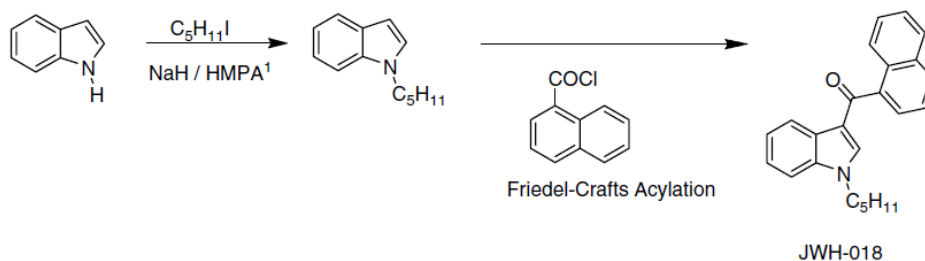


Figura 5 - Síntese do JWH-018 a partir de um indol (195)

Um exemplo é a síntese do JWH-018 esquematizada na Figura 5. Envolve a aquisição do *N*-alquilindol apropriado (neste caso, o 1-pentilindol) comercialmente, ou através da sua síntese, que não é complicada. Dá-se então a acilação de Friedel-Crafts para obtenção do JWH-018. Logicamente, se um dos compostos da série JWH for proibido por nova legislação, é relativamente fácil sintetizar outro composto, bastando iniciar o processo de síntese com um alquilindol diferente (195).

Os laboratórios clandestinos produzem constantemente novos canabinóides sintéticos para substituir os compostos proibidos. Consequentemente existem dezenas, talvez centenas, de compostos canabinóides psicoativos no mercado. Esta vasta seleção, juntamente com a falta de controlo da manufatura e distribuição, resulta numa composição altamente variável e imprevisível da “*Spice*” e produtos análogos. A distribuição irregular dos canabinóides sintéticos na mistura de plantas pode resultar em “*hot spots*”, tornando a dosagem dos mesmos difícil e imprevisível, aumentando o risco de overdose. Mesmo os utilizadores mais experientes correm este risco, não só devido aos “*hot spots*”, mas também devido aos rótulos incorretos e às constantes mudanças de composição realizadas sem qualquer tipo de aviso ao consumidor (192).

A “*Spice*” é consumida geralmente através do fumo seja de um “charro”, seja de um cachimbo. A maioria dos canabinóides sintéticos presentes são altamente lipofílicos e são inalados sem se degradarem. Este modo de administração é preferido porque permite um rápido início de ação dos compostos canabinóides. No entanto, também é praticada a administração por via oral, embora seja menos comum. O início de ação é retardado devido à metabolização hepática dos canabinóides antes de atingirem a circulação sistémica. A preparação de chás é improvável devido à baixa solubilidade destes compostos. Não se conhecem casos de administração por via parenteral (12).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Não existem ensaios clínicos controlados para a utilização de “*Spice*”. A maioria da informação relativa a este fenómeno provém de fóruns da Internet, chamadas para centros de controlo de venenos e alguma literatura médica, nomeadamente “*case reports*” oriundos dos serviços de emergência que retratam reações extremas ao consumo de “*Spice*” (13).

Embora muitos dos efeitos da “*Spice*” sejam semelhantes aos efeitos da canábis, existem diferenças, especialmente a nível da intensidade.

Os efeitos psicoativos agudos típicos da “*Spice*” incluem euforia, sensação de bem-estar, calma, relaxamento, criatividade aumentada, alterações de perceção moderadas, limitação da capacidade de atenção e da memória. De forma semelhante à canábis, podem ocorrer reações opostas como euforia ou disforia, excitação ou sedação. Existem registos da ocorrência de ataques de pânico após consumo de “*Spice*”, bem como tentativas de suicídio (196).

Os sintomas psicóticos associados à “*Spice*” incluem alucinações visuais e auditórias, paranoia, agitação, agressão, catatonía, despersonalização e dissociação. As alterações visuais são descritas como “fractais”, “rastros”, “*flashes* de cor” e “padrões geométricos”. Estes sintomas são efémeros e desaparecem espontaneamente, sem necessidade de auxílio médico. No entanto, estas reações psicóticas são uma das razões mais comuns da procura de urgências por parte dos utilizadores de “*Spice*”. Tipicamente, estes sintomas não duram mais do que algumas horas, mas existem casos documentados em que a psicose se prolongou durante semanas a meses (197).

As consequências a nível neurológico englobam tremores, ataxia, nistagmo, fasciculações, hiperflexão e hiperextensão. Existem vários casos de convulsões provocadas por “*Spice*”. Os efeitos cognitivos mais comuns são as limitações a nível do manuseamento de máquinas pesadas (197, 198).

Os efeitos a nível do sistema cardiovascular abrangem a taquicardia e hipertensão. Os utilizadores apresentam-se às urgências com palpitações, dores no peito e arritmias. Muitas vezes apresentam também sintomas de pânico, tornando-se difícil diferenciar até que ponto os sintomas cardiovasculares são devidos ao estado de ansiedade (199).

O consumo de “*Spice*” pode induzir náusea e emese, mas também pode estimular o apetite. Outras consequências podem incluir xerostomia, olhos vermelhos, miose, midríase, visão turva, sensibilidade à luz, tosse e inflamação a nível dos pulmões. Existem também casos que utilizadores que sofreram de hipertermia, rbdomiólise e sensação de zumbido nos ouvidos (197, 200).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Os fenômenos de tolerância e dependência documentados são escassos e estão associados ao uso crônico de “*Spice*”. Os sintomas incluem diaforese, tremores, palpitações, insônia, taquicardia, hipertensão, hiperventilação, dores de cabeça, diarreia, emese e estados de humor depressivos. Maioritariamente, estes sintomas desapareceram no espaço de uma semana (201).

Embora recentemente tenham sido desenvolvidos testes rápidos para detecção de alguns canabinóides sintéticos na urina, o seu uso ainda não é generalizado, e o pessoal clínico tem de se basear nos sintomas apresentados e historial do doente para fazer o seu diagnóstico (202). Não existe um tratamento farmacológico específico para a intoxicação por canabinóides sintéticos. Assim, o tratamento é sintomático, abrangendo uma terapêutica de suporte (oxigênio e administração de fluidos), a administração parenteral de benzodiazepinas (no caso de convulsões, agitação e ansiedade), de antieméticos no caso de vômitos, etc (197, 203).

O perfil farmacocinético e farmacodinâmico da maioria dos canabinóides sintéticos em humanos não é completamente conhecido. Como já foi referido, estes compostos tendem a ser altamente lipofílicos, pelo que se pode esperar que apresentem um grande volume de distribuição, podendo acumular-se nos compartimentos lipídicos do corpo. Tal está de acordo com a detecção de compostos canabinóides em amostras de sangue dias depois do último consumo (12).

No que diz respeito ao metabolismo, já foi demonstrado que estes compostos são primeiramente oxidados pelas enzimas do citocromo P450 (CYPs) e, seguidamente, conjugados por glucoronosiltransferases (UGTs). Em estudos realizados *in vitro*, identificaram-se a CYP2C9 e a CYP1A2 como as isoformas primariamente envolvidas na oxidação do JWH-018 e AM2201 (dois compostos comuns na “*Spice*”). Embora sejam associadas ao metabolismo hepático, as CYPs são expressas em vários tecidos do corpo. A CYP2C9 é expressa em grande quantidade no intestino, estando envolvida no metabolismo dos canabinóides sintéticos após administração oral. A CYP1A2 é abundante nos pulmões, metabolizando estes compostos quando são fumados (204).

A presença de altas concentrações de metabolitos conjugados dos canabinóides sintéticos em amostras de urina humana, e a sua ausência nas amostras séricas, indica que a conjugação com o ácido glucorónico é necessária para a eliminação destes compostos na urina. Em estudos laboratoriais, determinou-se que as isoformas das enzimas UGT primariamente envolvidas neste processo são a UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 (a nível hepático), UGT1A7 (a nível pulmonar) e UGT1A3 (a nível cerebral) (205). Os metabolitos monohidroxilados do JWH-018, JWH-073 e AM2201 retêm a afinidade e atividade a nível dos recetores CB<sub>1</sub>. Esta ação pode ser sinérgica com a atividade de outros canabinóides presentes na “*Spice*”, resultando numa toxicidade aumentada (204).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Uma vez que a “*Spice*” é constituída por canabinóides sintéticos pertencentes a várias classes químicas, e que a sua constituição está constantemente a mudar, o desenvolvimento de métodos capazes de detetar todos estes componentes na mistura de plantas ou em amostras biológicas torna-se difícil.

Um método básico para a análise da mistura de plantas passa pela extração dos componentes lipofílicos localizados à superfície, com recurso a um solvente orgânico à temperatura ambiente. O uso de temperaturas mais altas ou de técnicas mais morosas poderia resultar na extração de mais componentes, mas tal resultaria em cromatogramas mais complexos, tornando difícil a diferenciação entre os constituintes naturais das plantas e os compostos sintéticos. O extrato obtido é depois analisado por Cromatografia Gasosa (GC) e Espectrometria de Massa (MS), de modo a identificar os compostos ativos por comparação com uma biblioteca de espectros de canabinóides sintéticos conhecidos. Quando aparecem novos compostos, a melhor forma de encontrar a sua estrutura química é através do isolamento do respetivo composto por cromatografia. Este é depois analisado por  $^1\text{H}$ - e  $^{13}\text{C}$ -NMR (Ressonância Magnética Nuclear). A espectrometria de massa permite saber qual a fórmula molecular do composto. Outra abordagem que também usada é o recurso à Cromatografia Gasosa bidimensional acoplada a Espectrometria de Massa (GC-GC-MS), possibilitando a identificação de vários aditivos sintéticos originários do mesmo laboratório clandestino (12).

Desde 2012, vários outros métodos têm sido utilizados analisar misturas de “*Spice*”. Estes incluem a *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS), a *Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry* (DART-MS) e a *Electrospray Ionization Quadrupole-Time-Of-Flight tandem Mass Spectrometry* (ESI-QTOF-MS) (206-208).

Os métodos disponíveis para a análise de amostras biológicas são mais limitados. Nos poucos estudos publicados até agora, recorreu-se a simples extrações líquido-líquido, seguidas de análise por Cromatografia Líquida e Espectrometria de Massa em tandem (LC-MS/MS) (12).

Os dados epidemiológicos recolhidos até agora provêm de fóruns da Internet e questionários realizados em várias escolas e universidades. Como ainda não existem métodos padronizados para a deteção de canabinóides sintéticos em amostras biológicas, constatou-se que o consumo de “*Spice*” se tornou popular entre a faixa etária mais jovem (estudantes do secundário e universidade, principalmente do sexo masculino) e por pessoas que são sujeitas a testes de *screening* regularmente (funcionários das Forças Armadas, doentes de clínicas psiquiátricas, reclusos, etc.). Dá-se também o consumo concomitante com substâncias como tabaco, opióides, benzodiazepinas, anfetaminas, cocaína, álcool e canábis. No entanto, desde a proibição legal de vários canabinóides sintéticos, a popularidade da “*Spice*” diminuiu (209).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Devido ao crescimento do fenómeno “*Spice*”, desde 2009 que a União Europeia emite legislação destinada a controlar a manufatura, distribuição e consumo de Novas Substâncias Psicoativas, incluindo canabinóides sintéticos. O que também sucede nos EUA mas, enquanto neste país as proibições tendem a centrar-se numa lista de compostos específicos a ser banidos, o EMCDDA dá preferência às proibições mais genéricas, que abrangem grupos inteiros de compostos sintéticos (13).

Em Portugal foram tomadas, em 2012, novas medidas relativamente à expansão do fenómeno das Novas Substâncias Psicoativas, tendo sido alterado pela décima nona vez o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que aprova o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas. Paralelamente é publicada na Madeira a primeira legislação que aprova normas para a proteção dos cidadãos e para a redução da oferta de “drogas legais”, o que levou ao encerramento das 6 lojas existentes no arquipélago (210).

Em 2013, foi publicado o Decreto-lei n.º 54/2013, de 17 de abril. Este decreto define o regime jurídico da prevenção e proteção contra a publicidade e o comércio das Novas Substâncias Psicoativas já conhecidas e de outras que venham a surgir no mercado, proibindo a sua produção, importação, exportação, publicidade, distribuição, venda, detenção, ou disponibilização. Prevê também a possibilidade das autoridades de saúde territorialmente competentes determinarem o encerramento dos estabelecimentos, ou outros locais abertos ao público, ou ainda a suspensão da atividade para os fins considerados de grave risco para a saúde pública. Paralelamente é publicada a Portaria n.º 154/2013, de 17 de abril, que aprova a lista de Novas Substâncias Psicoativas a que se refere o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril, tornando-as ilícitas (210).

## **6. Conclusões e perspetivas futuras**

A canábis é usada há séculos tanto pelos seus benefícios terapêuticos, como pelos seus efeitos psicoativos, que a tornam uma droga de abuso de eleição. A descoberta do THC e dos recetores canabinóides veio transportar esta problemática para o âmbito das novas substâncias psicoativas, através do desenvolvimento dos canabinóides sintéticos.

Como já aqui foi demonstrado, os canabinóides sintéticos têm um potencial terapêutico significativo, tendo sido investigados com variados graus de sucesso no âmbito de diversas patologias - dor, inflamação, desordens do SNC, respiratórias e cardiovasculares, problemas oculares, doenças do TGI e musculoesqueléticas, cancro, etc. Os benefícios do desenvolvimento de novas terapias, possivelmente mais eficazes ou com menos efeitos secundários, são evidentes. O caso mais perceptível é o do cancro, já que a compreensão de

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

como o sistema endocanabinóides atua nos vários tipos de cancro seria benéfica. Os canabinóides têm maior especificidade para as células cancerígenas do que para as células normais, e a combinação de terapias canabinóides com as quimioterapias convencionais poderia ajudar a diminuir a toxicidade e a ultrapassar a resistência que se observa na sua implementação. No entanto, e apesar dos fármacos com princípios canabinóides já comercializados (*Sativex*<sup>®</sup>, *Marinol*<sup>®</sup>, *Cannador*<sup>®</sup>), a transposição dos estudos *in vitro* e *in vivo* para ensaios clínicos em humanos revela-se complicada. A ativação dos recetores CB<sub>1</sub> está associada a efeitos secundários psicotrópicos, podendo estes manifestar-se com gravidade. Foi o que aconteceu com o fármaco *Acomplia*<sup>®</sup>, que foi retirado do mercado por provocar efeitos depressivos e ideias suicidas. No entanto, existem várias estratégias que podem ser utilizadas para evitar estes efeitos secundários: limitação do acesso dos agonistas CB<sub>1</sub> ao SNC, uso de agonistas seletivos dos recetores CB<sub>2</sub>, inibição do metabolismo dos endocanabinóides e uso de antagonistas neutros dos recetores CB<sub>1</sub>.

Paralelamente ao desenvolvimento de canabinóides sintéticos para potencial uso terapêutico surge também a sua utilização como drogas de abuso. Os componentes sintéticos da “*Spice*” são maioritariamente agonistas seletivos dos recetores CB<sub>1</sub>, assim escolhidos devido aos seus efeitos psicoativos. Devido a estes efeitos e às semelhanças estruturais com o THC, as misturas semelhantes à “*Spice*” são comercializadas como formas “legais” de canábis. Enquanto droga de abuso, a “*Spice*” não provoca fenómenos de tolerância e dependência facilmente, sendo necessário um uso crónico e prolongado para que tal aconteça. Estas propriedades tornam as misturas atrativas para consumidores inexperientes, que são sujeitos frequentemente a testes de *screening* ou que acham que esta é uma “droga segura”. No entanto, as composições variáveis e inesperadas de canabinóides e plantas presentes na “*Spice*” tornam os seus efeitos imprevisíveis e perigosos, o que muitas vezes leva os seus consumidores a procurarem atenção médica. Devido à variabilidade de efeitos desta droga, não existe um tratamento padronizado que auxilie os profissionais de saúde, sendo o tratamento maioritariamente sintomático. O despiste do consumo de “*Spice*” também não é fácil, pois não existe um teste rápido que possa ser realizado de imediato e que abranja todos os canabinóides sintéticos que eventualmente possam estar presentes na mistura consumida. Esta é também a origem dos problemas de legislação existentes em torno destes compostos, não sendo fácil impor proibições a drogas que estão constantemente a ser alteradas.

Posto isto, e apesar dos problemas associados ao desenvolvimento de terapias canabinóides e ao seu potencial risco de abuso, pode concluir-se que a investigação médica nesta área é promissora. Uma compreensão mais completa dos mecanismos de ação, perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, ações terapêuticas e efeitos secundários dos canabinóides sintéticos permitiria o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e uma maior facilidade na regulação e monitorização do consumo de “*Spice*”.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153-7.
2. Zubrzycki M, Liebold A, Janecka A, Zubrzycka M. A new face of endocannabinoids in pharmacotherapy. Part I: protective role of endocannabinoids in hypertension and myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(2):171-81.
3. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):83-90.
4. Gerra G, Zaimovic A, Gerra ML, Ciccocioppo R, Cippitelli A, Serpelloni G, et al. Pharmacology and toxicology of Cannabis derivatives and endocannabinoid agonists. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2010;5(1):46-52.
5. Zygmunt PM, Julius I, Di Marzo I, Hogestatt ED. Anandamide - the other side of the coin. *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21(2):43-4.
6. Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease--successes and failures. *FEBS J.* 2013;280(9):1918-43.
7. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):389-462.
8. Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66(2-3):101-21.
9. Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;38(1):4-15.
10. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1607):3353-63.
11. Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* 2009;5(3):153-68.
12. United Nations Office on Drugs and Crime. Synthetic cannabinoids in herbal products. 2011. Available from: [www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic\\_Cannabinoids.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf).
13. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Understanding the "Spice" phenomenon. 2009. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/spice>.
14. Di Marzo V, Petrocellis LD. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med.* 2006;57:553-74.
15. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):161-202.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

16. Ashton JC, Friberg D, Darlington CL, Smith PF. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: an immunohistochemical study. *Neurosci Lett*. 2006;396(2):113-6.
17. Berry EM, Mechoulam R. Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol Ther*. 2002;95(2):185-90.
18. Williams CM, Kirkham TC. Reversal of delta 9-THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71(1-2):333-40.
19. Kirkham TC, Tucci SA. Endocannabinoids in appetite control and the treatment of obesity. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5(3):272-92.
20. Di Marzo V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(8):1356-67.
21. Després JP. Pleiotropic effects of rimonabant: clinical implications. *Curr Pharm Des*. 2009;15(5):553-70.
22. Després JP, Golay A, Sjöström L, Group RiO-LS. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2121-34.
23. Addy C, Wright H, Van Laere K, Gantz I, Erondy N, Musser BJ, et al. The acyclic CB1R inverse agonist taranabant mediates weight loss by increasing energy expenditure and decreasing caloric intake. *Cell Metab*. 2008;7(1):68-78.
24. Griffith DA, Hadcock JR, Black SC, Iredale PA, Carpino PA, DaSilva-Jardine P, et al. Discovery of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide hydrochloride (CP-945,598), a novel, potent, and selective cannabinoid type 1 receptor antagonist. *J Med Chem*. 2009;52(2):234-7.
25. Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997;13(4):305-15.
26. Nauck F, Klaschik E. [Cannabinoids in the treatment of the cachexia-anorexia syndrome in palliative care patients]. *Schmerz*. 2004;18(3):197-202.
27. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care*. 1994;10(1):14-8.
28. Iversen L, Chapman V. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(1):50-5.
29. Hohmann AG, Herkenham M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience*. 1999;92(4):1171-5.
30. Ibrahim MM, Rude ML, Stagg NJ, Mata HP, Lai J, Vanderah TW, et al. CB2 cannabinoid receptor mediation of antinociception. *Pain*. 2006;122(1-2):36-42.
31. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):3093-8.
32. Spadone C. [Neurophysiology of cannabis]. *Encephale*. 1991;17(1):17-22.



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

33. Nicolodi M, Volpe AR, Sicuteri F. Fibromyalgia and headache. Failure of serotonergic analgesia and N-methyl-D-aspartate-mediated neuronal plasticity: their common clues. *Cephalalgia*. 1998;18 Suppl 21:41-4.
34. Fimiani C, Liberty T, Aquirre AJ, Amin I, Ali N, Stefano GB. Opiate, cannabinoid, and eicosanoid signaling converges on common intracellular pathways nitric oxide coupling. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 1999;57(1):23-34.
35. Manzanares J, Julian M, Carrascosa A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol*. 2006;4(3):239-57.
36. Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ, et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci*. 2007;10(7):870-9.
37. López-Rodríguez ML, Viso A, Ortega-Gutiérrez S, Lastres-Becker I, González S, Fernández-Ruiz J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel arachidonic acid derivatives as highly potent and selective endocannabinoid transporter inhibitors. *J Med Chem*. 2001;44(26):4505-8.
38. Maione S, De Petrocellis L, de Novellis V, Moriello AS, Petrosino S, Palazzo E, et al. Analgesic actions of N-arachidonoyl-serotonin, a fatty acid amide hydrolase inhibitor with antagonistic activity at vanilloid TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol*. 2007;150(6):766-81.
39. Comelli F, Giagnoni G, Bettoni I, Colleoni M, Costa B. The inhibition of monoacylglycerol lipase by URB602 showed an anti-inflammatory and anti-nociceptive effect in a murine model of acute inflammation. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):787-94.
40. Ligresti A, Petrosino S, Di Marzo V. From endocannabinoid profiling to 'endocannabinoid therapeutics'. *Curr Opin Chem Biol*. 2009;13(3):321-31.
41. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics*. 2009;6(4):713-37.
42. Burstein SH, Karst M, Schneider U, Zurier RB. Ajulemic acid: A novel cannabinoid produces analgesia without a "high". *Life Sci*. 2004;75(12):1513-22.
43. Russo R, LoVerme J, La Rana G, D'Agostino G, Sasso O, Calignano A, et al. Synergistic antinociception by the cannabinoid receptor agonist anandamide and the PPAR-alpha receptor agonist GW7647. *Eur J Pharmacol*. 2007;566(1-3):117-9.
44. Holt S, Paylor B, Boldrup L, Alajakku K, Vandevoorde S, Sundström A, et al. Inhibition of fatty acid amide hydrolase, a key endocannabinoid metabolizing enzyme, by analogues of ibuprofen and indomethacin. *Eur J Pharmacol*. 2007;565(1-3):26-36.
45. D'Ambra TE, Estep KG, Bell MR, Eissenstat MA, Josef KA, Ward SJ, et al. Conformationally restrained analogues of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor. *J Med Chem*. 1992;35(1):124-35.
46. Mato S, Chevalleyre V, Robbe D, Pazos A, Castillo PE, Manzoni OJ. A single in-vivo exposure to delta 9THC blocks endocannabinoid-mediated synaptic plasticity. *Nat Neurosci*. 2004;7(6):585-6.
47. Correa F, Mestre L, Molina-Holgado E, Arévalo-Martín A, Docagne F, Romero E, et al. The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implications on CNS inflammation. *Mini Rev Med Chem*. 2005;5(7):671-5.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

48. Grigorenko E, Kittler J, Clayton C, Wallace D, Zhuang S, Bridges D, et al. Assessment of cannabinoid induced gene changes: tolerance and neuroprotection. *Chem Phys Lipids*. 2002;121(1-2):257-66.
49. Zhuang SY, Bridges D, Grigorenko E, McCloud S, Boon A, Hampson RE, et al. Cannabinoids produce neuroprotection by reducing intracellular calcium release from ryanodine-sensitive stores. *Neuropharmacology*. 2005;48(8):1086-96.
50. Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behl C. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem*. 2002;80(3):448-56.
51. Leker RR, Gai N, Mechoulam R, Ovadia H. Drug-induced hypothermia reduces ischemic damage: effects of the cannabinoid HU-210. *Stroke*. 2003;34(8):2000-6.
52. Shohami E, Novikov M, Bass R. Long-term effect of HU-211, a novel non-competitive NMDA antagonist, on motor and memory functions after closed head injury in the rat. *Brain Res*. 1995;674(1):55-62.
53. Nadler V, Mechoulam R, Sokolovsky M. Blockade of  $45\text{Ca}^{2+}$  influx through the N-methyl-D-aspartate receptor ion channel by the non-psychoactive cannabinoid HU-211. *Brain Res*. 1993;622(1-2):79-85.
54. Abood ME, Rizvi G, Sallapudi N, McAllister SD. Activation of the CB1 cannabinoid receptor protects cultured mouse spinal neurons against excitotoxicity. *Neurosci Lett*. 2001;309(3):197-201.
55. Shen M, Thayer SA. Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity. *Mol Pharmacol*. 1998;54(3):459-62.
56. Knoller N, Levi L, Shoshan I, Reichenthal E, Razon N, Rappaport ZH, et al. Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Crit Care Med*. 2002;30(3):548-54.
57. Maas AI, Murray G, Henney H, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, et al. Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):38-45.
58. Killestein J, Polman CH. Current trials in multiple sclerosis: established evidence and future hopes. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(3):253-60.
59. Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin K, et al. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci*. 1999;19(8):2987-95.
60. Loubopoulos A, Grigoriadis N, Lagoudaki R, Touloumi O, Polyzoidou E, Mavromatis I, et al. Administration of 2-arachidonoylglycerol ameliorates both acute and chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res*. 2011;1390:126-41.
61. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. 2000;404(6773):84-7.
62. Cabranes A, Pryce G, Baker D, Fernández-Ruiz J. Changes in CB1 receptors in motor-related brain structures of chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis mice. *Brain Res*. 2006;1107(1):199-205.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

63. Ni X, Geller EB, Eppihimer MJ, Eisenstein TK, Adler MW, Tuma RF. Win 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, attenuates leukocyte/endothelial interactions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Mult Scler.* 2004;10(2):158-64.
64. Ligresti A, Cascio MG, Pryce G, Kulasegram S, Beletskaya I, De Petrocellis L, et al. New potent and selective inhibitors of anandamide reuptake with antispastic activity in a mouse model of multiple sclerosis. *Br J Pharmacol.* 2006;147(1):83-91.
65. Arévalo-Martín A, Vela JM, Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2003;23(7):2511-6.
66. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9395):1517-26.
67. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler.* 2004;10(4):434-41.
68. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(6):812-9.
69. Maccarrone M, Battista N, Centonze D. The endocannabinoid pathway in Huntington's disease: a comparison with other neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol.* 2007;81(5-6):349-79.
70. Brotchie JM. CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(1):54-61.
71. González S, Scorticati C, García-Arencibia M, de Miguel R, Ramos JA, Fernández-Ruiz J. Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2006;1073-1074:209-19.
72. Gubellini P, Picconi B, Bari M, Battista N, Calabresi P, Centonze D, et al. Experimental parkinsonism alters endocannabinoid degradation: implications for striatal glutamatergic transmission. *J Neurosci.* 2002;22(16):6900-7.
73. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology.* 2001;57(11):2108-11.
74. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology.* 2004;63(7):1245-50.
75. Venderová K, Růžicka E, Voríšek V, Visnovský P. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Mov Disord.* 2004;19(9):1102-6.
76. Glass M, Dragunow M, Faull RL. 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.
77. Lastres-Becker I, de Miguel R, De Petrocellis L, Makriyannis A, Di Marzo V, Fernández-Ruiz J. Compounds acting at the endocannabinoid and/or endovanilloid systems reduce hyperkinesia in a rat model of Huntington's disease. *J Neurochem.* 2003;84(5):1097-109.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

78. Palazuelos J, Aguado T, Pazos MR, Julien B, Carrasco C, Resel E, et al. Microglial CB2 cannabinoid receptors are neuroprotective in Huntington's disease excitotoxicity. *Brain*. 2009;132(Pt 11):3152-64.
79. 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.
80. de Lago E, Urbani P, Ramos JA, Di Marzo V, Fernández-Ruiz J. Arvanil, a hybrid endocannabinoid and vanilloid compound, behaves as an antihyperkinetic agent in a rat model of Huntington's disease. *Brain Res*. 2005;1050(1-2):210-6.
81. 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):2254-9.
82. 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):701-8.
83. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):459-65.
84. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(2):57-61.
85. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1688-700.
86. Carter GT, Rosen BS. Marijuana in the management of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001;18(4):264-70.
87. Bilsland LG, Dick JR, Pryce G, Petrosino S, Di Marzo V, Baker D, et al. Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. *FASEB J*. 2006;20(7):1003-5.
88. Shoemaker JL, Seely KA, Reed RL, Crow JP, Prather PL. The CB2 cannabinoid agonist AM-1241 prolongs survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis when initiated at symptom onset. *J Neurochem*. 2007;101(1):87-98.
89. Amtmann D, Weydt P, Johnson KL, Jensen MP, Carter GT. Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hosp Palliat Care*. 2004;21(2):95-104.
90. Weksler ME, Gouras G, Relkin NR, Szabo P. The immune system, amyloid-beta peptide, and Alzheimer's disease. *Immunol Rev*. 2005;205:244-56.
91. Benito C, Núñez E, Tolón RM, Carrier EJ, Rábano A, Hillard CJ, et al. Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci*. 2003;23(35):11136-41.
92. Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol*. 2014;5:37.
93. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci*. 2005;25(8):1904-13.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

94. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm.* 2006;3(6):773-7.
95. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;185(4):524-8.
96. Passmore MJ. The cannabinoid receptor agonist nabilone for the treatment of dementia-related agitation. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(1):116-7.
97. Carlini EA, Mechoulam R, Lander N. Anticonvulsant activity of four oxygenated cannabidiol derivatives. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1975;12(1):1-15.
98. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(10):1266-72.
99. Deshpande LS, Sombati S, Blair RE, Carter DS, Martin BR, DeLorenzo RJ. Cannabinoid CB1 receptor antagonists cause status epilepticus-like activity in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. *Neurosci Lett.* 2007;411(1):11-6.
100. Luszczyk JJ, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Czuczwar SJ. Arachidonyl-2'-chloroethylamide, a highly selective cannabinoid CB1 receptor agonist, enhances the anticonvulsant action of valproate in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Eur J Pharmacol.* 2006;547(1-3):65-74.
101. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980;21(3):175-85.
102. Ban TA. Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia: a history of the diagnosis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(5):753-62.
103. Thaker GK, Carpenter WT. Advances in schizophrenia. *Nat Med.* 2001;7(6):667-71.
104. Kenchadze VG, Chkoniia ED. [Clinical features of cannabis psychosis in schizophrenia patients]. *Georgian Med News.* 2006(137):55-8.
105. Compton MT, Weiss PS, West JC, Kaslow NJ. The associations between substance use disorders, schizophrenia-spectrum disorders, and Axis IV psychosocial problems. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005;40(12):939-46.
106. Kucerova J, Tabiova K, Drago F, Micale V. Therapeutic potential of cannabinoids in schizophrenia. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2014;9(1):13-25.
107. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, et al. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des.* 2012;18(32):5131-40.
108. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther.* 2012;133(1):79-97.
109. Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Gessa GL, Muntoni AL. Cannabinoids modulate neuronal firing in the rat basolateral amygdala: evidence for CB1- and non-CB1-mediated actions. *Neuropharmacology.* 2004;46(1):115-25.
110. Hill MN, Ho WS, Sinopoli KJ, Viau V, Hillard CJ, Gorzalka BB. Involvement of the endocannabinoid system in the ability of long-term tricyclic antidepressant treatment to

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

suppress stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(12):2591-9.

111. Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):331-42.

112. Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;253(3):1002-9.

113. Marco EM, Pérez-Alvarez L, Borcel E, Rubio M, Guaza C, Ambrosio E, et al. Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in behavioural effects of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in male rats. *Behav Pharmacol*. 2004;15(1):21-7.

114. Giuliani D, Ferrari F, Ottani A. The cannabinoid agonist HU 210 modifies rat behavioural responses to novelty and stress. *Pharmacol Res*. 2000;41(1):47-53.

115. Braidia D, Limonta V, Malabarba L, Zani A, Sala M. 5-HT<sub>1A</sub> receptors are involved in the anxiolytic effect of Delta9-tetrahydrocannabinol and AM 404, the anandamide transport inhibitor, in Sprague-Dawley rats. *Eur J Pharmacol*. 2007;555(2-3):156-63.

116. Bortolato M, Mangieri RA, Fu J, Kim JH, Arguello O, Duranti A, et al. Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress. *Biol Psychiatry*. 2007;62(10):1103-10.

117. Sciolino NR, Zhou W, Hohmann AG. Enhancement of endocannabinoid signaling with JZL184, an inhibitor of the 2-arachidonoylglycerol hydrolyzing enzyme monoacylglycerol lipase, produces anxiolytic effects under conditions of high environmental aversiveness in rats. *Pharmacol Res*. 2011;64(3):226-34.

118. Witkin JM, Tzavara ET, Davis RJ, Li X, Nomikos GG. A therapeutic role for cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonists in major depressive disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(12):609-17.

119. Calhoun PS, Sampson WS, Bosworth HB, Feldman ME, Kirby AC, Hertzberg MA, et al. Drug use and validity of substance use self-reports in veterans seeking help for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(5):923-7.

120. Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA, Ressler KJ. Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(3):516-24.

121. Varvel SA, Wise LE, Niyuhire F, Cravatt BF, Lichtman AH. Inhibition of fatty-acid amide hydrolase accelerates acquisition and extinction rates in a spatial memory task. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(5):1032-41.

122. Micale V, Cristino L, Tamburella A, Petrosino S, Leggio GM, Drago F, et al. Anxiolytic effects in mice of a dual blocker of fatty acid amide hydrolase and transient receptor potential vanilloid type-1 channels. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(3):593-606.

123. Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):84-8.

124. Morales M, Wang SD, Diaz-Ruiz O, Jho DH. Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor and serotonin 3 receptor subunit A (5-HT<sub>3A</sub>) are co-expressed in GABA neurons in the rat telencephalon. *J Comp Neurol*. 2004;468(2):205-16.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

125. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):16-21.
126. Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci*. 1995;56(23-24):2097-102.
127. Le Foll B, Goldberg SR. Cannabinoid CB1 receptor antagonists as promising new medications for drug dependence. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312(3):875-83.
128. Colombo G, Serra S, Vacca G, Carai MA, Gessa GL. Endocannabinoid system and alcohol addiction: pharmacological studies. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):369-80.
129. Filip M, Gołda A, Zaniewska M, McCreary AC, Nowak E, Kolasiewicz W, et al. Involvement of cannabinoid CB1 receptors in drug addiction: effects of rimonabant on behavioral responses induced by cocaine. *Pharmacol Rep*. 2006;58(6):806-19.
130. Cohen C, Kodal E, Griebel G. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):387-95.
131. Bedi G, Cooper ZD, Haney M. Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. *Addict Biol*. 2013;18(5):872-81.
132. Ho WS, Gardiner SM. Acute hypertension reveals depressor and vasodilator effects of cannabinoids in conscious rats. *Br J Pharmacol*. 2009;156(1):94-104.
133. Lake KD, Compton DR, Varga K, Martin BR, Kunos G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(3):1030-7.
134. Bátkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, et al. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation*. 2004;110(14):1996-2002.
135. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. Blood pressure regulation by endocannabinoids and their receptors. *Neuropharmacology*. 2005;48(8):1130-8.
136. Wagner JA, Járai Z, Bátkai S, Kunos G. Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB(1) receptors. *Eur J Pharmacol*. 2001;423(2-3):203-10.
137. Smith SR, Terminelli C, Denhardt G. Modulation of cytokine responses in *Corynebacterium parvum*-primed endotoxemic mice by centrally administered cannabinoid ligands. *Eur J Pharmacol*. 2001;425(1):73-83.
138. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
139. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Staub C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature*. 2005;434(7034):782-6.
140. Calignano A, Kátóna I, Désarnaud F, Giuffrida A, La Rana G, Mackie K, et al. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature*. 2000;408(6808):96-101.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

141. Kamei J, Yoshikawa Y, Saitoh A. Effect of N-arachidonoyl-(2-methyl-4-hydroxyphenyl) amine (VDM11), an anandamide transporter inhibitor, on capsaicin-induced cough in mice. *Cough*. 2006;2:2.
142. Jan TR, Farraj AK, Harkema JR, Kaminski NE. Attenuation of the ovalbumin-induced allergic airway response by cannabinoid treatment in A/J mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;188(1):24-35.
143. Hepler RS, Frank IR. Marihuana smoking and intraocular pressure. *JAMA*. 1971;217(10):1392.
144. Porcella A, Casellas P, Gessa GL, Pani L. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;58(1-2):240-5.
145. Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, et al. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;330(4):1062-7.
146. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci*. 2001;13(2):409-12.
147. Buchwald A, Derendorf H, Ji F, Nagaraja NY, Wu WM, Bodor N. Soft cannabinoid analogues as potential anti-glaucoma agents. *Pharmazie*. 2002;57(2):108-14.
148. Hudson BD, Beazley M, Szczesniak AM, Straiker A, Kelly ME. Indirect sympatholytic actions at  $\beta$ -adrenoceptors account for the ocular hypotensive actions of cannabinoid receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339(3):757-67.
149. El-Remessy AB, Khalil IE, Matragoon S, Abou-Mohamed G, Tsai NJ, Roon P, et al. Neuroprotective effect of (-)Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite. *Am J Pathol*. 2003;163(5):1997-2008.
150. El-Remessy AB, Al-Shabrawey M, Khalifa Y, Tsai NT, Caldwell RB, Liou GI. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am J Pathol*. 2006;168(1):235-44.
151. Hinds NM, Ullrich K, Smid SD. Cannabinoid 1 (CB1) receptors coupled to cholinergic motorneurons inhibit neurogenic circular muscle contractility in the human colon. *Br J Pharmacol*. 2006;148(2):191-9.
152. Capasso R, Matias I, Lutz B, Borrelli F, Capasso F, Marsicano G, et al. Fatty acid amide hydrolase controls mouse intestinal motility in vivo. *Gastroenterology*. 2005;129(3):941-51.
153. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, Group R-ES. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365(9468):1389-97.
154. Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, Ruth M, Lehmann A, Boeckxstaens G. Effect of delta9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol*. 2009;156(1):153-62.



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

155. Rutkowska M, Fereniec-Gottbiewska L. ACEA (arachidonyl-2-chloroethylamide), the selective cannabinoid CB1 receptor agonist, protects against aspirin-induced gastric ulceration. *Pharmazie*. 2006;61(4):341-2.
156. Marquéz L, Suárez J, Iglesias M, Bermudez-Silva FJ, Rodríguez de Fonseca F, Andreu M. Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS One*. 2009;4(9):e6893.
157. Massa F, Marsicano G, Hermann H, Cannich A, Monory K, Cravatt BF, et al. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J Clin Invest*. 2004;113(8):1202-9.
158. Zurier RB, Rossetti RG, Lane JH, Goldberg JM, Hunter SA, Burstein SH. Dimethylheptyl-THC-11 oic acid: a nonpsychoactive antiinflammatory agent with a cannabinoid template structure. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):163-70.
159. Bidinger B, Torres R, Rossetti RG, Brown L, Beltre R, Burstein S, et al. Ajulemic acid, a nonpsychoactive cannabinoid acid, induces apoptosis in human T lymphocytes. *Clin Immunol*. 2003;108(2):95-102.
160. Zurier RB, Rossetti RG, Burstein SH, Bidinger B. Suppression of human monocyte interleukin-1beta production by ajulemic acid, a nonpsychoactive cannabinoid. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(4):649-55.
161. Sumariwalla PF, Gallily R, Tchilibon S, Fride E, Mechoulam R, Feldmann M. A novel synthetic, nonpsychoactive cannabinoid acid (HU-320) with antiinflammatory properties in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):985-98.
162. Mbvundula EC, Bunning RA, Rainsford KD. Effects of cannabinoids on nitric oxide production by chondrocytes and proteoglycan degradation in cartilage. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(4):635-40.
163. Mbvundula EC, Bunning RA, Rainsford KD. Arthritis and cannabinoids: HU-210 and Win-55,212-2 prevent IL-1alpha-induced matrix degradation in bovine articular chondrocytes in vitro. *J Pharm Pharmacol*. 2006;58(3):351-8.
164. Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain*. 2003;102(1-2):211-6.
165. Karsak M, Cohen-Solal M, Freudenberg J, Ostertag A, Morieux C, Kornak U, et al. Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with human osteoporosis. *Hum Mol Genet*. 2005;14(22):3389-96.
166. Ofek O, Karsak M, Leclerc N, Fogel M, Frenkel B, Wright K, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(3):696-701.
167. Bosier B, Muccioli GG, Hermans E, Lambert DM. Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(1):1-12.
168. Qamri Z, Preet A, Nasser MW, Bass CE, Leone G, Barsky SH, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(11):3117-29.

169. Koller VJ, Zlabinger GJ, Auwärter V, Fuchs S, Knasmueller S. Toxicological profiles of selected synthetic cannabinoids showing high binding affinities to the cannabinoid receptor subtype CB<sub>1</sub>. *Arch Toxicol.* 2013;87(7):1287-97.
170. Nasser MW, Qamri Z, Deol YS, Smith D, Shilo K, Zou X, et al. Crosstalk between chemokine receptor CXCR4 and cannabinoid receptor CB2 in modulating breast cancer growth and invasion. *PLoS One.* 2011;6(9):e23901.
171. Brown I, Cascio MG, Wahle KW, Smoum R, Mechoulam R, Ross RA, et al. Cannabinoid receptor-dependent and -independent anti-proliferative effects of omega-3 ethanolamides in androgen receptor-positive and -negative prostate cancer cell lines. *Carcinogenesis.* 2010;31(9):1584-91.
172. Sarfaraz S, Afaq F, Adhami VM, Mukhtar H. Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res.* 2005;65(5):1635-41.
173. Mimeault M, Pommery N, Watzet N, Bailly C, Hénichart JP. Anti-proliferative and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines: implication of epidermal growth factor receptor down-regulation and ceramide production. *Prostate.* 2003;56(1):1-12.
174. Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, Bracey MH, Giang DK, Martin BR, et al. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(16):9371-6.
175. Ramer R, Heinemann K, Merkord J, Rohde H, Salamon A, Linnebacher M, et al. COX-2 and PPAR- $\gamma$  confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(1):69-82.
176. Vidinský B, Gál P, Pilátová M, Vidová Z, Solár P, Varinská L, et al. Anti-proliferative and anti-angiogenic effects of CB2R agonist (JWH-133) in non-small lung cancer cells (A549) and human umbilical vein endothelial cells: an in vitro investigation. *Folia Biol (Praha).* 2012;58(2):75-80.
177. Ravi J, Sneha A, Shilo K, Nasser MW, Ganju RK. FAAH inhibition enhances anandamide mediated anti-tumorigenic effects in non-small cell lung cancer by downregulating the EGF/EGFR pathway. *Oncotarget.* 2014;5(9):2475-86.
178. Blázquez C, Carracedo A, Barrado L, Real PJ, Fernández-Luna JL, Velasco G, et al. Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB J.* 2006;20(14):2633-5.
179. Michalski CW, Oti FE, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, et al. Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain. *Int J Cancer.* 2008;122(4):742-50.
180. Fogli S, Nieri P, Chicca A, Adinolfi B, Mariotti V, Iacopetti P, et al. Cannabinoid derivatives induce cell death in pancreatic MIA PaCa-2 cells via a receptor-independent mechanism. *FEBS Lett.* 2006;580(7):1733-9.
181. Bonneau A. Management of bone metastases. *Can Fam Physician.* 2008;54(4):524-7.
182. Hald A, Ding M, Egerod K, Hansen RR, Konradsen D, Jørgensen SG, et al. Differential effects of repeated low dose treatment with the cannabinoid agonist WIN 55,212-2 in experimental models of bone cancer pain and neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;91(1):38-46.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

183. Lozano-Ondoua AN, Wright C, Vardanyan A, King T, Largent-Milnes TM, Nelson M, et al. A cannabinoid 2 receptor agonist attenuates bone cancer-induced pain and bone loss. *Life Sci.* 2010;86(17-18):646-53.
184. Lozano-Ondoua AN, Hanlon KE, Symons-Liguori AM, Largent-Milnes TM, Havelin JJ, Ferland HL, et al. Disease modification of breast cancer-induced bone remodeling by cannabinoid 2 receptor agonists. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):92-107.
185. Blázquez C, Casanova ML, Planas A, Gómez Del Pulgar T, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 2003;17(3):529-31.
186. Gurley SN, Abidi AH, Allison P, Guan P, Duntsch C, Robertson JH, et al. Mechanism of anti-glioma activity and in vivo efficacy of the cannabinoid ligand KM-233. *J Neurooncol.* 2012;110(2):163-77.
187. Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(1):90-103.
188. Hernán Pérez de la Ossa D, Lorente M, Gil-Alegre ME, Torres S, García-Taboada E, Aberturas MeR, et al. Local delivery of cannabinoid-loaded microparticles inhibits tumor growth in a murine xenograft model of glioblastoma multiforme. *PLoS One.* 2013;8(1):e54795.
189. Wasik AM, Christensson B, Sander B. The role of cannabinoid receptors and the endocannabinoid system in mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphomas. *Semin Cancer Biol.* 2011;21(5):313-21.
190. Lopes CF, de Angelis BB, Prudente HM, de Souza BV, Cardoso SV, de Azambuja Ribeiro RI. Concomitant consumption of marijuana, alcohol and tobacco in oral squamous cell carcinoma development and progression: recent advances and challenges. *Arch Oral Biol.* 2012;57(8):1026-33.
191. Shi Y, Zou M, Baitei EY, Alzahrani AS, Parhar RS, Al-Makhalafi Z, et al. Cannabinoid 2 receptor induction by IL-12 and its potential as a therapeutic target for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Gene Ther.* 2008;15(2):101-7.
192. Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwärter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom.* 2010;45(10):1186-94.
193. Ogata J, Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs. *Forensic Sci Int.* 2013;227(1-3):33-41.
194. Hudson S, Ramsey J, King L, Timbers S, Maynard S, Dargan PI, et al. Use of high-resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in "herbal high" products. *J Anal Toxicol.* 2010;34(5):252-60.
195. Collins M. Some new psychoactive substances: precursor chemicals and synthesis-driven end-products. *Drug Test Anal.* 2011;3(7-8):404-16.
196. Hurst D, Loeffler G, McLay R. Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *Am J Psychiatry.* 2011;168(10):1119.
197. Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis.* 2011;30(4):351-8.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

198. Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med.* 2014;128(1):59-64.
199. Cohen J, Morrison S, Greenberg J, Saidinejad M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics.* 2012;129(4):e1064-7.
200. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction.* 2013;108(3):534-44.
201. Rominger A, Cumming P, Xiong G, Koller G, Förster S, Zwergal A, et al. Effects of acute detoxification of the herbal blend 'Spice Gold' on dopamine D2/3 receptor availability: a [18F]fallypride PET study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(11):1606-10.
202. Sundström M, Pelander A, Angerer V, Hutter M, Kneisel S, Ojanperä I. A high-sensitivity ultra-high performance liquid chromatography/high-resolution time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-HR-TOFMS) method for screening synthetic cannabinoids and other drugs of abuse in urine. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(26):8463-74.
203. Simmons J, Cookman L, Kang C, Skinner C. Three cases of "spice" exposure. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(5):431-3.
204. Chimalakonda KC, Seely KA, Bratton SM, Brents LK, Moran CL, Endres GW, et al. Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(11):2174-84.
205. Chimalakonda KC, Bratton SM, Le VH, Yiew KH, Dineva A, Moran CL, et al. Conjugation of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(10):1967-76.
206. Gottardo R, Chiarini A, Dal Prà I, Seri C, Rimondo C, Serpelloni G, et al. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *J Mass Spectrom.* 2012;47(1):141-6.
207. Musah RA, Domin MA, Cody RB, Lesiak AD, Dane AJ, Shepard JR. Direct analysis in real time mass spectrometry with collision-induced dissociation for structural analysis of synthetic cannabinoids. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2012;26(19):2335-42.
208. Sekuła K, Zuba D, Stanaszek R. Identification of naphthoylindoles acting on cannabinoid receptors based on their fragmentation patterns under ESI-QTOFMS. *J Mass Spectrom.* 2012;47(5):632-43.
209. Winstock AR, Barratt MJ. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(1-2):106-11.
210. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. *Novas Substâncias Psicoativas.* 2015. Available from: [http://www.sicad.pt/pt/cidadao/substanciaspsicoativas/paginas/detalhe.aspx?itemId=19&lista=sicad\\_substanciaspsicoativas&bkUrl=/bk/cidadao/substanciaspsicoativas](http://www.sicad.pt/pt/cidadao/substanciaspsicoativas/paginas/detalhe.aspx?itemId=19&lista=sicad_substanciaspsicoativas&bkUrl=/bk/cidadao/substanciaspsicoativas).

## Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária

### 1. Introdução

As funções assumidas pelo farmacêutico na sociedade portuguesa traduzem-se numa afirmação crescente que ultrapassa o seu papel enquanto técnico do medicamento. O farmacêutico está apto a prestar todos os esclarecimentos e aconselhamento, desde as interações medicamentosas, contraindicações e reações adversas, à seleção do fármaco mais adequado. Tem a capacidade de sensibilizar para a importância da adoção de estilos de vida saudáveis e a utilização racional dos fármacos. As farmácias abertas ao público garantem, através do desempenho profissional do farmacêutico, a eficácia e a qualidade da distribuição de medicamentos para uso humano e veterinário e estão apostadas em ter um papel cada vez mais notório na adesão à terapêutica e na prevenção das reações adversas resultantes da polimedicação. O farmacêutico é o último profissional de saúde a estar em contacto com o doente antes que este tome o medicamento prescrito e por isso a sua intervenção é fulcral para sensibilizar para os perigos de práticas inadequadas e para assegurar a eficácia e a segurança do medicamento (1).

O presente relatório pretende descrever algumas das atividades desenvolvidas e conhecimentos adquiridos durante o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária - experiência profissionalizante incluída no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). O estágio decorreu na Farmácia Oliveira (FO), em Leiria, entre 01 de Setembro de 2014 e 23 de Janeiro de 2015, com uma carga horária de 800 horas e realizou-se sob a orientação do diretor técnico e coproprietário da FO, o Dr. Artur Dionísio.

Neste espaço de tempo, a equipa desta farmácia acolheu-me com uma disponibilidade notória, transmitindo-me valiosos conhecimentos práticos que me permitiram aplicar com rigor e responsabilidade os conceitos técnico-científicos adquiridos durante os anos de estudo na UBI.

### 2. Organização da Farmácia

#### 2.1. História e localização da Farmácia Oliveira

A FO foi fundada em 1977 pelo atual diretor técnico. Nessa altura, localizava-se junto a um consultório dermatológico, sendo que os medicamentos com mais saída eram manipulados orientados para esta área terapêutica. A violeta genciana, a cerveja preta, a eosina e a tintura de iodo (para aplicação veterinária, nomeadamente em cavalos) são exemplos de outros manipulados que também eram bastante procurados. Posteriormente

apareceu o xarope de trimetropim com indicação para problemas renais, e este assumiu uma maior expressão de vendas, o que demonstra e constante evolução do medicamento no âmbito da farmácia de oficina.

A partir de 2000, a FO mudou-se para as suas instalações atuais. Está localizada na Avenida 22 de Maio, um ponto próximo do centro da cidade de Leiria. Nas suas imediações existem várias clínicas médico-dentárias, pelo que verifiquei que uma parte significativa das vendas da farmácia são os antibióticos e anti-inflamatórios necessários a nível da saúde oral. Complementariamente, também pude notar que os utentes mais habituais são residentes da zona e já fidelizados - a maior parte idosos polimedicados, sendo os problemas mais frequentes a nível do sistema cardiovascular, sistema nervoso e diabetes.

## **2.2. Horário de Funcionamento**

A FO tem as suas portas abertas todos os dias da semana, com exceção nos feriados. De segunda a sexta-feira, abre das 8.30 às 21 horas, sem interrupções para a hora de almoço. Ao fim de semana funciona das 9 às 19 horas, sendo que ao domingo fecha para almoço das 13 às 15 horas. Está, portanto, aberta cerca de 80 horas semanais, cumprindo assim o que está descrito na portaria n.º 277/2012, de 12 de Setembro, alterada pela Portaria n.º 14/2013, de 11 de Janeiro, que exige um mínimo de 40 horas semanais (2).

É de referir que, quando esta se encontra no seu turno de serviço de permanência (comumente referido apenas como “serviço”), mantém-se em funcionamento, ininterruptamente, desde as 9 horas do presente dia até às 9 horas do dia seguinte. A escala destes “serviços” é emitida anualmente pela Administração Regional de Saúde competente e aprovada pelas respetivas Câmaras Municipais.

## **2.3. Recursos humanos, funções e responsabilidades**

A equipa de trabalho da FO possui seis farmacêuticos:

- Dr. Artur Dionísio (Diretor Técnico)
- Dr. Nuno Dionísio
- Dra. Ana Carolina Dionísio
- Dra. Eunice Ramalhais
- Dra. Diana Leal
- Dra. Ana Rita Mendes

No quadro da FO encontram-se ainda dois ajudantes técnicos de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia, sendo eles respetivamente:

- Catarina Pinto
- João Gil

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

### ➤ Rosa Crespo

Tal está de acordo com o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina (Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto, modificado pela Lei n.º 26/2011, de 16 de Junho e pelo Decreto-Lei n.º171/2012, de 1 de agosto, aditado pelo Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro, e alterado pela Lei n.º 16/2013, de 8 de fevereiro e pelo Decreto-Lei n.º 109/2014, de 10 de julho), que dita que a farmácia deve dispor de pelo menos um diretor técnico e outro farmacêutico, e que estes devem tendencialmente constituir a maioria dos trabalhadores de uma farmácia (3).

Segundo o Artigo 21º deste mesmo Regime, é da competência de Diretor Técnico:

- a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- c) Promover o uso racional do medicamento;
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- e) Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica (3).

Segundo o Manual de Boas Práticas da Farmácia Comunitária, as seguintes atividades são da exclusiva responsabilidade dos farmacêuticos:

- a) Contacto com outros profissionais de saúde;
- b) Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- c) Cedência de medicamentos;
- d) Seguimento Farmacoterapêutico;
- e) Contacto com os centros de informação dos medicamentos;
- f) Gestão da formação dos colaboradores;
- g) Gestão das reclamações (4).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Na FO, as responsabilidades pela execução de cada atividade desempenhada na farmácia estão divididas entre os vários colaboradores, de forma a agilizar o bom funcionamento da farmácia. Os ajudantes técnicos e técnica auxiliar da farmácia desempenham algumas das mesmas tarefas dos farmacêuticos, em acordo com o Regime Jurídico das Farmácias Portuguesas, que indica que o diretor técnico pode ser coadjuvado por farmacêuticos, técnicos de farmácia e por pessoal devidamente habilitado, sob a sua direção e responsabilidade (3).

É também de notar que o farmacêutico deve garantir também que o pessoal de apoio possui formação atualizada para as tarefas que desempenha e que a formação continuada é uma obrigação profissional (4). Neste âmbito, é de sublinhar que durante a realização do estágio, assisti a várias sessões de esclarecimento na FO, referentes aos seguintes produtos:

- *Spedra*<sup>®</sup>;
- *Bioactivo Crómio*<sup>®</sup>;
- Leites *Enfalac*<sup>®</sup> (em particular, HA e HA *Digest*);
- *Valdispert*<sup>®</sup>;
- Produtos *Avène*<sup>®</sup> (linhas *Clenance*<sup>®</sup> e *Hydrance*<sup>®</sup>);
- Produtos dos laboratórios *Galderma*<sup>®</sup> (nomeadamente, *Excipial*<sup>®</sup>, *Benzac*<sup>®</sup> e *Cetaphil*<sup>®</sup>).

Assisti também a duas ações de formação fora da farmácia, referentes aos produtos das marcas *Babé*<sup>®</sup> e *NutraISDIN*<sup>®</sup>.

Estas formações foram-me extremamente úteis nas mais variadas situações. O esclarecimento relativo ao *Spedra*<sup>®</sup> foi vantajoso no âmbito de que este é um produto recentemente introduzido no mercado, sendo ainda pouco conhecido quer pelos farmacêuticos, quer pelos utentes.

A formação referente ao *Bioactivo Crómio*<sup>®</sup> deu especial ênfase aos níveis sanguíneos de glucose. Por diversas vezes, aquando das medições da glicemia capilar, pude aconselhar este produto a utentes com níveis um pouco acima dos limites recomendados e que procuravam uma ajuda suplementar a um estilo de vida já de si moderadamente regrado.

O esclarecimento relativo às várias formulações do *Valdispert*<sup>®</sup> foi útil no âmbito das medições da tensão arterial. Quando questionava os utentes sobre os seus estilos de vida, muitos referiam não conseguir dormir devido às mais variadas preocupações, o que muitas vezes levava a uma subida de tensão. Pude então aconselhar este suplemento natural de valeriana ou melatonina, que seria menos prejudicial do que, por exemplo, uma benzodiazepina.



A formação referente aos leites *Enfalac*<sup>®</sup> permitiu-me uma melhor compreensão de quais os leites indicados para o primeiro ano de vida do bebé. As restantes formações são todas relativas a produtos de dermocosmética, uma área em que observei dificuldades e para a qual me senti pouco preparada. Estas formações abrangeram várias linhas de produtos, com diversas indicações de utilização e incluíram múltiplas faixas etárias. Tal permitiu-me uma melhor compreensão desta área de atuação do farmacêutico, possibilitando-me fazer um aconselhamento mais adequado e eficaz deste tipo de produtos.

#### **2.4. Espaço físico da farmácia e divisões funcionais**

O espaço físico exterior da FO segue todas as indicações do Manual de Boas Práticas da Farmácia Comunitária, nomeadamente no que diz respeito à existência da cruz verde identificativa e informação relativa ao nome da farmácia, o seu diretor-técnico e horário de funcionamento, exposta em local visível. Disponibiliza ainda informação relativa à escala dos turnos de “serviço” das várias farmácias da cidade. Está instalada um degrau acima do nível térreo, possuindo uma rampa de acesso para fácil acesso dos utentes. Usei de duas portas de acesso, sendo estas e a restante fachada completamente envidraçadas. Nesta encontram-se disponíveis montras, transmitindo informação sobre novos produtos e promoções, com especial atenção para a época do ano. A farmácia possui ainda um postigo de atendimento, utilizado maioritariamente nas noites em que a farmácia está de serviço permanente (4).

A farmácia assegura condições de limpeza e higiene, exteriores e interiores, através da contratação de uma empresa de limpezas, que todos os dias da semana realiza a limpeza daquela.

No que diz respeito ao espaço interior, a FO cumpre as exigências do Artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias Portuguesas, que determina que as farmácias devem dispor, no mínimo, das seguintes áreas:

- a) Sala de atendimento ao público;
- b) Armazém;
- c) Laboratório;
- d) Instalações sanitárias (3).

Na FO, a zona de atendimento ao público é constituída por quatro balcões individuais, sofás e alguns brinquedos, destinando-se estes últimos aos utentes que se encontrem à espera de ser atendidos, especialmente idosos e adultos com crianças. Está ainda munida de uma balança para adultos, que dá informação relativa ao peso corporal e à altura. Esta funciona mediante a utilização de uma moeda de 50 cêntimos.

Por trás dos balcões, existem montras de exposição de produtos de dermocosmética, com especial relevância para as marcas *A-Derma*<sup>®</sup>, *Avène*<sup>®</sup>, *Bioderma*<sup>®</sup>, *Ducray*<sup>®</sup>, *Elancyl*<sup>®</sup>,

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

*Galénic*<sup>®</sup>, *Klorane*<sup>®</sup>, *La-Roche Posay*<sup>®</sup>, *Lierac*<sup>®</sup>, *Mustela*<sup>®</sup>, *Uriage*<sup>®</sup> e a linha *Angelif*<sup>®</sup> dos laboratórios *Angelini*<sup>®</sup>. Existe também uma montra com exposições mais rotativas. Sendo que o meu estágio foi realizado no Inverno, esta montra era muitas vezes constituída pelos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), ou *over-the-counter* (OTC), mais requisitados nessa época do ano, como é o caso dos descongestionantes (ex.: *Vibrocil*<sup>®</sup>), da água do mar (ex.: *Rhinomer*<sup>®</sup>) e de suplementos vitamínicos (ex.: *VitaCÊ*<sup>®</sup>). Junto à balança, existe uma última vitrina, destinada a produtos como colares cervicais, cintas de apoio, géis térmicos, sacos de gelo instantâneo, ligaduras, suportes, esfigmomanómetros e nebulizadores.

O restante espaço disponível contém expositores com produtos mais orientados para as necessidades infantis, nomeadamente leites, papas e produtos variados das marcas *Chicco*<sup>®</sup> e *Nuk*<sup>®</sup>. À saída existe um contentor de recolha de medicamentos fora do prazo pertencente à VALORMED.

As secretárias que constituem os balcões de atendimento estão equipadas interiormente por gavetas e prateleiras, onde são arrumados cremes e pensos para cuidado dos pés, cremes para as mãos, batons do cíeiro, seringas, preservativos e boiões estéreis destinados à recolha de amostras para análise.

Por trás dos balcões, acede-se à área de receção de encomendas e armazenamento de produtos (esta última é descrita mais detalhadamente no ponto 5.3). Nesta área existe uma bancada de suporte com dois computadores, com os respetivos aparelhos de leitura ótica, telefones, uma impressora normal, uma impressora de etiquetas e uma impressora de receitas. É aqui que é feita toda a receção e conferência de encomendas, a regularização de devoluções, são marcados os preços de todos os produtos de venda livre e é feita toda a verificação do receituário. Esta área também permite uma consulta rápida de *stocks* e esclarecimento de dúvidas que possam surgir durante um atendimento.

Esta área dá acesso a um pequeno gabinete que permite a prestação de outros serviços farmacêuticos como, por exemplo, a pesagem de bebés e a administração de vacinas. Este gabinete contém também um arquivo de determinados documentos pertencentes à gestão de encomendas, nomeadamente, faturas dos principais armazenistas com quem a farmácia trabalha.

A área de receção de encomendas dá também acesso às instalações sanitárias da farmácia. Normalmente, estas são do uso exclusivo do pessoal da farmácia. No entanto, também podem ser utilizadas pelos utentes em determinadas situações, predominantemente, para a recolha de urina destinada à realização de testes de gravidez. Adicionalmente, durante a realização do estágio, presenciei uma situação em que uma menina se havia

queimado numa mão nas imediações da farmácia e uma das farmacêuticas de imediato a conduziu a estas instalações para que pudesse colocar-lhe a mão debaixo de água fria.

A FO possui ainda um laboratório, constituído por uma bancada com área de lavagem, área de pesagem e área de trabalho. Este encontra-se sempre munido de todo o material decretado por lei e em condições de limpeza, pois é utilizado com alguma frequência. Na bancada de trabalho, está sempre presente uma garrafa de água purificada, que é utilizada quase diariamente na reconstituição de preparações extemporâneas, nomeadamente antibióticos de nível pediátrico. São também aqui preparados medicamentos manipulados com uma frequência mensal.

Junto ao laboratório, é possível aceder ao escritório, onde é realizado todo o trabalho de foro administrativo. Este escritório possui um computador, uma impressora com *scanner*, um fax e uma biblioteca com diversas fontes de informação, que podem ser consultadas a qualquer hora, caso seja necessário esclarecer uma dúvida durante ou fora do atendimento. É também aqui que estão armazenados os medicamentos psicotrópicos. Embora já não seja necessário coloca-los dentro de um cofre, na FO estes continuam a ser arrumados numa gaveta separada, a título de precaução.

Espalhados por toda a farmácia existem equipamentos que permitem controlar a temperatura e humidade das suas várias divisões e do frigorífico utilizado para guardar medicamentos que requerem condições de armazenamento especiais.

A FO tem implementado um sistema de segurança para proteção tanto dos utentes, como dos funcionários. Um ecrã localizado na zona de receção de encomendas permite vigiar a zona de atendimento ao público.

## **2.5. Recursos Informáticos**

Durante a realização do meu estágio, o *software* utilizado pela FO foi o *Sifarma 2000*. Este estava disponível em todos os suportes informáticos, permitindo a execução de um variado leque de tarefas como por exemplo:

- Gestão e receção de encomendas;
- Gestão de devoluções;
- Verificação de *stocks*;
- Consulta de histórico de compras e vendas;
- Controlo de prazos de validade;
- Faturação;
- Emissão de vários tipos de documentos (notas de devolução, verbetes, faturas, comprovativos de vendas suspensas, consulta de caixa no final do dia...).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Torna-se extremamente útil durante o atendimento, pois permite aceder de forma rápida a informações relativas aos vários fármacos, nomeadamente:

- Posologia;
- Interações;
- Contraindicações e efeitos adversos;
- Consulta de preços e participações especiais;
- Consulta do grupo homogéneo e eventuais medicamentos similares;
- Consulta da classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*).

Tal possibilita um atendimento mais personalizado e seguro, reduzindo a possibilidade de ocorrência de um erro durante o mesmo. Durante o estágio atendi um senhor ao qual haviam sido prescritos, entre outros fármacos, *Cordarone*<sup>®</sup> e *Lanoxin*<sup>®</sup>. A amiodarona (princípio ativo do *Cordarone*<sup>®</sup>) diminui a *clearance* da digoxina (princípio ativo do *Lanoxin*<sup>®</sup>), aumentando os seus níveis plasmáticos. A digoxina tem uma estreita margem de segurança e, conseqüentemente, esta é uma interação grave. O *Sifarma* alertou-me para esta interação, pelo que pude questionar o utente sobre a medicação que lhe havia sido passada. Ele garantiu-me que esta já era medicação habitual, pelo que as dosagens indicadas já teriam em conta esta situação. Ainda assim, tal serviu para o colocar de sobreaviso, demonstrando as vantagens deste programa.

O *Sifarma* está em atualização constante, pelo que a FO possui um sistema de cópias de segurança, permitindo evitar a perda de dados e possibilitando uma recuperação rápida de informação em caso de falha informática ou avaria.

Para minimizar erros e permitir uma consulta mais correta de informação, cada operador possui um código próprio para acesso ao sistema.

### **3. Informação e Documentação Científica**

Como referi anteriormente, faz parte das responsabilidades de um farmacêutico a atualização contínua do conhecimento científico pertinente à sua profissão, podendo assim oferecer um aconselhamento mais correto e atual aquando da realização de atos farmacêuticos. Tal pode ser alcançado através de ações de formação, ou consultando várias secções do *Sifarma*, mas também é importante a farmácia prover acesso a outras fontes de informação.

O Manual de Boas Práticas da Farmácia Comunitária explicita que o farmacêutico deve possuir uma biblioteca na farmácia continuamente atualizada e organizada (4). Já a Deliberação n.º414/CD/2007, de 29 de outubro (nos termos do Decreto-Lei n.º307/2007, de

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º171/2012, de 1 de agosto) obriga as farmácias a disporem de acesso à Farmacopeia Portuguesa e respetivos anexos e ao Prontuário Terapêutico (5).

Na FO existe uma pequena biblioteca que contém estas publicações. Adicionalmente, e de forma complementar, possui também:

- Código do Trabalho - Guia de Apoio às Farmácias;
- Dicionário Médico;
- Dictionnaire Européen des Médicaments;
- Direito Farmacêutico;
- Guia de Produtos Veterinários;
- Índice Nacional Terapêutico;
- Manual de Antibióticos Antibacterianos;
- Medicamentos Não Prescritos - Aconselhamento Farmacêutico;
- Simposium Terapêutico, etc.

Durante a realização do estágio, encontrei situações de utentes, com e sem receitas, à procura de medicamentos já não comercializados. Através da consulta do Prontuário Terapêutico, foi-me possível esclarecer qual seriam os fármacos atualmente disponíveis no mercado que seriam mais similares, permitindo-me fazer um aconselhamento mais seguro e com qualidade.

Existem ainda publicações periódicas (como, por exemplo, a Revista das Farmácias Portuguesas) e pequenos boletins fornecidos por diversas entidades (com respeito, por exemplo, à introdução de um novo produto) que podem ser consultados.

Cabe ao farmacêutico manter-se informado e, quando a ocasião assim o exige, selecionar a ou as fontes de informação pertinentes para consulta. Caso necessite esclarecer alguma dúvida, pode servir-se de diversas estruturas de apoios disponíveis para todas as farmácias, nomeadamente:

- O Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos (CIM);
- O Centro de Informação sobre Medicamentos pertencente à ANF (CEDIME);
- O Centro de Informação do Medicamento do INFARMED (CIMI);
- O Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR);
- O Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF);
- O Centro Tecnológico do Medicamento (CETMED).

No decorrer do meu estágio, apenas tive de necessidade de recorrer a uma destas estruturas numa ocasião. Uma utente recorreu à farmácia para execução da receita de um

medicamento manipulado receitado pelo dermatologista. A receita era composta pelos seguintes elementos:

- Carbonato de cálcio (2g);
- Talco de Veneza (2g);
- Água Biodestilada (2 ml);
- *Elocom*<sup>®</sup> creme;
- *Enydrial*<sup>®</sup> creme.

Visto que nem todas as quantidades nem a quantidade final pretendida vinham designadas, e a mistura se mostrava um pouco incongruente, contactámos o LEF para esclarecer estas dúvidas e saber qual seria o método de preparação mais adequado, obtendo imediatamente resposta.

## **4. Medicamentos e outros produtos de saúde**

Embora na FO sejam dispensados principalmente medicamentos, esta oferece ao utente um leque variado de outros produtos, tornando-se imperativo saber distingui-los.

### **4.1. Regime jurídico dos medicamentos e conceitos importantes**

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (alterado pelas Leis n.ºs 25/2011, de 16 de Junho, 62/2011, de 12 de Dezembro e 11/2012, de 8 de março; e pelos Decretos-Lei n.ºs 182/2009, de 7 de Agosto, 106-A/2010, de 1 de Outubro, 20/2013, de 14 de fevereiro, e 128/2013, de 5 de setembro), designado “Estatuto do Medicamento” regulamenta, entre outras áreas, o conceito de medicamento e de vários outros produtos de saúde (6).

Assim sendo, medicamento é 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 (6).

É especialmente importante ter presente a definição de medicamento genérico - medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados (6). Segundo as normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde publicadas pelo INFARMED, “no ato da dispensa, o farmacêutico tem que informar o utente da existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito” (7). E muitos utentes, quando questionados sobre se

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

pretendem levar o medicamento genérico, apresentam dúvidas sobre a sua credibilidade e eficácia. Cabe então ao farmacêutico esclarecer estas dúvidas e tranquilizar o utente.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são fármacos que atuam diretamente sob o sistema nervoso central, podendo ser utilizados como analgésicos, mas que têm a desvantagem de poderem induzir habituação física e psíquica. Estão assim sujeitos a um controlo especial, de modo a evitar eventuais abusos. São substâncias legisladas segundo o Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de Janeiro (alterado pelas Leis n.ºs 45/96, de 3 de Setembro, 30/2000, de 29 de Novembro, 101 e 104/2001, de 25 de Agosto, 11/2004, de 27 de Março, 18/2009, de 11 de Maio e 38/2009, de 20 de Julho; e pelos Decreto-Lei n.ºs 81/95, de 22 de Abril, 114/2011, de 30 de Novembro, 323/2001, de 17 de Dezembro e 307/2007, de 31 de Agosto). Segundo o Artigo 72º considera-se “estupefacientes” todas as substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas I-A e III e “psicotrópico” as compreendidas nas tabelas II-B, II-C e IV. Todo o circuito que envolve estes medicamentos é vigiado com especial atenção (8).

Existem ainda os preparados officinais - qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço (6). Vulgarmente são aquilo a que nos referimos como medicamentos manipulados.

O medicamento homeopático é um medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios (6). Na FO, esta é uma área com pouca expressão, fazendo-se *stock* apenas dos produtos mais comuns (ex.: *Oscillocoquinum*®). No caso de uma encomenda específica, a FO tem um protocolo em vigor com a Farmácia Melo, sediada em Lisboa, que armazena e produz este tipo de produtos em maior quantidade, e que envia o medicamento requisitado para a FO.

Finalmente existem os designados produtos de saúde:

- Produtos fitoterapêuticos ou “Preparações à base de plantas” - preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extratos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados (6);
- Produtos para alimentação especial e dietéticos - o despacho nº 14319/2005, de 29 de Junho, define os erros congénitos do metabolismo e estabelece os produtos dietéticos

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

que, com carácter terapêutico, são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais destes doentes. O despacho nº 25822/2005, de 15 de Dezembro, estabelece que estes produtos são comparticipados a 100% desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães (IGM) ou nos centros de tratamento dos hospitais protocolados com o referido Instituto (9, 10). A FO não dispõe, usualmente, destes produtos;

- Produtos cosméticos - “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (11);
- Dispositivos médicos - “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos 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 por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:
  - i. Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
  - ii. Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
  - iii. Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
  - iv. Controlo da conceção” (12);
- Medicamentos de uso veterinário - “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico -veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (13).

### **4.2. Sistemas de classificação mais utilizados na Farmácia Comunitária**

Existem três sistemas de classificação usados mais comumente em Farmácia Comunitária:



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- Classificação ATC - É a classificação adotada pela OMS. Consiste em classificar os fármacos em diferentes grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas:
  1. O grupo principal é representado por uma letra e indica o grupo anatómico;
  2. O primeiro subgrupo é representado por dois números e indica o grupo terapêutico;
  3. O segundo subgrupo é representado por uma letra e indica o grupo farmacológico;
  4. O terceiro subgrupo é representado por uma letra e indica o grupo químico;
  5. O quarto subgrupo é representado por dois números e indica a substância química (14).

Utilizando o sofosbuvir (código ATC: J05AX15) como exemplo:

**Tabela 3 - Classificação ATC do sofosbuvir**

J	Anti-infecciosos de uso sistémico (1º nível - grupo anatómico)
J05	Antivirais de uso sistémico (2º nível - subgrupo terapêutico)
J05A	Antivirais de Ação Direta (3º nível - subgrupo farmacológico)
J05AX	Outros Antivirais (4º nível - subgrupo químico)
J05AX15	Sofosbuvir (5º nível - substância química)

- Classificação Farmacoterapêutica - O Despacho n.º 6914/98, de 24 de Março, aprovou a classificação farmacoterapêutica dos medicamentos, visando uma primeira aproximação da classificação oficial em Portugal à classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) da Organização Mundial da Saúde. O Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de Outubro, veio revogá-lo e aprovou uma nova classificação farmacoterapêutica oficial, estabelecendo a sua correspondência com a classificação ATC e facilitando o manuseamento de ambas pelos profissionais de saúde. Ao mesmo tempo, esta classificação foi adotada em instrumentos oficiais de apoio à prescrição, como é o caso do Prontuário Terapêutico e do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (15).
- Classificação por forma farmacêutica - Este sistema está incorporado na Farmacopeia Portuguesa. Os medicamentos são agrupados em comprimidos, cápsulas, pós, soluções orais, supositórios, colírios, etc. Na FO, muitos dos produtos estão organizados segundo esta classificação.

## 5. Aprovisionamento e armazenamento

O meu estágio começou na área de receção de encomendas. Durante um mês dediquei-me quase por completo às tarefas realizadas nesta secção para poder compreender de forma mais completa esta parte do funcionamento diário da farmácia. Por diversas vezes fiz a receção de encomendas, etiquetei produtos de venda livre e arrumei os mais diversos produtos nas várias áreas da FO. Mais tarde, quando comecei a fazer atendimento ao balcão, as tarefas anteriores revelaram-se de extrema importância, visto que saber onde se encontram os medicamentos e outros produtos de saúde é essencial a fim de poder responder às necessidades dos utentes com rapidez e minimizar eventuais perdas de tempo.

### 5.1. Definição de critérios para a seleção de um fornecedor

Em Portugal existem vários fornecedores, sendo a escolha realizada tendo em conta diversos fatores:

- Condições de pagamento;
- Custo dos produtos;
- Bonificações;
- Tempo de entrega;
- Campanhas e descontos especiais;
- Frequência e horário de entregas;
- Facilidade de devolução de produtos;
- Disponibilidade de produtos.

A FO tem como principal fornecedor a Plural, embora recorra com alguma frequência a fornecedores como a *Alliance Healthcare*, *Udifar*, *OCP* e *Magium Farma* quando estes apresentam um preço de custo mais baixo, ou quando alguns medicamentos se encontram esgotados na Plural. Recorre ainda a fornecedores como a *Ortostar* para produtos específicos.

### 5.2. Definição de critérios para a aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde

Atualmente, os fornecedores de medicamentos das farmácias asseguram uma distribuição diária dos mesmos, pelo que não faz sentido acumular grandes quantidades de stock dos vários medicamentos. Tal torna-se especialmente revelante no que diz respeito aos produtos de pouca rotatividade, aos que têm uma validade curta e aos medicamentos genéricos, visto haver uma grande diversidade de laboratórios que produzem o mesmo princípio ativo nas várias dosagens indicadas.

A grande maioria dos produtos vendidos na FO, principalmente no respeitante a medicamentos, é adquirida através de armazenistas. Habitualmente, estes oferecem melhores condições do que uma compra direta aos laboratórios farmacêuticos, não só em

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

termos de condições financeiras, mas também uma maior facilidade de contacto e menores prazos de entrega dos produtos.

No entanto, existem exceções. No caso de produtos de dermocosmética e produtos de grande procura sazonal (como, por exemplo, pastilhas para a garganta durante os meses de Outono/Inverno) é compensatório fazer uma compra direta ao laboratório, pois a encomenda de quantidades mais elevadas vai oferecer condições mais competitivas à farmácia. Um outro exemplo premente é o caso de produtos que frequentemente esgotam a nível nacional. Neste caso, e visto que nestas situações os fornecedores não conseguem satisfazer as necessidades da farmácia, esta é obrigada a fazer compras diretas. Na FO, existe uma lista dos produtos que esgotam mais frequentemente, juntamente com as formas de contacto dos diversos laboratórios. É da responsabilidade de uma das farmacêuticas contactá-los e assegurar um *stock* razoável destes produtos, de modo a satisfazer sempre as necessidades dos utentes. Desta lista constam produtos como *Assieme Turbohaler*<sup>®</sup>, *Atrovent*<sup>®</sup>, *Azarga*<sup>®</sup>, *Azopt*<sup>®</sup>, *Avamys*<sup>®</sup>, *Bricanyl Turbohaler*<sup>®</sup>, *Exforge*<sup>®</sup>, *Lyrca*<sup>®</sup>, *Cymbalta*<sup>®</sup>, *Cialis*<sup>®</sup>, *Combodart*<sup>®</sup>, *Elontril*<sup>®</sup>, *Flixotaide*<sup>®</sup>, *Havrix*<sup>®</sup>, *Humalog*<sup>®</sup>, *Levemir*<sup>®</sup>, *Lovenox*<sup>®</sup>, *Malarone*<sup>®</sup>, *Micardis*<sup>®</sup>, *Nexium*<sup>®</sup>, *Novomix*<sup>®</sup>, *Novorapid*<sup>®</sup>, *Pentasa*<sup>®</sup>, *Pulmicort*<sup>®</sup>, *Rasilez*<sup>®</sup>, *Seretaide*<sup>®</sup>, *Spiriva*<sup>®</sup>, *Symbicort*<sup>®</sup>, *Tegretol*<sup>®</sup>, *Visacor*<sup>®</sup> e *Zonegran*<sup>®</sup>.

Durante a realização do estágio, foi-me permitido realizar uma encomenda de *Havrix* diretamente ao laboratório, permitindo-me compreender as particularidades desta forma de encomenda.

### **5.3. Definição de critérios e condições de armazenamento**

Como já foi referido anteriormente, a FO possui vários espaços de armazenamento dos produtos. Em todos eles é necessário garantir condições adequadas de iluminação, temperatura, humidade e ventilação. Para tal, esta possui termohigrómetros espalhados pelas instalações, permitindo um registo periódico destes parâmetros, devendo a temperatura encontrar-se entre 15 e 25°C, e a humidade entre 30 e 60%. Para armazenamento de produtos termolábeis, existe um frigorífico, onde a temperatura é mantida entre 2 e 8°C.

Na FO, e de uma forma geral, os medicamentos são agrupados segundo a forma farmacêutica e, dentro desta distribuição, ordenados alfabeticamente por DCI (no caso dos genéricos) ou nome comercial (no caso de medicamentos de marca). Tem-se em atenção o prazo de validade, sendo eles organizados consoante a regra "*first in, first out*", isto é, o primeiro produto a dar entrada na farmácia será arrumado de forma a ser o primeiro a sair.

Seguindo esta lógica, existe um módulo constituído por várias gavetas etiquetadas onde são armazenados os medicamentos de marca com forma farmacêutica sólida (comprimidos, cápsulas, pós, granulados, etc...), os produtos de aplicação rectal, de aplicação oftalmológica e de aplicação auricular. Numa estante extensiva e completamente separada,

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

estão organizados os genéricos equivalentes. Os produtos do protocolo da diabetes (agulhas e tiras de teste) encontram-se armazenados em gavetas à parte, enquanto as insulinas e outros fármacos sensíveis à temperatura se encontram no frigorífico. Num suporte distinto, encontram-se a maioria dos restantes medicamentos, organizados segundo subdivisões mais específicas:

- antiparasitários;
- fármacos de aplicação tópica;
- produtos de colostomia;
- produtos de higiene íntima;
- produtos de higiene oral;
- produtos destinados ao cuidado dos pés;
- químicos líquidos e sólidos;
- shampoos;
- soluções orais;
- suplementos alimentares.

Os medicamentos de uso veterinário estão armazenados num suporte destinado a esse efeito, enquanto os produtos fitoterapêuticos (infusões como *Bekunis*<sup>®</sup>, *Moreno*<sup>®</sup>, *Midro*<sup>®</sup> e *Chá Imperial*<sup>®</sup>) e os OTCs mais comuns (nomeadamente produtos das marcas *Streptfen*<sup>®</sup>, *Strepsils*<sup>®</sup>, *Alka-Seltzer*<sup>®</sup>, *Eno*<sup>®</sup>, *Kompensan*<sup>®</sup>, *Griponal*<sup>®</sup>, *Cegripe*<sup>®</sup>, *Telfast*<sup>®</sup>, etc.) estão ordenados em prateleiras próprias. Estas subdivisões permitem um maior e mais direto acesso durante o atendimento, visto que torna a visualização de todos os produtos destinados ao mesmo efeito mais fácil.

Existem também áreas de armazenamento destinadas aos excedentes, ou seja, medicamentos que, devido a um momentâneo *stock* mais elevado, não têm lugar nos locais a eles destinados. Podem também ser utilizadas para armazenar produtos de grandes dimensões como, por exemplo, fraldas.

Como já referi, os medicamentos psicotrópicos estão guardados numa gaveta no escritório da direção técnica.

### **5.4. Realização, transmissão, receção e conferência de encomendas**

Atualmente, todas as encomendas realizadas pelas farmácias passam pelo *Sifarma*, visto que este programa apresenta várias funcionalidades que facilitam todo o processo a elas associado.

#### **5.4.1. Elaboração e transmissão de uma encomenda**

O *Sifarma* permite gerar dois tipos de encomendas: diárias ou manuais.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Quando um novo produto dá entrada na farmácia, é criada uma ficha no *Sifarma*, onde são definidos, entre outros parâmetros, os níveis mínimos e máximos de *stock* pretendidos para a farmácia e o fornecedor ao qual este produto deve ser encomendado. Estes parâmetros podem ser alterados a qualquer altura consoante as necessidades da farmácia. De igual modo, quando o produto é vendido, o programa regista essa saída e atualiza automaticamente o *stock* do mesmo. Estas duas finalidades permitem que, quando o *stock* do produto desce para níveis inferiores ao estabelecido, o programa automaticamente gera uma proposta de encomenda. Para cada produto, as quantidades propostas igualam o número de unidade necessárias para satisfazer o *stock* máximo. Estas propostas são retificadas por um farmacêutico, de forma a adequar a compra às necessidades atuais da farmácia. Para tal, o *Sifarma* dispõe de uma funcionalidade que permite a visualização do histórico de compras e vendas. Assim, o operador pode alterar as quantidades desejadas, suprimir a compra de determinados produtos ou transferir a encomenda para um fornecedor que não o pré-determinado. Tal acontece quando o produto em causa está esgotado no fornecedor habitual ou outro fornecedor oferece condições de compra mais vantajosas (como, por exemplo, descontos ou bônus). Uma vez aprovadas as encomendas, estas são enviadas eletronicamente aos diversos fornecedores. Estas encomendas constituem as “encomendas diárias”.

As encomendas manuais são efetuadas quando, tal como o nome indica, o operador indica manualmente qual o fornecedor, os produtos a encomendar e a quantidades desejadas. Tal acontece mais frequentemente quando são recebidas encomendas feitas a delegados de propaganda médica e representantes das várias marcas vendidas na farmácia, de forma a integrar essa encomenda no *Sifarma*.

É ainda possível efetuar encomendas telefonicamente ou por via da internet. Quando, no momento do atendimento, a farmácia não possui o medicamento ou produto pretendido, o farmacêutico pode ligar aos vários fornecedores e inquirir a disponibilidade do mesmo. Pode também aceder à função “encomenda instantânea” que existe no menu de atendimento do *Sifarma*, tendo acesso imediato à informação sobre a disponibilidade dos produtos e sendo possível realizar a encomenda na hora.

Quando o produto em causa se encontra esgotado em todos os fornecedores, a FO recorre a outras farmácias da zona de Leiria para satisfazer a necessidade do utente, nomeadamente as farmácias Maio, Batista e Gil Gameiro. Este é um processo recíproco.

### **5.4.2. Receção e conferência de encomendas**

Na FO, a maior parte das encomendas é efetuada de manhã entre as 8h e as 10h, à tarde entre as 16h e as 18h, e à noite por volta das 20h45. Na sua maioria, os produtos vêm em contentores plásticos denominados “baques” ou “banheiras”. Nestes contentores vêm também as respetivas faturas - um original e um duplicado. Destas faturas constam:

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- os dados do fornecedor;
- os dados da farmácia;
- número da fatura;
- data e hora;
- designação dos produtos/medicamentos e respetivo número do baque onde estão armazenados;
- quantidades pedidas e quantidades fornecidas;
- preço de venda à farmácia (PVF);
- preço de venda ao público (PVP) - com exceção dos produtos de venda livre;
- o imposto sobre o valor acrescentado (IVA);
- indicações de descontos e bónus;
- valor total da fatura;
- no caso de produtos em falta, indicação da justificação (“esgotado”, “retirado do mercado”, “suspensão”, “não comercializamos”, “gestão pendente”, “aguardamos”).

A entrada dos produtos no *Sifarma* é realizada através da leitura ótica dos respetivos códigos de barras e começa sempre pelos produtos que necessitam de condições especiais de armazenamento, nomeadamente frio.

Durante a receção da encomenda, o operador verifica vários parâmetros do produto e compara-os com a informação já existente no *Sifarma*:

- Preço impresso na cartonagem (PIC);
- Validade dos produtos (se esta for inferior à assinalada no sistema é alterada, ficando sempre registado o prazo mais curto);
- Integridade das embalagens.

Após dar entrada a todos os produtos, o operador faz uma verificação final, comparando os PVFs e PVPs da fatura com os do sistema, inserindo descontos e bónus do fornecedor, alterando PVPs e margens dos produtos de venda livre, averiguando se as quantidades fornecidas são concordantes com as encomendadas e constatando se o valor total monetário da encomenda calculado pelo sistema está conforme com o da fatura.

Finalmente, o operador transfere os produtos em falta para outro fornecedor, fazendo uma nova encomenda. Quando este processo se dá por concluído, o *Sifarma* faz uma atualização automática dos *stocks*, preços dos medicamentos e produtos de saúde e prazos de validade.

Quinzenalmente ou mensalmente, os fornecedores enviam um resumo das faturas com todos os produtos debitados à farmácia durante esse período. As faturas arquivadas na farmácia são conferidas através deste resumo.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Como já referi, as encomendas feitas telefonicamente ou aos delegados de propaganda médica não aparecem automaticamente no Sifarma, pelo que é necessário efetuar uma encomenda manual, sendo esta depois rececionada pelo processo aqui descrito.

Na FO, caso seja necessário fazer uma reclamação, tal é feito de imediato. Tira-se fotocópia da respetiva página da fatura, sublinhando e destacando o produto em causa, sendo esta mantida à parte até regularização da mesma. As devoluções também são realizadas de imediato.

### **5.5. Processamento de devoluções**

As devoluções de medicamentos e outros produtos de saúde podem efetuar-se devido aos mais variados motivos:

- Medicamentos fornecidos que não foram encomendados, foram trocados ou vieram em excesso;
- Medicamentos prestes a ultrapassar o prazo de validade ou já fora do mesmo;
- Medicamentos com embalagens danificadas;
- Medicamentos retirados do mercado;
- Lotes específicos de medicamentos cuja recolha foi ordenada pelo INFARMED ou pela entidade titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Para efetuar estas devoluções, recorre-se ao *Sifarma* e cria-se uma “Nota de Devolução”. Nesta insere-se o fornecedor ao qual é feita a devolução, o nome do medicamento, a quantidade a ser devolvida, o preço de custo, o motivo da devolução (parâmetro obrigatório) e o número da fatura (caso seja aplicável). Duas notas são enviadas juntamente com o medicamento para o fornecedor, enquanto uma terceira é arquivada na farmácia. A devolução pode ou não ser aceite pelo fornecedor. Caso não seja, o produto é devolvido à farmácia. Se o fornecedor aceitar a devolução, pode então enviar um novo produto como substituição ou emitir uma nota de crédito. O farmacêutico procede então à regularização da devolução no sistema informático.

Durante a realização do meu estágio, constatei que os motivos mais frequentes para a realização de devoluções eram dois, nomeadamente, prazos de validade e embalagens danificadas. Como o meu estágio abrangeu a entrada do novo ano, surgiu uma terceira situação: a entrada em vigor de novos preços par vários medicamentos. No entanto, foi dado às farmácias um prazo alargado para o escoamento dos medicamentos com preços desatualizados. Visto que, como já referi, a FO não acumula grandes *stocks* de cada medicamento, estas possíveis devoluções acabaram por não ser realizadas.

## **5.6. Margens legais de comercialização na marcação de preços**

O Decreto-Lei n.º112/2011, de 29 de novembro (alterado pelos Decreto-Lei n.ºs 152/2012, de 12 de julho, 34/2013, de 27 de fevereiro e 19/2014, de 5 de fevereiro), estabelece o regime de preços dos medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados. Segundo o artigo 5º, o PVP do medicamento é composto por:

- a) O PVA;
- b) A margem de comercialização do distribuidor grossista;
- c) A margem de comercialização do retalhista;
- d) A taxa sobre a comercialização de medicamentos;
- e) O imposto sobre o valor acrescentado.

Nos produtos em que o PVP vem impresso na cartonagem, é obrigatório cumpri-lo. Quando tal não acontece, torna-se necessária a marcação de preços, aplicando-se as margens legais de comercialização (Anexo I), conforme o produto tenha um IVA de 6% ou 23% (16).

Na FO, por norma, aos produtos de IVA a 6% aplica-se uma margem de comercialização de 25%, enquanto aos produtos de IVA a 23% é aplicada uma margem de comercialização de 30%. No entanto, existem algumas exceções como, por exemplo, os produtos de alimentação infantil (leites e papas), nos quais esta margem de comercialização é diminuída, sendo postos em prática os preços recomendados pelo fornecedor.

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

O controlo dos prazos de validade permite à farmácia uma gestão cuidada dos produtos em stock, evitando a acumulação de produtos já fora do período recomendado para a sua utilização ou a cedência dos mesmos, e assegurando uma prestação de serviços com mais qualidade e segurança.

Na FO, existe um farmacêutico responsável por este processo e que me demonstrou a sua execução. Todos os meses ele imprime uma listagem dos medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade expira nos próximos três meses. Esta lista apresenta os produtos em questão, a quantidade dos mesmos em *stock*, o local de armazenamento e um espaço em branco onde é possível registar um prazo de validade atualizado. O farmacêutico verifica todos os produtos constantes na lista, retirando aqueles cujo prazo de validade efetivamente está prestes a expirar e armazenando-os à parte para posterior reavaliação. Os medicamentos ou produtos de saúde que na realidade possuem um prazo de expiração superior ao constante do sistema informático permanecem no seu local e a data de validade é corrigida.

Posteriormente, o farmacêutico tenta devolver os produtos recolhidos aos respetivos fornecedores, o que nem sempre é possível, visto que estes possuem diferentes políticas e



regras de aceitação de devoluções. No caso de a devolução não ser aceite, o produto é registado como “Quebra” e a situação é comunicada às Finanças.

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

O atendimento ao utente é a principal imagem da farmácia. Um bom atendimento contribui para o desenvolvimento de uma relação mais próxima do farmacêutico com o utente, conduzindo à fidelização do mesmo à farmácia.

### **6.1. Comunicação com o utente**

O farmacêutico é o último profissional de saúde que o utente encontra antes de fazer uso do medicamento. Como tal, deve assegurar-se que fornece todas as informações necessárias para que haja um uso correto, eficaz e seguro do medicamento, de modo a promover uma terapêutica eficiente.

O atendimento ao utente passa por diversas etapas. Numa primeira aproximação, é importante que o farmacêutico cumprimente sempre o utente com um “bom dia” ou “boa tarde”, de preferência com um sorriso, e mantenha uma postura aberta, com disponibilidade de o ouvir. Durante o estágio, verifiquei que este é um comportamento importante, especialmente entre a população mais idosa, pois os utentes responderam também com uma disposição mais agradável, tornando-se mais pacientes com quaisquer questões que lhes pudesse colocar e ouvindo com mais atenção os conselhos que fornecia.

Na entrevista inicial é importante esclarecer alguns pontos. No caso de medicação prescrita pelo médico é relevante saber se a medicação desejada é habitual ou se é a primeira vez que o utente a vai tomar. Durante o estágio, por vezes atendi utentes que apenas queriam levar medicação recorrente e com a qual já estavam familiarizados, tornando-se um pouco impacientes quando tentava fornecer algumas informações adicionais. Faz parte do papel do farmacêutico reconhecer estas situações.

Outro parâmetro a avaliar é o nível socioeconómico do utente, de modo a adequar a postura e a linguagem ao seu grau de entendimento, mas mantendo sempre o respeito. No caso de utentes com formação na área da saúde, uma linguagem mais técnico-científica torna-se apropriada para que o utente sinta confiança no nosso trabalho. No caso de utentes com formações em outras áreas ou com uma educação mais “limitada”, é importante reforçar a comunicação verbal da posologia e forma de administração. Durante o estágio, por diversas vezes escrevi estas indicações nas caixas dos medicamentos, reforçando-as com palavras-chaves como “Dores”, “Tensão”, “Antibiótico” e “Para dormir”. Fi-lo sempre que me foi permitido, de modo a evitar eventuais confusões ou esquecimentos. No caso de utentes

iletrados, pedi aos mesmos que me repetissem a informação que lhes tinha acabado de transmitir e recorri a figuras, algarismos e às cores das caixas para substituir a informação escrita. Estas estratégias permitem que o farmacêutico tenha uma maior confiança na *compliance* do utente à sua terapêutica.

No momento da dispensa, o farmacêutico tem de ter especial cuidado no caso de utentes polimedicados que pretendam adquirir fármacos prescritos em várias receitas, como é o caso de muitos idosos. Muitas vezes atendi utentes que se apresentavam à farmácia com receitas de diversos médicos, diferentes medicamentos e com vias triplas. Nestas alturas, muitos deles confundiam-se em relação aos medicamentos pretendidos, sobretudo no caso de medicamentos de marca, pois as receitas, na sua maioria, são passadas segundo a DCI do medicamento. Nestas alturas, é importante manter o utente calmo e, se necessário, mostrar as embalagens dos vários medicamentos passíveis de serem dispensados. Aconteceu-me em algumas ocasiões, encontrar utentes aos quais o médico havia alterado a medicação, e que queriam adquirir os medicamentos prescritos na última consulta bem como os prescritos anteriormente. É importante alertar o utente quanto ao medicamento que deixou de tomar, pois muitas vezes ele apenas sabe que lhe foi retirado um medicamento, mas não sabe qual.

No momento da cedência do medicamento, o farmacêutico tem de filtrar toda a informação disponível sobre o medicamento, de modo a reforçar os aspetos mais importantes. Os efeitos secundários são um bom exemplo. Todos os medicamentos possuem uma lista mais, ou menos, extensa de efeitos secundários que ocorrem com maior ou menor frequência, não sendo do interesse dos utentes tê-los a todos em atenção. Mas a sonolência provocada por anti-histamínicos, ou a secura das mucosas provocada pela isotretinoína são informações relevantes que devem ser enfatizadas ao utente. Outro exemplo pertinente é o tempo de ação dos fármacos. Os utentes precisam de estar cientes de que os antidepressivos demoram cerca de três semanas a exercer o seu efeito, ou que os descongestionantes nasais podem ser usados uma semana, no máximo, antes de começarem a exercer uma ação inversa.

Durante todo este processo, o farmacêutico deve estar sempre disponível para esclarecer dúvidas e preocupações.

## **6.2. Princípios de Farmacovigilância**

Segundo o Manual de Boas Práticas, a Farmacovigilância é 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 (4).

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992, sendo regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 242/2002, de 5 de Novembro, estando sob a responsabilidade do INFARMED (17).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Para que este sistema possa funcionar de forma contínua e segura, é necessário que utentes, médicos e farmacêuticos façam notificação de reações adversas medicamentosas (RAMs). Caso haja uma suspeita de RAM, esta pode ser notificada diretamente no *website* do INFARMED ou através do preenchimento de um formulário próprio em formato de papel. Neste formulário devem constar:

- Dados do doente (Identificação; sexo; idade; data de nascimento, etc.);
- Dados do notificador (local de trabalho; especialidade; contactos);
- Dados do medicamento/fármaco;
- Substância ativa;
- Lote;
- Dosagem;
- Indicação Terapêutica;
- Início da administração;
- Dados da reação adversa (descrição da reação e sua evolução; terminologia utilizada; etc...);
- Dados clínicos complementares (antecedentes pessoais e familiares, etc.) (18).

Durante a realização do estágio, não fiz nem presenciei quaisquer notificações de RAMs.

### **6.3. Conservação adequada de medicamentos ao domicílio**

É importante alertar os utentes para as condições especiais de armazenamento de certos medicamentos. É o caso das insulinas e vacinas, que necessitam de ser conservados no frio. Torna-se importante fornecer ao utente sacos térmicos, de modo a preservar estes fármacos no caminho até casa. É também importante referir a sensibilidade à luz, como é o caso do *Acarilbial*<sup>®</sup>, que deve ser conservado dentro da caixa de cartão exterior.

### **6.4. Reencaminhamento de medicamentos fora de uso**

O farmacêutico tem o dever de sensibilizar o utente para que entregue os medicamentos fora de prazo ou que já não use na farmácia, e não que sejam deitados fora com o lixo doméstico normal.

A VALORMED, criada em 1999, é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. É constituída pelos diversos agentes da cadeia do medicamento, nomeadamente, a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), Associação Nacional de Farmácias (ANF) e a Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos (GROQUIFAR). A VALORMED é tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA), sendo licenciada pelos Ministérios do Ambiente e da Economia para a gestão do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos (SIGREM) (19).

A FO tem um contentor próprio onde os utentes podem colocar estes resíduos (tendo em atenção que não podem lá colocar objetos picantes, como é o caso das agulhas). Quando o contentor está cheio, um farmacêutico sela-o, pesa-o e é preenchida a respetiva ficha. Desta consta a identificação da farmácia (com respetivo código identificativo), o peso do contentor, o distribuidor que procede à sua recolha e a assinatura do farmacêutico. Esta ficha é levada junto com o contentor, ficando um duplicado na farmácia. Uma vez chegado à VALORMED, o contentor é sujeito a triagem. Tudo o que é possível de ser reutilizado é reciclado, enquanto todo o resto é incinerado.

Na FO, os utentes estão bastante sensibilizados para esta temática, sendo o contentor da VALORMED selado e renovado quase diariamente.

## **7. Dispensa de Medicamentos**

A cedência de medicamentos na farmácia compreende várias componentes:

- cedência perante uma prescrição médica;
- cedência por indicação farmacêutica;
- cedência em regime de automedicação;
- cedência em situações de urgência.

Os medicamentos cedidos são classificados em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e em Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

### **7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)**

Os MSRM só podem ser dispensados mediante a apresentação de uma receita médica válida.

Segundo o Estatuto do Medicamento, estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- b) Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- c) Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica (6).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Todos os medicamentos que não preencham nenhuma das condições anteriormente descritas são classificados como MNSRM e não são comparticipáveis, exceto em casos específicos previstos pela legislação.

Os MSRM são dispensados mediante a apresentação de uma receita médica por parte do utente. A prescrição de medicamentos tem de ser feita no modelo de receita médica aprovado pelo Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro (7).

A receita pode ser renovável, especial ou restrita, sendo a última destinada a uso exclusivo hospitalar. Apenas podem ser prescritos em receita renovável, os medicamentos que se destinem a tratamentos de longa duração, ou seja, os medicamentos os medicamentos que constem da tabela 2 da Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, na sua atual redação (Deliberação n.º 173/CD/2011, de 27 de outubro) (7).

Os medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica têm que ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos (7).

A Lei n.º 11/2012, de 8 de Março, veio estabelecer novas regras de prescrição e dispensa de medicamentos, nomeadamente, a obrigatoriedade da prescrição por DCI. Aliada à prescrição eletrónica, estas medidas visam estabelecer uma prescrição centrada na escolha farmacológica, promovendo um uso racional do medicamento (20).

Desde que o utente se apresenta com uma receita médica, existe uma série de passos que devem ser realizados.

### **7.1.1. Receção e interpretação da prescrição**

Ao fazer a receção da receita, o farmacêutico tem de verificar a sua autenticidade, correção e validade. Este processo difere ligeiramente no caso de a prescrição ser eletrónica ou manual. A obrigatoriedade da prescrição por via eletrónica facilita a interpretação da prescrição, diminuindo o número de erros provenientes da sua incorreta leitura. No entanto, a prescrição manual é permitida em situações excecionais. Nestas situações, o médico deve assinalar, com uma cruz no canto superior direito da receita, o motivo da exceção (“Falência informática”, “Inadaptação do prescriptor”, “prescrição no domicílio” e “até 40 receitas/mês”).

A receita é composta por vários elementos, com várias componentes a serem validadas (Anexo II):

- Número da receita;

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- Identificação do prescriptor - no caso das receitas manuais é obrigatória a aposição da vinheta do prescriptor e do local de prescrição (se aplicável). A identificação da especialidade médica é relevante no caso de existirem regimes de comparticipação especial definidos por despacho, embora não caiba à farmácia avaliar este aspeto;
- Dados do utente, nomeadamente:
  - Nome;
  - Número de utente - este aspeto muitas vezes leva a receitas passadas de forma errada, especialmente as manuais. Durante o estágio, por diversas vezes encontrei receitas que apenas continham o número de beneficiário de um subsistema de saúde (ex.: ADSE), sem apresentarem o número de beneficiário do SNS, que é obrigatório. Nestes casos, pedi sempre aos utentes que me apresentassem o seu cartão de cidadão ou cartão de utente e afixei o respetivo número no verso da receita;
  - Regime especial de comparticipação - representado pelas letras “R” (utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação) e “O” (utentes abrangidos por um regime especial de comparticipação identificado por menção do respetivo diploma legal);
- Identificação do medicamento, que pode ocorrer de duas formas:
  - Prescrição por DCI - inclui a DCI, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e CNPEM (código representativo que agrupa estas características dos medicamentos);
  - Prescrição por marca - esta só pode ocorrer se o medicamento de marca não tiver um similar ou medicamento genérico comparticipado, ou se existir uma justificação técnica do prescriptor prevista pelo artigo 6º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio, nomeadamente:
    - Exceção a) - medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito (conforme informação prestada pelo INFARMED);
    - Exceção b) - reação adversa prévia (devidamente reportada ao INFARMED);
    - Exceção c) - continuidade de tratamento superior a 28 dias. Neste caso, o utente pode optar por medicamentos equivalentes ao prescrito, desde que sejam de preço inferior;
  - Caso a prescrição feita por nome do medicamento ou do titular não se enquadre nas situações anteriormente mencionadas, ou na ausência da respetiva justificação, a dispensa deve ser efetuada como se de uma prescrição por DCI se tratasse. Encontrei esta circunstância por duas vezes durante o estágio. Ambas foram devido a uma falência informática em que o médico apenas conseguiu escrever o princípio ativo e respetiva dosagem na receita eletrónica.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- Posologia e duração do tratamento - é aqui que se encontram a maioria dos símbolos mais utilizados na prescrição. Os que encontrei com mais regularidade foram:
  - SOS - medicamento a tomar apenas em caso de necessidade;
  - x id - medicamento a tomar “x” vezes por dia;
  - a+b+c - quantidade de medicamento a tomar ao pequeno-almoço (“a”), almoço (“b”) e jantar (“c”);
  - *per os* - medicamento a administrar por via oral;
  - IV - medicamento a administrar por via intravenosa;
  - IM - medicamento a administrar por via intramuscular;
- Comparticipações especiais - a comparticipação dos medicamentos utilizados em determinadas patologias é definida por despacho e difere consoante a entidade prescritora. Os diplomas legais que conferem a comparticipação têm de ser afixados na receita;
- Número de embalagens - cada receita pode conter até quatro medicamentos distintos, num total de quatro embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas duas embalagens por medicamento ou quatro embalagens no caso de serem unitárias;
- Data da prescrição - este é um parâmetro de extrema importância, pois permite avaliar a validade da receita. As receitas eletrónicas normais e as receitas manuais são válidas por 30 dias a partir da sua data de emissão, enquanto que as receitas renováveis têm uma validade de seis meses. Durante o estágio, deparei-me frequentemente com receitas fora da validade, vendo-me obrigada a devolvê-las aos utentes sem poder dispensar os respetivos medicamentos;
- Assinatura do prescriptor - é manuscrita e obrigatória. É raro, mas por vezes o médico esquece-se de assinar a receita, especialmente no caso das receitas renováveis. Quando me deparei com esta situação, chamei este aspeto à atenção do utente ou comuniquei diretamente com o prescriptor (em situações de maior urgência) (7).

As receitas manuais não podem conter rasuras (quando tal acontece, o médico tem de rubricar a receita nesse local ou esta não será aceite), caligrafias diferentes, canetas diferentes e lápis. O número de embalagens prescritas deve estar em cardinal e por extenso.

Todos estes aspetos são importantes tanto para a saúde pública, como para a gestão da farmácia, pois receitas inválidas ou com alguma rasura são motivos para a rejeição pelo Centro de Conferência de Faturas (CCF).

### **7.1.2. Cedência do medicamento ou produto de saúde prescrito**

Devido à prescrição por DCI, no ato da dispensa, o utente pode exercer o seu direito de opção pelo medicamento de marca, ou pelo medicamento genérico, desde que os medicamentos em causa pertençam ao mesmo grupo homogéneo. Define-se grupo homogéneo como o conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em

substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e via de administração e por consequência bioequivalentes, no qual esta presente pelo menos um medicamento genérico existente no mercado. Esta ação é facilitada com o uso do CNPEM, que lista todos os medicamentos disponíveis no mercado pertencentes ao mesmo grupo homogêneo.

O farmacêutico tem o dever de informar o utente da existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito, compartilhados pelo SNS, e qual o mais barato. Quando não existam genéricos, o farmacêutico tem que informar o utente sobre o medicamento comercializado mais barato, similar ao prescrito. As farmácias têm que ter em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogêneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo. No caso de a dimensão e a dosagem do medicamento não serem indicadas pelo prescriptor, o farmacêutico deve dispensar o fármaco de mais baixa dosagem e a embalagem menor existente. Se o utente não quiser adquirir algum dos produtos constante na receita, o farmacêutico deve, na presença do utente, riscar o produto em causa na receita (7).

Após realizada a análise da receita, a cedência dos medicamentos e o respetivo aconselhamento, a receita é processada a nível informático, com recurso ao *Sifarma*. Efetua-se a leitura dos códigos de barras dos medicamentos, seleciona-se a entidade que participa e, caso exista, a portaria. Neste ponto deve haver uma revisão cuidadosa de todo o processo para que não haja erros como, por exemplo, troca de medicação ou erros na quantidade de embalagens dispensadas. De seguida, e segundo o exposto no Despacho n.º 15700/2012, é impresso no verso da receita informações relativas ao número da receita, aos medicamentos compartilhados, à data da cedência, assim como um campo destinado à assinatura do utente. Se o utente não souber escrever, poderá colocar a sua impressão digital, ou a assinatura poderá ser realizada pelo seu representante legal

Posteriormente, o farmacêutico confere se o organismo onde a receita foi faturada corresponde ao indicado na receita, se as exceções e participações especiais foram respeitadas, a validade da receita, a assinatura do prescriptor e do utente e se os medicamentos cedidos correspondem com os que foram prescritos, incluindo a dosagem e forma farmacêutica. Finalmente, o farmacêutico carimba, rubrica e data o verso da receita. A fatura ou recibo é emitido, sendo carimbada, rubricada e entregue ao utente.

## **7.2. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)**

Os medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica têm de ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos. Eletronicamente, estas são identificadas como RE - receita especial.



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Nos restantes aspetos, a prescrição destes medicamentos segue as mesmas regras que as outras prescrições.

No entanto, estes fármacos requerem cuidados especiais, com maior atenção, controlo e rigor, pois podem ser utilizados para fins não terapêuticos, podendo causar dependência psicológica e física.

Durante a dispensa, o farmacêutico tem de registar várias informações relativas ao adquirente. O *Sifarma* auxilia este aspeto, pois automaticamente solicita o registo destas informações, não podendo o operador progredir com a dispensa sem elas:

- Identificação do médico prescriptor;
- Identificação do utente (nome e morada completa);
- Identificação do adquirente (nome, morada completa, idade, número e data de validade do cartão de cidadão ou carta de condução - passaporte no caso de cidadãos estrangeiros);
- Data da dispensa.

A receita original é fotocopiada em duplicado e a cada uma das cópias é anexado um documento emitido pelo sistema informático contendo todas estas informações. A receita original é enviada para o organismo responsável pelo pagamento. Uma cópia fica arquivada na farmácia durante três anos. A farmácia tem que enviar ao INFARMED, até ao dia 8 do segundo mês a seguir à dispensa, a listagem de todas as receitas aviadas da qual constem os dados do adquirente, juntamente com as segundas cópias.

Trimestralmente é enviada ao INFARMED uma lista de todas as entradas de MEPs na farmácia, sendo enviada uma lista completa de entradas e saídas no final do ano.

### **7.3. Dispensa de um MSRM em situação de urgência**

A dispensa de MSRM sem a respetiva receita só é feita em casos muito específicos, nomeadamente em situações de urgência. É necessário saber a razão que leva o utente a necessitar de determinado medicamento, pois a responsabilidade recai sobre o farmacêutico. Este recorre ao seu conhecimento do historial clínico e necessidade do utente para tomar a sua decisão.

No caso de antibióticos e benzodiazepinas, esta decisão acaba por ser negativa, especialmente devido ao potencial de abuso das últimas substâncias. O uso excessivo de antibióticos leva ao desenvolvimento de microrganismos multirresistentes. No entanto, a maioria dos utentes não está sensibilizada para este facto - muitas vezes foi-me requisitado um antibiótico para tratar uma constipação mais forte. Nestas ocasiões, tentei sempre explicar esta situação e diferenciar a constipação da gripe.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Outras ocasiões acabam por obter uma resposta favorável do farmacêutico. É o caso de utentes com terapêuticas crónicas como a diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia. Realiza-se então uma venda suspensa.

Numa venda suspensa, o utente paga o medicamento por inteiro. Aquando da entrega da receita médica, num prazo máximo de 30 dias, é-lhe devolvido o valor referente à comparticipação do mesmo.

Esta modalidade de venda é também praticada quando o utente não pretende levar todo o conteúdo da receita de uma só vez. Pode-se também realizar, em simultâneo, uma venda suspensa e a crédito, quando o utente precisa de levar os seus medicamentos mas não tem os meios financeiros para fazê-lo.

Na FO, estas são situações que acontecem com regularidade, pelo que tive o cuidado de procurar a anuência de um dos farmacêuticos para realizar este tipo de vendas.

### **7.4. Subsistemas de saúde e entidades participadoras**

Em Portugal, os utentes não pagam os seus medicamentos na totalidade. Existem níveis de comparticipação distintos tendo em conta o regime de comparticipação específico, o organismo e o fármaco em causa. Cada organismo de comparticipação é provido por um código identificativo correspondente no *Sifarma* (Anexo III).

O Estado constitui a entidade participadora mais comum, tendo como organismos o regime geral (01 - SNS) e o regime especial (48 - SNS Pensionistas). Compete ao INFARMED regular os preços dos medicamentos comparticipados ou a participar. O Estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos consoante a sua classificação farmacoterapêutica. A organização do sistema é feita numa perspetiva em que os medicamentos destinados a patologias mais incapacitantes ou crónicas terão classificações que permitirão comparticipações mais elevadas.

**Tabela 4 - Escalões de comparticipação do SNS (21)**

	Comparticipação no regime geral (01)	Comparticipação no regime especial (48)	Exemplos
Escalão A	90%	95%	Insulinas, antidiabéticos orais e imunomoduladores
Escalão B	69%	84%	Antibióticos e anti-infecciosos
Escalão C	37%	52%	Anti-inflamatórios e antialérgicos
Escalão D	15%	30%	Novos medicamentos

### Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

O escalão D é um regime de comparticipação transitório (21). A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos para estes pensionistas é ainda de 95% para o conjunto dos escalões, para os medicamentos cujos preços de venda ao público sejam iguais ou inferiores ao 5.º preço mais baixo do grupo homogéneo em que se inserem (7).

Os diplomas legais que conferem uma comparticipação especial em determinados medicamentos correspondem a códigos distintos do *Sifarma*.

**Tabela 5 - Diplomas legais que conferem comparticipação especial em farmácia comunitária (22)**

Patologia Especial	Âmbito	Comparticipação	Portarias à Receita	Cód.
Parami-loidose	Todos os medicamentos	100%	Despacho n.º 4521/2001	42
Lúpus	Med. comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003	67
Hemofilia	Med. comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003	67
Hemoglo-binopatias	Med. comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003	67
Doença de Alzheimer	Lista de med. referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011	45
Psicose Maníaco-depressiva	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Despacho n.º 21094/1999	45
Doença Inflamatória Intestinal	Lista de med. referidos no anexo do Despacho	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007	45
Artrite Reumatoide e Espondilite Anquilosante	Lista de med. referidos no anexo do Despacho	69%	Despacho n.º 14123/2009	45

### Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Dor Oncológica	Lista de med. referidos no anexo do Despacho	90%	Despacho n° 10279/2008	45
Dor Crónica	Lista de med. referidos no anexo do Despacho	90%	Despacho n° 10280/2008	45
Infertilidade	Lista de med. referidos no anexo do Despacho	69%	Despacho n.º 10910/2009	45
Psoríase	Medicamentos da psoríase	90%	Lei n.º 6/2010	45

Certos utentes beneficiam de comparticipações de mais do que um organismo - há uma complementaridade dos sistemas de comparticipação. Nestas ocasiões, é necessário tirar fotocópia da receita e incluir fotocópia do cartão correspondente à entidade no verso da cópia. Ambas são impressas, sendo que a receita original corresponde à comparticipação pelo SNS, enquanto a cópia representa a comparticipação adicional. Na FO, os sistemas complementares com que me deparei mais frequentemente foram:

- SAMS (Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários), em particular:
  - M9 - SAMS Centro Sócios;
  - BV - SAMS Sul e Ilhas;
  - O1 - SAMS Quadros;
  - W1 - SAMS/SIB (Sindicato Independente da Banca);
- R1 - CGD (Caixa Geral de Depósitos);
- X1 - Multicare MC1 (modalidade em que o utente não paga os medicamentos);
- AA - SAVIDA (EDP - Eletricidade de Portugal);
- SF - ADM (Assistência na Doença aos Militares) com a Portaria 1034/09.

No caso de utentes com doenças profissionais (código 41) - definidas pelo Decreto n.º 76/2007, de 17 de Julho - e de trabalhadores migrantes (código 46), não é necessário tirar fotocópia da receita (visto que não se trata de um regime de complementaridade), mas é preciso tirar fotocópia do cartão (de beneficiário de doença profissional, no primeiro caso, e de saúde europeu no segundo) no verso da receita (7).

Também existem alguns acordos adicionais entre o SNS e o titular da AIM, que permitem que o utente usufrua de comparticipações especiais para medicamentos como:

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- *Betmiga*<sup>®</sup>;
- *Exelon*<sup>®</sup>;
- *Gardasil*<sup>®</sup>;
- *Sandimun*<sup>®</sup> e *Sandimun Neoral*<sup>®</sup>;
- *Seebri Breezhaler*<sup>®</sup>.

Existe ainda um protocolo especial de apoio ao controlo da diabetes *mellitus*, num esforço para promover uma monitorização constante da doença e uma melhor *compliance* à terapêutica. Neste âmbito, e ao abrigo da Portaria n.º 222/2014, de 4 de novembro, o Estado comparticipa a aquisição de tiras-teste até 85% do PVP estabelecido. A aquisição de agulhas, seringas e lancetas é comparticipada a 100% (23).

## **8. Automedicação**

A automedicação é a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. A utilização de MNSRM deverá ser limitada no tempo e não é recomendada em bebés, na gravidez e no aleitamento (24).

A Automedicação pode traduzir-se em benefícios quer para o indivíduo, quer para a sociedade. Para o indivíduo, traduz-se numa resolução de problemas menores de saúde de forma mais rápida, e com menor dispêndio de recursos financeiros, uma vez que evita o tempo de espera da consulta médica e os respetivos encargos. No âmbito da sociedade, esta permite aliviar a pressão sobre o SNS, libertando recursos que podem ser aplicados em situações de carência e contribuir para o aumento da consciência cívica dos cidadãos que estão dispostos a participar na gestão da sua própria saúde (24).

No entanto, o farmacêutico tem um papel essencial no processo de automedicação. Ele é responsável por orientar o utente no sentido do medicamento ideal e aconselhá-lo devidamente para que não ponha a sua saúde em risco. O farmacêutico deve realizar uma entrevista ao utente, de modo a avaliar o problema de saúde no que diz respeito a sintomas (duração no tempo e intensidade), patologias concomitantes e toma de medicação crónica. A consequente seleção de MNSRM será feita de acordo com a adequação, eficácia e segurança dos mesmos, dando-se preferência a fármacos de composição simples em detrimento de associações de múltiplos princípios ativos.

A lista de situações passíveis de automedicação está discriminada no anexo do despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho (Anexo IV). Durante a realização do estágio, esta foi uma das áreas mais desafiantes. Um problema que encontrei de forma recorrente foi a

obstipação a nível da população mais idosa, levando a uma solicitação constante de laxantes. No entanto, as situações com que me deparei mais frequentemente foram originárias das patologias sazonais da época de Outono/Inverno, predominantemente constipações, tosse, dor de garganta, rouquidão, congestão nasal e rinorreia. Nestas circunstâncias, aconselhei uma plethora de descongestionantes, lavagens nasais com água do mar ou soro fisiológico, antitússicos, expetorantes e pastilhas para a garganta (por vezes com uma componente anti-inflamatória). Incentivei também o recurso a medidas não farmacológicas, como a ingestão de bastante água, uma alimentação adequada e um descanso produtivo.

Por vezes, deparei-me com utentes que se apresentavam com ideias bastante fixas sobre os medicamentos que queriam comprar porque lhes haviam sido recomendados por um conhecido. Os exemplos mais prementes destes incidentes foram os antibióticos em casos de gripes e constipações (que referi anteriormente) e os comprimidos para dormir em casos de insónias. Nestes últimos, e recusando-me completamente à cedência de benzodiazepinas, aconselhei a toma de princípios naturais, como a valeriana e a melatonina, juntamente com a criação de horários e rotinas para a hora de deitar.

Em todo este processo, o farmacêutico tem sempre de considerar se o problema apresentado pelo utente é menor e, portanto passível de automedicação, ou se necessita de um diagnóstico médico, devendo ser encaminhado para este profissional de saúde. Esta é uma diferenciação a fazer com cuidado no caso das gripes. Sempre que os utentes se apresentaram na farmácia com febre que durava há mais de três dias ou não apresentavam melhorias com a medicação anteriormente cedida, procurei encaminhá-los para o seu médico.

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

### **9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

O Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 115/2009, de 18 de Maio, estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal. Assim, “produto cosmético” define-se como “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (11).

A constante preocupação com o bem-estar físico e psicológico está na base do aumento exponencial da procura de produtos cosméticos e de higiene corporal, potencializada pela publicidade aliciante projetada pelos meios de comunicação social.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Existem produtos como uma ação mais direcionada, como por exemplo anti-acneicos e produtos próprios para peles atópicas e eczemas, que podem ser procurados por indicação médica ou sob a orientação do farmacêutico.

Como já referi, a FO possui um vasto leque de marcas e gamas de produtos dermocosméticos, orientados para as mais variadas situações e sob diversas formas farmacêuticas - cremes e loções para a pele de rosto e corpo, leites desmaquilhantes, desodorizantes, géis de duche, espumas de barbear, batons, pastas dentífricas, elixires orais, shampoos, ampolas para aplicação capilar, vernizes, loções de higiene íntima, etc...

Cabe ao farmacêutico fazer várias distinções como, por exemplo, o tipo de pele (normal, seca, oleosa, mista ou acneica) ou de cabelo (secos, normais, oleosos, mistos, com tendência para queda, quebra ou caspa), de forma a realizar o aconselhamento mais adequado de um produto para um indivíduo em particular, prestando-lhe esclarecimentos acerca da administração, possíveis eventos adversos, cuidados a ter e duração do tratamento. Também é importante diferenciar um problema estético de uma situação potencialmente patológica.

Devido à diversidade de gama e linhas de produtos, torna-se essencial que toda a equipa da farmácia conheça os produtos, de forma a prestar um aconselhamento adequado. Referi anteriormente que esta foi uma das áreas em que senti mais dificuldades, pelo que recorri por diversas vezes à orientação dos meus colegas de farmácia e de bom grado assisti a todas as formações proporcionadas pelas várias marcas.

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

O Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho, define os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial como aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas (25).

Estes produtos dividem-se em três categorias principais, com finalidades terapêuticas e legislação específicas.

**Tabela 6 - Categorias dos produtos dietéticos para alimentação especial**

Produtos dietéticos	Fins terapêuticos	Legislação
Alimentação especial correspondente a necessidades nutricionais especiais e fins medicinais específicos	a) Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;  b) Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de	Decreto-Lei n.º216/2008

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

	determinadas substâncias contidas nos alimentos;  c) Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.	
Alimentos destinados a serem utilizados em dietas de restrição calórica para redução do peso	Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos	Decreto-Lei n.º 81/2010

A terceira categoria corresponde aos produtos dietéticos infantis e será desenvolvida no ponto seguinte. Define-se “Lactentes” como crianças com idade inferior a 12 meses e “Crianças de pouca idade” como crianças com idade compreendida entre 1 e 3 anos (26).

Estes alimentos são comercializados em grandes superfícies comerciais a preços competitivos, pelo que as farmácias em geral não acumulam um vasto *stock* destes produtos. A FO apenas dispõe regularmente de produtos das marcas *Fortimel*<sup>®</sup> e *Fresubin*<sup>®</sup>.

Produtos mais específicos, como os definidos pelo despacho n.º 14319/2005, de 29 de Junho, apenas são dispensados com a comparticipação de 100% desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães (IGM), como referido anteriormente. Durante o estágio não tive a oportunidade de ceder nenhum destes produtos.

### **9.3. Produtos dietéticos infantis**

Os produtos dietéticos infantis estão regulamentados pelo Decreto-Lei n.º53/2008 e pelo Decreto-Lei n.º217/2008. Assim, define-se:

- “Fórmulas para lactentes” - os géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes durante os primeiros meses de vida que satisfaçam as necessidades nutricionais desses lactentes até à introdução de alimentação complementar adequada;
- “Fórmulas de transição” - géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes quando é introduzida uma alimentação complementar adequada, que constituam o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada nesses lactentes (27).

Quando estas fórmulas são produzidas a partir das proteínas do leite de vaca, designam-se por “Leite para lactentes” e “Leite de transição”. Estas fórmulas e leites são produtos de substituição utilizados quando a mãe opta por não amamentar o bebé ou quando não o pode fazer devido às mais variadas razões (amamentação dolorosa, intolerâncias alimentares, infeção por VIH, uso de medicação que passa para o leite e é prejudicial à criança, etc.).



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Numa tentativa de dar resposta a estes e outros problemas, atualmente existem disponíveis leites específicos para cólicas (AC), hipoalergénicos (HA), contra a regurgitação (AR), para prevenir diarreia (AD), obstipação (AO) e gases (AG), entre outros. Existem também os “Leites de crescimento”, destinados a crianças entre o 1º e o 3º ano de vida.

Para além dos leites, as farmácias apresentam outros produtos de alimentação infantil, como papas (com e sem glúten, lácteas e não lácteas), boiões (de fruta, vegetais ou carne) e sumos.

Na FO, as marcas mais representativas destes produtos são a Nestlé® e *Nutribén*®, enquanto os leites são das linhas *Nidina*®, *NAN*®, *Enfalac*® e *Aptamil*®. Apesar da disponibilidade deste tipo de alimentação nas cadeias de supermercados, estes produtos são procurados com alguma frequência na FO, pelo que tive a oportunidade de fazer a dispensa dos mesmos durante a realização do estágio.

### **9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)**

Os produtos fitoterapêuticos exploram as propriedades medicinais de certas plantas, constituindo, por vezes, uma alternativa aos medicamentos de síntese química. Os suplementos nutricionais visam reforçar ou complementar a dieta alimentar.

A FO possui uma gama variada destes produtos, nomeadamente no que diz respeito a chás e suplementos alimentares. Estes últimos apresentam-se sob várias formas, particularmente cápsulas (ex.: *Innéov*® para fortalecimento de unhas e cabelo), ampolas bebíveis (ex.: *Cerebrum*® para a fadiga mental e problemas de memória). As tisanas e infusões (já referidas neste relatório) estão mais orientadas para a resolução de problemas de obstipação.

Durante o estágio, este tipo de produtos foi-me solicitado frequentemente. A procura destes produtos centra-se em auxiliares de concentração (sobretudo por estudantes e seus familiares), suplementos vitamínicos para várias idades, produtos para ajudar a adormecer, reforços imunitários e produtos pertencentes a linhas de emagrecimento (muitas vezes indicados por nutricionistas).

No entanto, existe a perceção de que, por serem naturais, estes produtos são seguros. Cabe ao farmacêutico assegurar-se que o utente está ciente dos seus possíveis efeitos secundários e das consequências de uma toma concomitante com medicamentos. Um exemplo comum é a utilização de suplementos e medicamentos para fins terapêuticos similares. Muitos dos suplementos que ajudam a diminuir a fadiga mental possuem estratos de ginko biloba, que ajuda à circulação sanguínea, pelo que vai potencializar a ação de uma terapêutica anticoagulante. Outra interação frequente é toma de laxantes, como o sene, que vão acelerar o trânsito intestinal e diminuir a absorção de fármacos administrados oralmente.

### **9.5. Medicamentos de uso veterinário (MUV)**

Sendo que a FO se localiza numa área urbana, a maior parte dos MUV que dispensei foi destinada a animais de companhia, incidindo nos desparasitantes internos e externos (*Frontline*<sup>®</sup>, *Advantage*<sup>®</sup>, *Advantix*<sup>®</sup>, *Drontal*<sup>®</sup>, *Cazitel*<sup>®</sup>) e nos contraceptivos (*Piludog*<sup>®</sup>, *Pilucat*<sup>®</sup>, *Megecat*<sup>®</sup>). Dispensei também produtos de natureza dermocosmética, como o shampoo *Gopet*<sup>®</sup>. A FO disponibiliza ainda alguns antibióticos a ser dispensados sob receita médico-veterinária - o que não tive oportunidade de fazer.

Na dispensa destes produtos, o farmacêutico deve alertar o utente para a necessidade de vacinação dos animais e precauções contra as zoonoses mais frequentes.

### **9.6. Dispositivos médicos**

O Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios (12).

Estes dispositivos dividem-se em quatro categorias, de acordo com critérios como os potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo, os possíveis incidentes relacionados com as características e/ou funcionamento do dispositivo, a duração do contacto do dispositivo com o corpo humano, o nível de “invasão” no corpo humano e a anatomia afetada pela uso do dispositivo. A FO possui uma grande variedade destes dispositivos, nomeadamente:

- Dispositivos médicos de classe I (dispositivos de baixo risco):
  - Dispositivos destinados à recolha de fluídos corporais como, por exemplo, sacos coletores de urina, fraldas e pensos para incontinência;
  - Dispositivos destinados à imobilização de partes do corpo e/ou a aplicar força ou compressão como, por exemplo, colares cervicais, meias de compressão, pulsos, meias, joelheiras elásticas para fins médicos;
  - Dispositivos utilizados para suporte externo do utente como, por exemplo, canadianas e muletas;
  - Dispositivos não invasivos como pensos oculares;
  - Dispositivos destinados a conteúdos temporários ou com função de armazenamento como seringas sem agulha;
  - Dispositivos invasivos de orifícios do corpo de utilização temporária, como por exemplo luvas de exame;
  - Dispositivos invasivos utilizados na cavidade oral até à faringe, no canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal como, por exemplo, soluções para irrigação ou lavagem mecânica;

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- Dispositivos não invasivos que contatam com a pele lesada e que são utilizados como barreira mecânica, para compressão ou absorção de exsudados como, por exemplo, algodão hidrófilo e ligaduras.
- Dispositivos médicos de classe IIa (dispositivos de baixo médio risco):
  - Dispositivos que se destinam a controlar o micro ambiente de uma ferida como, por exemplo, compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas e pensos de gaze não impregnados com medicamentos;
  - Dispositivos invasivos de orifícios do corpo, para utilização a curto prazo como cateteres urinários e pessários vaginais/uretrais;
  - Dispositivos ativos com função de medição como, por exemplo, termómetros com e medidores de tensão com fonte de energia associada;
  - Dispositivos invasivos de carácter cirúrgico, destinados a utilização temporária, como agulhas das seringas, lancetas e luvas cirúrgicas.
- Dispositivos médicos de classe IIb (dispositivos de alto médio risco):
  - Dispositivos que se destinam a ser utilizados principalmente em feridas que tenham fissurado a derme de forma substancial e extensa e onde o processo de cicatrização só se consegue por intervenção secundária como, por exemplo, material de penso para feridas graves;
  - Dispositivos que se destinam à administração de medicamentos como canetas de insulina;
  - Dispositivos utilizados na contraceção e/ou prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, nomeadamente preservativos masculinos;
  - Dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfeção, limpeza, lavagem ou hidratação das lentes de contacto.
- Dispositivos médicos de classe III (dispositivos de alto risco):
  - Dispositivos que incorporam uma substância medicamentosa e que constituem um único produto não reutilizável e em que a ação da substância é acessória à do dispositivo como, por exemplo, pensos com medicamentos;
  - Dispositivos utilizados na contraceção implantáveis ou invasivos de utilização a longo prazo como dispositivo intrauterinos, que não libertem progestagénios (28).

Na FO, esta é uma área com bastante expressão, pelo que tive a oportunidade de dispensar um grande leque destes dispositivos.

## **10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia**

O farmacêutico é também responsável pela prestação de cuidados de saúde para lá do medicamento. Durante o estágio realizei vários destes serviços, como:

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- Medição da tensão arterial;
- Medição da glicemia capilar;
- Medição de triglicerídeos e do colesterol total;
- Determinação de parâmetros antropométricos;
- Realização de testes de gravidez (Anexo V).

A FO disponibiliza ainda consultas de Podologia, Osteopatia e Nutrição e Dietética (Anexo V). Tem também um serviço de entrega de medicamentos ao domicílio, mediante a impossibilidade do utente se deslocar à farmácia.

### **10.1. Medição da pressão arterial por métodos automáticos**

O controlo da pressão arterial é crucial na prevenção e monitorização da hipertensão arterial. Este é um dos serviços mais requisitados na FO e é realizado de forma gratuita. Esta medição é realizada com recurso a um esfigmomanómetro automático, que dá a indicação dos valores da pressão sistólica, pressão diastólica e batimentos cardíacos. No ato da medição, o farmacêutico deve:

- Pedir ao utente para se sentar com as costas apoiadas;
- Perguntar ao utente se fumou ou tomou café nos 30 minutos que antecederam a consulta;
- Pedir ao utente para expor o braço, apoiando-o à altura do coração;
- Verificar que não há roupa que aperte o braço ou que impossibilite a correta colocação da braçadeira;
- Informar que se vai aguardar 5 minutos antes de medir a pressão arterial;
- Informar que não se conhecendo o braço de pressão mais elevada, se irá medir inicialmente nos dois braços para seleccionar o braço com a pressão mais elevada;
- Colocar a braçadeira sobre a artéria braquial para que o bordo inferior fique 2,5 cm acima da prega do cotovelo;
- Ativar o equipamento e permitir que conclua a medição.

Os valores obtidos enquadram-se nas seguintes categorias:

**Tabela 7 - Classificação da pressão arterial em adultos (29)**

Categoria	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão Grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão Grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão Grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	<90

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

O farmacêutico deve interpretar os valores obtidos tendo em conta estes valores de referência, o estilo de vida do utente, os fatores hereditários, e que a pressão arterial também depende das atividades e emoções a que o utente esteve sujeito.

É importante prestar um aconselhamento complementar acerca de medidas não farmacológicas adicionais, nomeadamente uma redução da ingestão de sal, um aumento do consumo de água, a redução de peso em caso de obesidade, redução do consumo de café, de bebidas alcoólicas e a prática de atividade física com regularidade.

Sendo que este foi um dos serviços que realizei com maior frequência durante o estágio, por duas vezes encontrei-me em situação de fazer uma intervenção mais direta. Dois utentes que se dirigiram à farmácia para fazerem a medição da pressão arterial, apresentaram valores de pressão diastólica acima dos 11 mmHg e valores de pressão sistólica acima dos 20 mmHg. Aconselhei ambos os utentes a dirigirem-se ao hospital. Um deles revelou mais resistência, mas acabou por aceitar o conselho após a intervenção de uma das colegas da equipa da FO.

No final deste processo, os valores obtidos são registados num cartão oferecido pela farmácia ao utente, o que permite fazer um seguimento mais apertado da pressão arterial do mesmo.

### **10.2. Medição da glicémia capilar**

O tratamento da diabetes *mellitus* passa com um controlo glicémico o mais rigoroso possível. Nesse sentido, é política das empresas produtoras de glucómetros e, logo, das farmácias portuguesas a cedência gratuita destes aparelhos aos utentes com diabetes.

Na FO, a medição da glicémia capilar é realizada com o auxílio de um glucómetro *One Touch Verio*<sup>®</sup>. O procedimento do farmacêutico, de modo resumido, é o seguinte:

- Colocar luvas;
- Armar o porta-lancetas;
- Ligar o aparelho;
- Usando o porta-lancetas para fazer uma pequena picada na região lateral da extremidade de um dedo do utente (na mão não dominante);
- Obter amostra de quantidade suficiente para a quantificação e coloca-la na tira de teste;
- Colocar a tira de teste com a amostra no aparelho;
- Esperar alguns segundos para que o glucómetro apresente os resultados.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Os parâmetros normais de glicémia em jejum situam-se entre 60 a 100 mg/dL, enquanto que a glicémia pós-prandial pode ir até 140mg/dL. No caso do utente diabético, estes valores sobem para 126 mg/dL e 200 mg/dL, respetivamente.

Uma monitorização frequente ajuda a evitar as complicações mais graves da diabetes, como é o caso de retinopatias, nefropatias e “pé diabético”. É importante fazer também um aconselhamento não farmacológico, como um aumento da atividade física e a prática de uma dieta mais adequada, evitando-se alimentos de grande densidade energética (ricos em açúcares, gorduras e sal), fracionando-se as refeições ao longo do dia e incluindo hidratos de carbono em todas elas.

No final deste processo, os valores obtidos são registados num cartão oferecido pela farmácia.

### **10.3. Medição do colesterol total e triglicéridos**

Na FO, estes parâmetros são determinados no aparelho *Reflotron Plus*<sup>®</sup>, mas com diferentes tiras de reagente. O processo realiza-se, resumidamente, da seguinte forma:

- Ligar o aparelho;
- Colocar luvas;
- Armar o porta-lancetas;
- Puncionar um dedo e recolher o sangue num capilar;
- Transferir o sangue do capilar para a tira de teste;
- Colocar a tira no aparelho e esperar 180 segundos pelos resultados.

A determinação dos triglicéridos deve ser realizada com um jejum de pelo menos 12 horas, mas tal não é necessário no caso do colesterol total. Os valores de referência para o colesterol total e para os triglicéridos são, respetivamente, 200 mg/dL e 150 mg/dL. Quando os resultados obtidos estão acima destes valores, implicam um risco aumentado de doenças cardiovasculares. É então necessário insistir para que o utente opte por um estilo de vida mais saudável (acompanhado de exercício físico) e, em caso de necessidade, recomendar uma consulta médica.

A FO fornece um cartão para registar estes valores.

### **10.4. Determinação de parâmetros antropométricos**

Como referido anteriormente, a FO possui uma balança eletrónica, que realiza a medição de peso e altura. Com estes dados, o farmacêutico pode fazer o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), dividindo o peso (em quilogramas) pela altura (em metros) ao quadrado. Embora este cálculo não fosse muito solicitado, cheguei a realizá-lo a pedido dos

utentes, informando-os também sobre o seu significado e aconselhando estilos de vida mais saudáveis quando necessário.

**Tabela 8 - Classificação internacional de magreza e excesso de peso de acordo com o IMC (30)**

IMC	Classificação
<16	Magreza severa
16 - 16.9	Magreza Moderada
17 - 18.4	Magreza
18.5 - 24.9	Zona Ideal
25 - 29.9	Excesso de Peso (Pré-Obesidade)
30 - 34.9	Obesidade grau 1
35 - 34.9	Obesidade grau 2
>40	Obesidade grau 3 (mórbida)

### **10.5. Realização de testes de gravidez**

Os testes rápidos de gravidez vendidos nas farmácias são, basicamente, tiras que detetam B-hCG na urina da mulher. Embora a realização destes testes seja relativamente simples, muitas mulheres preferem fazê-lo diretamente na farmácia.

Na FO, este teste faz-se recorrendo ao *Biotest HCG Ultra*<sup>®</sup>. A utente é convidada a entrar nas instalações sanitárias da farmácia, sendo dispensado um recipiente estéril para recolha de urina. Posteriormente, o farmacêutico imerge o teste durante 10 segundos, podendo ler o resultado após 3 minutos. Se aparecerem as duas faixas (faixa de controlo e faixa de confirmação), a utente está grávida. Só a faixa de controlo indica um resultado negativo, enquanto que só a faixa de confirmação indica um teste inválido.

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar este teste algumas vezes.

### **10.6. Consultas**

A FO disponibiliza consultas de Nutrição e Dietética, Podologia e Osteopatia mediante marcação. Estas consultas são bastante procuradas. A farmácia organiza ainda sessões de esclarecimento sobre amamentação, sendo estas realizadas em grupo e orientadas por uma enfermeira.

## **11. Preparação de Medicamentos**

Os medicamentos manipulados permitem a personalização qualitativa e quantitativa do medicamento, permitindo a execução de alguma formulação que a indústria não produza. Atualmente, têm uma expressão mais reduzida, embora continuem a ser requeridos com alguma frequência nas áreas de pediatria e dermatologia.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

A Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.

A receção das matérias-primas a utilizar em manipulados dá-se da mesma forma que os outros produtos da farmácia. Têm, no entanto, de se fazer acompanhar por um boletim analítico para atestar que as suas propriedades estão de acordo com os parâmetros exigidos pela Farmacopeia Portuguesa. Devem ser armazenadas em condições de iluminação, humidade e temperatura adequadas.

Como referido anteriormente, a FO possui um Laboratório equipado com todos os meios necessários à produção adequada e segura de medicamentos manipulados.

Após a receção da receita médica (marcada com MM), é realizada a ficha de preparação do medicamento manipulado (Anexo VI). Bibliografias de apoio à execução desta ficha incluem a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português. Dela constam:

- Denominação do medicamento manipulado;
- Nome e dados do doente;
- Nome do prescritor;
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado e data de preparação;
- Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- Descrição do modo de preparação;
- Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- Descrição do acondicionamento;
- Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao utente.

Terminada a execução do manipulado, e após realização de alguns controlos de qualidade (ex.: características organoléticas) este é acondicionado segundo a sua forma farmacêutica e rotulado. A rotulagem das embalagens deve fornecer toda a informação necessária ao utente e deve explicitamente indicar:

- Nome do utente;
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de utilização do medicamento preparado;
- Condições de conservação do medicamento preparado;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;
- Via de administração;



## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do farmacêutico diretor técnico (31).

É essencial atribuir um prazo de validade ao medicamento manipulado. Segundo o Formulário Galénico Português:

- Preparações líquidas não aquosas e preparações sólidas, cuja substância ativa é um produto industrializado - o prazo de utilização corresponde a 25% do tempo restante para expirar o prazo de validade da substância, nunca sendo superior a 6 meses;
- Preparações líquidas aquosas - o prazo de utilização é de 14 dias;
- Restantes preparações - o prazo de validade não deve exceder os 30 dias (32).

Para finalizar, é necessário atribuir um PVP ao medicamento manipulado. Segundo a portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, o cálculo deste PVP é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem (Anexo VII). Aplica-se a seguinte fórmula:

$$\text{PVP} = \text{Valor dos honorários} + \text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3 + 6\% \text{ IVA.}$$

O Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro, estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista. Podem ser objeto de comparticipação pelo SNS os medicamentos manipulados relativamente aos quais ocorre uma das seguintes condições:

- Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- b) Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- c) Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria (33).

Durante o estágio, tive a oportunidade de preparar três medicamentos manipulados:

- Pomada de ácido salicílico, ureia e vaselina (Anexo VIII);
- Solução oral de iodeto de potássio a 6% (Anexo IX);
- Suspensão oral de trimetoprim a 1% (Anexo X).

## 12. Contabilidade e Gestão

### 12.1. Legislação Laboral

A atividade laboral do farmacêutico na farmácia comunitária é regulada segundo o Código Coletivo de Trabalho (CCT), acordo entre a ANF e o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (SNF), publicado no Boletim do Trabalho e Emprego (BTE) nº23, de 22 de junho de 2012.

No que diz respeito ao uso do título profissional de Farmacêutico e exercício da profissão Farmacêutica ou a prática de atos exclusivos da profissão, o Artigo 5.º do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos estabelece a obrigatoriedade de inscrição na Ordem dos Farmacêuticos.

### 12.2. Processamento do receituário e faturação

Todos os meses a farmácia faz o processamento do receituário, de modo a receber o montante relativo às participações efetuadas por diversos organismos e entidades. Este é um processo extremamente importante, uma vez que qualquer erro leva a perdas monetárias, que podem ser significativas.

Este processo compreende várias etapas. Primeiramente, as receitas são conferidas, rubricadas e carimbadas. Na FO, este processo decorre ao balcão, durante a dispensa. Mais tarde, duas farmacêuticas estão encarregues de fazer uma conferência final, onde são detetados erros relativos ao atendimento e validade das receitas. Nestes casos, o farmacêutico que realizou o atendimento entra em contato com o utente e, se possível, normaliza a situação.

Seguidamente, as receitas são separadas segundo os organismos e entidades participadoras, sendo agrupadas em lotes de 30. O número e lote da receita são atribuídos pelo *Sifarma* no momento da dispensa, aquando da impressão da receita.

No final do mês, os lotes são fechados e é emitido o Verbete de Identificação do lote com os seguintes dados:

- Nome e código da farmácia;
- Data;
- Número do lote;
- Quantidade de receitas do lote;
- Organismo de participação;
- PVP dos medicamentos, valor a pagar pelo utente e o valor a pagar pelo organismo participante.

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

Depois de conferidos todos estes dados, o Verbete é carimbado e anexado às respetivas receitas para envio, juntamente com a Relação Resumo de Lotes e a Fatura Mensal de medicamentos de cada organismo participante. Todos estes documentos têm de ser enviados até ao dia 5 do mês seguinte. A Fatura Mensal e a Relação Resumo de Lotes são impressos em quadruplicado, sendo que a FO retém uma das cópias.

As receitas relativas ao SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas na Maia. As receitas relativas a todos os outros organismos são enviadas para a ANF (em Lisboa), que as distribui aos organismos responsáveis. Até ao dia 20 de cada mês, a ANF disponibiliza o montante referente às participações do mês anterior.

Se o CCF devolver alguma receita à farmácia, esta é corrigida e incluída no receituário do mês seguinte, sendo emitida uma nota de crédito à ANF. Se a farmácia não concordar com a justificação para a devolução da receita, ela pode reencaminhar as receitas devolvidas para o Serviço de Retificação de Receituário da ANF, de forma a este tomar uma decisão final sobre o assunto.

### **12.3. Documentos contabilísticos**

Na FO, a contabilidade está a cargo de uma empresa externa à farmácia. Ainda assim, é importante conhecer os documentos contabilísticos relativos ao dia-a-dia da farmácia. Assim:

- Balanço - Compara todos os bens e direitos (o ativo) com todas as dívidas a terceiros (o passivo). Enquanto o inventário somente efetua a listagem dos valores ativos e passivos, o balanço executa a sua comparação. Com recurso ao balanço consegue-se determinar a situação financeira /saldo económico da farmácia.
- Fatura - Documento que caracteriza uma encomenda no que diz respeito à quantidade, qualidade, preços e taxa de IVA a vigor. Este documento é de emissão obrigatória. Recibo: Documento que comprova o pagamento de faturas.
- Guia de remessa - Documento que acompanha todos os produtos no seu trajeto, desde o fornecedor até à farmácia.
- Inventário - Listagem de produtos disponíveis em *stock*, de acordo com o IVA.
- Nota de crédito - Documento enviado à farmácia pelo fornecedor quando esta envia uma nota de devolução. A nota de crédito indica a quantidade ou valores acordados que o fornecedor não devolveu ou pagou.
- Nota de devolução - Documento que se imite quando se realiza uma devolução.

### **12.4. Princípios fiscais**

É também importante ter presente certos conceitos fiscais, como:

### Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

- IRC (Imposto de Rendimento de pessoas Coletivas) - é calculado tendo em conta o rendimento gerado pela farmácia durante um ano;
- IRS (Imposto sobre o Rendimento de pessoas Singulares) - é um imposto aplicado nos salários dos funcionários;
- IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado) - é pago no ato de compra aos fornecedores pela farmácia, mas também pelos utentes no ato de compra de qualquer produto na farmácia.

Na farmácia, os medicamentos e produtos de saúde taxados com IVA a 6% são dedutíveis no IRS dos utentes. Para os restantes produtos de saúde, cujo IVA é de 23%, tal só é possível mediante a anexação de receita médica.

## **13. Conclusão**

A farmácia comunitária é um dos recursos mais importantes da comunidade em que se insere, não servindo apenas para a dispensa de medicamentos. É, muitas vezes, o primeiro e último local de contato entre o utente e o serviço de saúde. O farmacêutico representa um profissional de saúde competente, com disponibilidade para ouvir o utente sobre os seus problemas e apto a gerir a situação da maneira mais indicada, garantindo a segurança do utente. É um promotor da Saúde Pública, promovendo o uso racional de medicamentos e a aquisição de hábitos saudáveis por parte da comunidade.

Durante o estágio, presenciei frequentemente o carinho e o à-vontade com que os utentes tratavam os farmacêuticos da FO, denotando a confiança duradoura que neles depositam e que a mim cortesmente estenderam, o que foi extremamente gratificante.

O estágio depressa se revelou um complemento essencial à minha formação académica, permitindo-me fazer a ligação entre os conceitos teóricos assimilados durante os anos de estudo na UBI, e a experiência adquirida no contexto real que é o dia-a-dia de uma farmácia. Tal permitiu-me cimentar conceitos e interiorizar novas noções, como a correta abordagem ao utente. Esta era uma área que temia e que passei a encarar com satisfação devido ao estágio. Posso afirmar que muitas vezes encontrei dificuldades na resolução dos problemas dos utentes, e do mesmo modo afirmo que pude contar sempre com uma equipa de profissionais disposta a responder às minhas questões, sem reservas nem constrangimentos, e à qual estou grata pelo exemplo. Fizeram de mim uma melhor farmacêutica.

## 14. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. 2015. Available from: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd\\_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909).
2. INFARMED - Legislação farmacêutica compilada. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro - Define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turnos, bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno pela dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior.
3. INFARMED - Legislação farmacêutica compilada. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina
4. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho Nacional de Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 2009.
5. INFARMED. Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro.
6. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento
7. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2014.
8. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos
9. Diário da República. Despacho 14 319/2005, de 29 de Junho (2ª série).
10. Diário da República. Despacho nº 25 822/2005, de 15 de Dezembro (2ª série).
11. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro - Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Directivas n.os 2007/53/CE, da Comissão, de 29 de Agosto, 2007/54/CE, da Comissão, de 29 de Agosto, 2007/67/CE, da Comissão, de 22 de Novembro, 2008/14/CE, da Comissão, de 15 de Fevereiro, e 2008/42/CE, da Comissão, de 3 de Abril, que alteram a Directiva n.º 76/768/CEE, do Conselho, relativa aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, III e VI ao progresso técnico.
12. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho - Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respectivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro.
13. Diário da República. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho.
14. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC - Structure and principles. 2011. Available from: [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/).
15. Diário da República. Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de Outubro (2ª série).

## Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

16. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro - Regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados.
17. Diário da República. Decreto-Lei 242/2002, de 5 de Novembro.
18. INFARMED. Acontecimentos Adversos. 2015. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM/ACONTECIMENTOS\\_ADVERSOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ACONTECIMENTOS_ADVERSOS).
19. VALORMED. Quem Somos. 2015. Available from: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>.
20. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada. Lei n.º 11/2012, de 8 de março - Estabelece as novas regras de prescrição e dispensa de medicamentos, procedendo à sexta alteração ao regime jurídico dos medicamentos de uso humano, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, e à segunda alteração à Lei n.º 14/2000, de 8 de agosto
21. Portal da Saúde. Comparticipação de Medicamentos. 2013. Available from: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/medicamentos/comparticipacaomedicamentos.htm>.
22. INFARMED. Dispensa exclusiva em Farmácia de Oficina. 2015. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Oficina](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina).
23. Diário da República. Portaria n.º 222/2014, de 4 de novembro.
24. INFARMED. Saiba Mais Sobre Automedicação. 2010. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS SOBRE/SAIBA MAIS ARQUIVO/29\\_Automedica%E7%E3o.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS SOBRE/SAIBA MAIS ARQUIVO/29_Automedica%E7%E3o.pdf).
25. Diário da República. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho.
26. Diário da República. Decreto-Lei n.º 53/2008, de 25 de Março.
27. Diário da República. Decreto-Lei n.º 217/2008, de 11 de Novembro.
28. INFARMED. Dispositivos médicos na farmácia. 2015.
29. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 020/2011 - Hipertensão Arterial: definição e classificação.
30. World Health Organization. BMI Classification. 2015. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.HTML](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.HTML).
31. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
32. Formulário Galénico Português. Capítulo 3 - Recomendações Gerais. 2001.
33. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada. Despacho n.º 18 694/2010, de 18 de Novembro - Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista.

## Anexos

### Anexo I - Margens legais de comercialização

As margens máximas de comercialização dos medicamentos comparticipados e não comparticipados são as seguintes:

a) PVA igual ou inferior a € 5:

- Grossistas - 2,24 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,25;
- Farmácias - 5,58 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,63;

b) PVA de € 5,01 a € 7:

- Grossistas - 2,17 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,52;
- Farmácias - 5,51 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 1,31;

c) PVA de € 7,01 a € 10:

- Grossistas - 2,12 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,71;
- Farmácias - 5,36 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 1,79;

d) PVA de € 10,01 a € 20:

- Grossistas - 2,00 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 1,12;
- Farmácias - 5,05 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 2,80;


e) PVA de € 20,01 a € 50:

- Grossistas - 1,84 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 2,20;
- Farmácias - 4,49 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 5,32;

f) PVA superior a € 50:

- Grossistas - 1,18 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 3,68;
- Farmácias - 2,66 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 8,28.

## Anexo II - Receita médica materializada da prescrição por via eletrónica

Receita Médica N.º (representação em código de barras e caracteres)		
		
Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)		
(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor)	(Nome profissional) Especialidade : Telefone :	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)
R <sub>x</sub> DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica
1		
2		
3		
4		
Validade: 30 dias Data: aaaa-mm-dd	Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)	



## Anexo III - Planos de participação mais utilizados na Farmácia Oliveira e respetivos códigos

Lista de Planos de Participação		
Critério :		[F5] Pesquisar
Resultado : <input type="checkbox"/> Incluir Inactivos		
Código	Designação do Plano	Nome da Entidade
SF	A.D.M./IASFA - Especial P 1034/2009 - SNS	ADM
SG	A.D.M./IASFA - Especial P 1034/2009 - SNS-Dipl	ADM
SH	A.D.M./IASFA - Especial P 1034/2009 - SNS-Pens	ADM
SI	A.D.M./IASFA - Especial P 1034/2009 - SNS-P Di	ADM
SJ	A.D.M./IASFA - Especial P 1034/2009 - SNS-Mani	ADM
DS	S.N.S.-Diabetes	Administracao Regional de Saud
01	S.N.S.	Administracao Regional de Saud
41	S.N.S.-Doenças prof.	Administracao Regional de Saud
42	S.N.S.-Paramiloidose	Administracao Regional de Saud
45	S.N.S.-Diplomas	Administracao Regional de Saud
46	S.N.S.-Trab.Migrantes	Administracao Regional de Saud
47	S.N.S.-Manipulados-RG/P/TM	Administracao Regional de Saud
48	S.N.S.-Pens.	Administracao Regional de Saud
49	S.N.S.-Pens.Diplomas	Administracao Regional de Saud
67	S.N.S.-Lupus/Hemof./Hemoql	Administracao Regional de Saud
R1	Caixa Ger Deposit-SNS	CGD
R2	Caixa Ger Deposit-SNS-Diplomas	CGD
R3	Caixa Ger Deposit-SNS-Pens.	CGD
R4	Caixa Ger Deposit-SNS-Pens.Diplomas	CGD
R9	Caixa Ger Deposit-SNS-Manip.-RG/P	CGD
13	Caixa Ger Deposit- não SNS/ADSE	CGD
X1	Multicare - MC1-SNS	MC1/S
X2	Multicare - MC1-SNS-Diplomas	MC1/S
X3	Multicare - MC1-SNS-Pens.	MC1/S
AA	SAVIDA MED.AP.SA-SNS	SAVID-S
AB	SAVIDA MED.AP.SA-SNS-Diplomas	SAVID-S
AC	SAVIDA MED.AP.SA-SNS-Pens.	SAVID-S
AD	SAVIDA MED.AP.SA -SNS-Pens.Diplomas	SAVID-S
AJ	SAVIDA MED.AP.SA-SNS-Manip.-RG/P	SAVID-S
MA	S.Bancários Centro-Sócios-SNS-Manip.	SBC
MB	S.Bancários Centro-Sócios-SNS-Dipl.	SBC
MC	S.Bancários Centro-Sócios-SNS-Pens.	SBC
MD	S.Bancários Centro-Sócios-SNS - Pens. Dipl	SBC
M9	S.Bancários Centro-Sócios-SNS	SBC
BV	S.Bancários Sul Ilhas-SNS	SBSI
BW	S.Bancários Sul Ilhas-SNS-Pens.Diplomas	SBSI
BX	S.Bancários Sul Ilhas-SNS-Diplomas	SBSI
BY	S.Bancários Sul Ilhas-SNS-Pens.	SBSI
BZ	S.Bancários Sul Ilhas-SNS-Manip.-RG/P	SBSI
W0	S.Independente Banca	SIB
W1	S.Independente Banca-SNS	SIB
W2	S.Independente Banca-SNS-Diplomas	SIB
W3	S.Independente Banca-SNS-Pens.	SIB
W4	S.Independente Banca-SNS-Pens.Diplomas	SIB
W9	S.Independente Banca-SNS-Manip.-RG/P	SIB

## Anexo IV - Situações passíveis de Automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Diarreia.</li><li>b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado).</li><li>c) Pirose, enfartamento, flatulência.</li><li>d) Obstipação.</li><li>e) Vômitos, enjoo do movimento.</li><li>f) Higiene oral e da orofaringe.</li><li>g) Endoparasitoses intestinais.</li><li>h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.</li><li>i) Odontalgias.</li><li>j) Profilaxia da cárie dentária.</li><li>k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.</li><li>l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral.</li><li>m) Estomatite aftosa.</li></ul>
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.</li><li>b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).</li><li>c) Rinorreia e congestão nasal.</li><li>d) Tosse e rouquidão.</li><li>e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</li><li>f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica</li><li>g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)</li></ul>
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Queimaduras de 1º grau, incluindo solares.</li><li>b) Verrugas.</li><li>c) Acne ligeiro a moderado.</li><li>d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.</li><li>e) Micoses interdigitais.</li><li>f) Ectoparasitoses.</li><li>g) Picadas de insetos.</li><li>h) Pitiríase capitis (caspa).</li><li>i) Herpes labial.</li><li>j) Feridas superficiais.</li><li>k) Dermatite das fraldas.</li><li>l) Seborreia.</li></ul>

Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

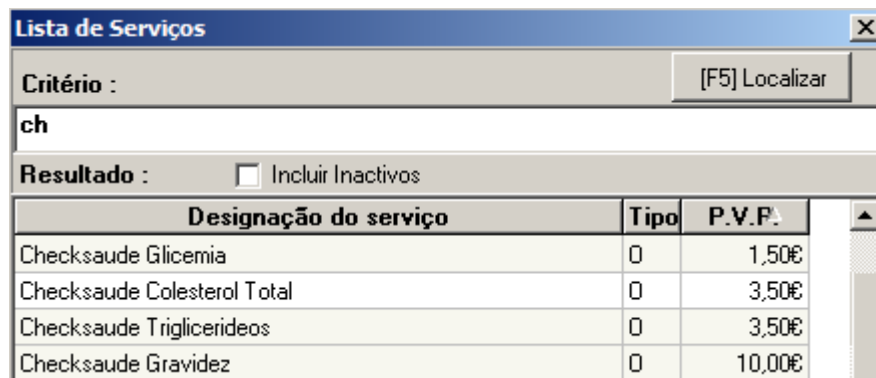
	<ul style="list-style-type: none"><li>m) Alopecia.</li><li>n) Calos e calosidades.</li><li>o) Frieiras.</li><li>p) Tratamento da pitiríase versicolor.</li><li>q) Candidíase balânica.</li><li>r) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.</li><li>s) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</li></ul>
Nervoso	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Cefaleias ligeiras a moderadas.</li><li>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.</li><li>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.</li><li>d) Ansiedade ligeira temporária.</li><li>e) Dificuldade temporária em adormecer.</li></ul>
Muscular/ Ósseo	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Dores musculares ligeiras a moderadas.</li><li>b) Contusões.</li><li>c) Dores pós-traumáticas.</li><li>d) Dores reumáticas ligeiras a moderadas (osteoartrose/osteoartrite).</li><li>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</li><li>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</li><li>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</li></ul>
Geral	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Febre (menos de três dias).</li><li>b) Estados de astenia de causa identificada.</li><li>c) Prevenção de avitaminoses.</li></ul>
Ocular	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.</li><li>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</li><li>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</li></ul>
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Dismenorreia primária.</li><li>b) Contraceção de emergência.</li></ul>

Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

	<ul style="list-style-type: none"><li>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</li><li>d) Higiene vaginal.</li><li>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal.</li><li>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual.</li><li>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.</li></ul>
Vascular	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Síndrome varicosa – terapêutica tópica adjuvante.</li><li>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</li></ul>

## Anexo V - Cuidados de saúde prestados na Farmácia Oliveira

### a) Parâmetros Bioquímicos



**Lista de Serviços**

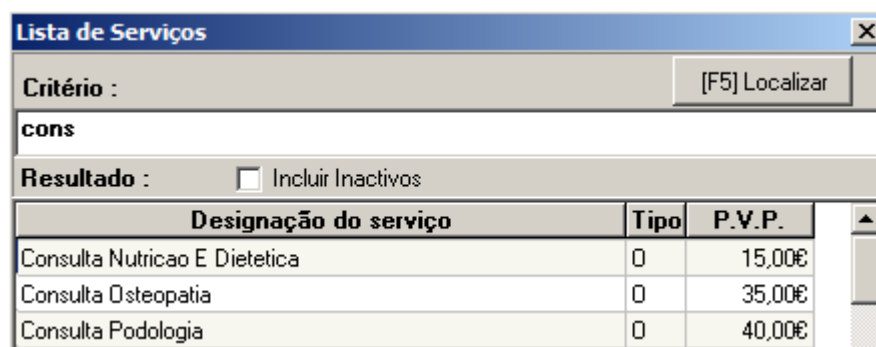
**Critério :** [F5] Localizar

ch

**Resultado :**  Incluir Inactivos

Designação do serviço	Tipo	P.V.P.
Checksaude Glicemia	0	1,50€
Checksaude Colesterol Total	0	3,50€
Checksaude Triglicerideos	0	3,50€
Checksaude Gravidez	0	10,00€

### b) Consultas



**Lista de Serviços**

**Critério :** [F5] Localizar

cons

**Resultado :**  Incluir Inactivos

Designação do serviço	Tipo	P.V.P.
Consulta Nutricao E Dietetica	0	15,00€
Consulta Osteopatia	0	35,00€
Consulta Podologia	0	40,00€

## Anexo VI - Ficha de preparação de medicamentos manipulados



FARMÁCIA OLIVEIRA, SUC, LDA

Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Lote Nº \_\_\_/\_\_\_

Data de Preparação \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

MEDICAMENTO MANIPULADO: \_\_\_\_\_

FORMA FARMACÊUTICA: \_\_\_\_\_ QUANTIDADE A PREPARAR: \_\_\_\_\_

### 1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

NOME / MORADA DO DOENTE \_\_\_\_\_

PRESCRITOR \_\_\_\_\_

OUTROS DADOS \_\_\_\_\_

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado

- 1) Verifique se a área laboratorial está limpa e desocupada;
- 2) Verifique se dispõe de todos os materiais laboratoriais, equipamentos e matérias-primas;
- 3) Proceda à preparação do medicamento manipulado de acordo com as Boas Práticas De Medicamentos Manipulados.

Rubrica Operador \_\_\_\_\_

### 2. AVIAMENTO DAS MATÉRIAS-PRIMAS/MATERIAIS

Matéria-prima	Origem Fabricante Fornecedor	Nº Lote	Boletim Análise	Validade	Quantidade pesada/medida (mg, g ou ml)	Operador	Supervisor

### 3. PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO MANIPULADO

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Rubrica do Operador: \_\_\_\_\_

Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?



FARMÁCIA OLIVEIRA, SUC LDA

Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Lote N° \_\_\_/\_\_\_

Data de Preparação \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

4. ACONDICIONAMENTO E ROTULAGEM

Forma de Acondicionamento, Embalagem e Capacidade

Prazo de Utilização

Condições de Conservação

Observações

Materiais	Origem Fabricante Fornecedor	N° Lote	Boletim Análise	Operador

NOME DO OPERADOR

5. CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

Ensaio	Especificação	Resultados	
		Conforme	Não Conforme
Características organolépticas			
Cor		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odor		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabor		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspecto		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantidade (m ou v)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ RUBRICA DO OPERADOR: \_\_\_\_\_

APROVADO

REJEITADO

Rubrica do Supervisor

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



FARMÁCIA OLIVEIRA, SUC LDA

Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Lote N.º \_\_\_/\_\_\_

Data de Preparação \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**CÁLCULO DO PREÇO DE VENDA**  
(Portaria n.º 769/2004)

Em anexo:

Cópia do rótulo do medicamento manipulado preparado e cópia da receita médica

**Rubrica do Supervisor**

**Data:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_



## Anexo VII - Normas para o cálculo do PVP de um medicamento manipulado

- Fórmula geral para o cálculo do preço de venda ao público:

(Cálculo dos honorários + Valor da matéria-prima + Valor dos materiais de embalagem) X 1,3 + 6% IVA

- Cálculo do valor de honorários: multiplica-se sempre por um fator F = 4,87€<sup>2</sup>

<b>Pomadas</b>	
Até 100g	F x 3
Por cada grama a mais	F x 0,01
<b>Crems</b>	
Até 100g	F x 9
Por cada grama a mais	F x 0,015
<b>Xaropes</b>	
Até 100g	F x 9
Por cada grama a mais	F x 0,005
<b>Suspensões</b>	
Até 100g	F x 4,5
Por cada grama a mais	F x 0,007
<b>Emulsões</b>	
Até 100g	F x 9
Por cada grama a mais	F x 0,013
<b>Papéis</b>	
Até 10 unidades	F x 6
Por cada papel a mais	F x 0,1
<b>Soluções</b>	
Até 100g ou 100ml	F x 3
Por cada grama/mililitro a mais	F x 0,005

- Cálculo do valor da matéria-prima: multiplica-se o valor de aquisição sem IVA por um dos fatores seguintes consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas
  - Quilograma - 1,3
  - Hectograma - 1,6
  - Decagrama - 1,9
  - Grama - 2,2
  - Decigrama - 2,5
  - Centigrama - 2,8
  
- Cálculo do valor do material de embalagem: multiplica-se o valor de aquisição sem IVA pelo fator 1,2

<sup>2</sup> Valor em vigor desde 2013.

## Anexo VIII - Ficha de preparação do medicamento manipulado "Pomada de ácido salicílico, ureia e vaselina"



FARMÁCIA OLIVEIRA, SUC LDA

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Lote Nº 23/14

Data de Preparação 30/9/14

MEDICAMENTO MANIPULADO: Pomada de ácido salicílico, ureia e vaselina

FORMA FARMACÉUTICA: Pomada QUANTIDADE A PREPARAR: 50g

### 1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

NOME / MORADA DO DOENTE Sandra Cristina Monteiro

PRESCRITOR Ricardo Vieira OUTROS DADOS

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado

- 1) Verifique se a área laboratorial está limpa e desocupada;
- 2) Verifique se dispõe de todos os materiais laboratoriais, equipamentos e matérias-primas;
- 3) Proceda à preparação do medicamento manipulado de acordo com as Boas Práticas De Medicamentos Manipulados.

Rubrica Operador Felanda

### 2. AVIAMENTO DAS MATÉRIAS-PRIMAS/MATERIAIS

Matéria-prima	Origem Fabricante Fornecedor	Nº Lote	Boletim Análise	Validade	Quantidade pesada/medida (mg, g ou ml)	Operador	Supervisor
Ácido Salicílico	cmd chemicals	RA 51102 200		07/2016	10g		
Ureia	Acofarma	25367-P3		28/08/17	7,5g		
Vaselina	Vercilab	73833		07/2018	q.b.p 50g		

### 3. PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO MANIPULADO

1. Pesou-se 10g de ácido salicílico.
2. Pesou-se 7,5g de ureia e adicionou-se ao ác. salicílico.
3. Pesou-se vaselina quanto basta para 50g de preparação.
4. Combuiu-se e rotulou-se.

Rubrica do Operador: Felanda

Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?



FARMÁCIA OLIVEIRA, SUC LDA

Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Lote N° 23/14

Data de Preparação 30/08/14

4. ACONDICIONAMENTO E ROTULAGEM

Forma de Acondicionamento, Embalagem e Capacidade Caixa branca plástica

Prazo de Utilização 6 meses

Condições de Conservação Local fresco e seco.

Observações

Materiais	Origem Fabricante Fornecedor	Nº Lote	Boletim Análise	Operador

NOME DO OPERADOR

5. CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

Ensaio	Especificação	Resultados	
		Conforme	Não Conforme
Características organolépticas			
Cor		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odor		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabor		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspecto	<u>Homogéneo</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantidade (m ou v)	<u>50g</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Data: 30/08/14 RUBRICA DO OPERADOR: Jalanda

APROVADO


REJEITADO

Rubrica do Supervisor

Data: 30/08/14

Página 2



 Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Lote N° 33/11  
Data de Preparação 1/10/11

---

**CÁLCULO DO PREÇO DE VENDA**  
(Portaria n.º 769/2004)

Valor dos Anorexícos:  
 $F \times 3 = 4,87 \times 3 = 14,61 \text{ €}$

Valor da M. Posma:  
Ac. Salicílico:  
1000g - 10,42       $0,504 \times 1,9 = 0,958$   
10g - 0,04

Ureia:  
1000g - 10,91       $0,082 \times 2,2 = 0,18$   
2,5 - 0,082

Vaselina:  
300g - 5,33       $0,177 \times 1,9 = 0,336$   
30g - 0,572      Total = 0,73

Valor da Embalagem  
 $0,94 \times 3,2 = 3,008$

Em anexo:  $\text{Final} = (14,61 + 0,73 + 3,008) \times 1,3 + 6\% = 23,38 + 6\%$   
Cópia do rótulo do medicamento manipulado preparado e cópia da receita médica = 22,66 €

Rubrica do Supervisor \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Página 3

## Anexo IX - Ficha de preparação do medicamento manipulado "Solução oral de iodeto de potássio a 6%"



FARMÁCIA OLIVEIRA, SUC LDA

Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Lote Nº 27/14

Data de Preparação 14/10/14

MEDICAMENTO MANIPULADO: Solução Oral de Iodeto de Potássio a 6%

FORMA FARMACÉUTICA: Solução QUANTIDADE A PREPARAR: 20 mL

### 1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

NOME / MORADA DO DOENTE Adriana Alexandre

PRESCRITOR

OUTROS DADOS

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado

- 1) Verifique se a área laboratorial está limpa e desocupada;
- 2) Verifique se dispõe de todos os materiais laboratoriais, equipamentos e matérias-primas;
- 3) Proceda à preparação do medicamento manipulado de acordo com as Boas Práticas De Medicamentos Manipulados.

Rubrica Operador [assinatura]

### 2. AVIAMENTO DAS MATÉRIAS-PRIMAS/MATERIAIS

Matéria-prima	Origem Fabricante Fornecedor	Nº Lote	Boletim Análise	Validade	Quantidade pesada/medida (mg, g ou ml)	Operador	Supervisor
Iodeto Potássio	LBCHCM	P-18913	✓	09/2017	1,5 g	[assinatura]	
Tiosulfato Sódico	Acqfarm	933704	✓	28/06/17	0,9 g	[assinatura]	
Xarope Simples	Alifar	XC133008	✓	09/2017	45 mL	[assinatura]	
Água Purificada	Labos	020634	✓	06/2015	180 mL	[assinatura]	

### 3. PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO MANIPULADO

1. Pesar o iodeto de potássio e o tiosulfato de sódio.
2. Dissolver com agitação em 50 mL de água purificada.
3. Transferir a solução preparada para uma proveta selada.
4. Lavar o recipiente de preparação da solução com 10 mL de água purificada e adicionar à solução anterior.
5. Adicionar 45 mL de xarope simples, para a para, sob agitação constante.
6. Adicionar 100 mL de água purificada, pouco a pouco, sob agitação constante. Completar o volume com água purificada. Homogeneizar. Embalar e rotular.

Rubrica do Operador: [assinatura]



Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?



Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Lote N° 24114

Data de Preparação 14/10/14

**4. ACONDICIONAMENTO E ROTULAGEM**

Forma de Acondicionamento, Embalagem e Capacidade frasco de vidro ambar.

Prazo de Utilização 14 dias

Condições de Conservação Ao abrigo da luz e em local seco e fresco.

Observações

Materiais	Origem Fabricante Fornecedor	N° Lote	Boletim Análise	Operador

NOME DO OPERADOR Isolanda S. Vieira

**5. CONTROLO DO PRODUTO ACABADO**

Ensaio	Especificação	Resultados	
		Conforme	Não Conforme
Características organolépticas			
Cor		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odor		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabor		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspecto	<u>Solugo líquida.</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantidade (m ou v)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Data: 14/10/14 RUBRICA DO OPERADOR: Isolanda Vieira

APROVADO

REJEITADO

Rubrica do Supervisor

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Lote N° 271124

Data de Preparação 14/10/21

### CÁLCULO DO PREÇO DE VENDA (Portaria n.º 769/2004)

• Honorários:

$$f \times 3 = 4,87 \times 3 = 14,61$$

$$4,87 \times 0,005 = 0,02435$$

$$\underline{\underline{14,63 \text{ €}}}$$

• Matérias-Primas:

Fórmula de Potássio

$$100 \text{ g} - 13,48$$

$$15 \text{ g} - x$$

$$x = 2,022 \text{ €}$$

$$2,022 \times 1,9 = \underline{\underline{3,843 \text{ €}}}$$

Tiosulfato de Sódio

$$100 \text{ g} - 6,05$$

$$9,5 \text{ g} - x$$

$$x = 0,05445 \text{ €}$$

$$0,05445 \times 2,5 = \underline{\underline{0,136 \text{ €}}}$$

Xarope Simples

$$1000 \text{ mL} - 7,60$$

$$45 \text{ mL} - x$$

$$x = 0,342 \text{ €}$$

$$0,342 \times 1,9 = \underline{\underline{0,649 \text{ €}}}$$

Água Purificada

$$1000 \text{ mL} - 0,83$$

$$180 \text{ mL} - x$$

$$x = 0,149 \text{ €}$$

$$0,149 \times 1,6 = \underline{\underline{0,239 \text{ €}}}$$

• Embalagem:

$$0,95 \times 1,2 = \underline{\underline{1,14 \text{ €}}}$$

$$\begin{aligned} \text{Preço} &= (14,63 + 3,843 + 0,136 + 0,649 + 0,239 + 1,14) \times 1,3 + 6\% \text{ IVA} = \\ &= 20,635 \times 1,3 + 6\% \text{ IVA} = 26,8255 + 6\% = 26,8255 + 1,60 = \underline{\underline{28,54 \text{ €}}} \end{aligned}$$

Em anexo:  
Cópia do rótulo do medicamento manipulado preparado e cópia da receita médica

Rubrica do Supervisor

Data:    /    /



## Anexo X - Ficha de preparação do medicamento manipulado "Suspensão oral de trimetoprim a 1%", respetiva receita e rótulo



FARMÁCIA OLIVEIRA, SUC, LDA

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Lote Nº 01/15

Data de Preparação 12/01/15

MEDICAMENTO MANIPULADO: Suspensão Oral de Trimetoprim a 1%.  
FORMA FARMACÉUTICA: suspensão oral QUANTIDADE A PREPARAR: 30 ml

### 1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

NOME / MORADA DO DOENTE Sandra Isabel Lopes Santos

PRESCRITOR João Aguiar OUTROS DADOS 916521643

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado

- 1) Verifique se a área laboratorial está limpa e desocupada;
- 2) Verifique se dispõe de todos os materiais laboratoriais, equipamentos e matérias-primas;
- 3) Proceda à preparação do medicamento manipulado de acordo com as Boas Práticas De Medicamentos Manipulados.

Rubrica Operador [assinatura]

### 2. AVIAMENTO DAS MATÉRIAS-PRIMAS/MATERIAIS

Matéria-prima	Origem Fabricante Fornecedor	Nº Lote	Boletim Análise	Validade	Quantidade pesada/medida (mg, g ou ml)	Operador	Supervisor
Trimetoprim	Alcopharma	131509	✓	09/2017	0,3g	✓	
carospe simples	Zubchem	62736	✓	05/2015	q.b.p. 30ml	✓	

### 3. PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO MANIPULADO

- 1) Pesar o trimetoprim.
- 2) Transferir para o almogaziz e homogeneizar
- 3) Adicionar um pouco de carospe e homogeneizar
- 4) Transferir para a proveta graduada e pesquisar 30 ml com carospe simples.
- 5) Homogeneizar e transferir para o frasco de vidro.
- 6) Rotular.

Rubrica do Operador: [assinatura]



Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?



Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Lote Nº 01/15

Data de Preparação 12/01/15

**4. ACONDICIONAMENTO E ROTULAGEM**

Forma de Acondicionamento, Embalagem e Capacidade Frasco de vidro ambar de 30ml

Prazo de Utilização 30 dias

Condições de Conservação No frio (entre 2º e 4º C)

Observações

Materiais	Origem Fabricante Fornecedor	Nº Lote	Boletim Análise	Operador
<u>Frasco vidro ambar</u>				

NOME DO OPERADOR

**5. CONTROLO DO PRODUTO ACABADO**

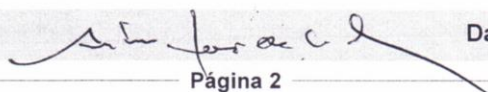
Ensaio	Especificação	Resultados	
		Conforme	Não Conforme
Características organolépticas			
Cor		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odor		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabor		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspecto	<u>Homogeneo</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantidade (m ou v)	<u>30 mL</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Data: 12/01/15 RUBRICA DO OPERADOR: 

APROVADO

REJEITADO

Rubrica do Supervisor



Data: 12/01/2015



FARMÁCIA OLIVEIRA, SUC LDA

Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados

Lote N° 01/15

Data de Preparação 12/01/15

**CÁLCULO DO PREÇO DE VENDA**  
(Portaria n.º 769/2004)

Cálculo dos honorários:

$$f = 4,87 \quad 4,87 \times 3 = 14,61 \text{ €}$$

Cálculo do valor das matérias-primas:

$$\text{Tommetoprim} = 16,07 = 100 \text{ g} \\ 0,048 = 0,3 \text{ g}$$

$$0,048 \times 2,5 = \del{0,12} 0,12$$

$$\text{Xarope Simples} = 14,76 = 1000 \text{ mL} \\ 0,4428 = 30 \text{ mL}$$

$$0,4428 \times 3,9 = 0,84$$

Cálculo do valor da embalagem

$$P. custo = 0,36 \times 3,2 = 0,432$$

Valor Total

$$(14,61 + 0,12 + 0,84 + 0,432) \times 1,3 + 6\% =$$

$$= 20,80 + 6\% = \underline{\underline{22,05 \text{ €}}}$$









Em anexo:

Cópia do rótulo do medicamento manipulado preparado e cópia da receita médica


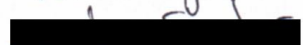
Rubrica do Supervisor

Data: 12/01/15

Canabinóides sintéticos - Novos fármacos ou drogas de abuso?

 <b>GOVERNO DE PORTUGAL</b> MINISTÉRIO DA SAÚDE		Receita Médica Nº  *2011000012082270405*	
Utente:  Telefone:  R.C.:  Entidade Responsável: SNS Nº Beneficiário:  		MM 	
 *M33450*		JOAO AGRO Especialidade: Pediatria Telefone: 244817000	
		C.H.L.P.-H.LEIRIA-INT  *U107133*	
R <sub>x</sub> DCI / nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia 1 Trimetoprim solução aquosa a 1%		Nº Extenso Identificação Ótica 1 Uma	
Posologia: 0,5ml á noitePosologia			
2 3 4			
Validade 30 dias Data: 2015-01-09		 (assinatura do médico prescriptor)	

Processado por computador - ePM Prescription - v2.0 - First Solutions Com

 <b>FARMÁCIA OLIVEIRA SUC., LDA.</b> Dir. Téc.: ARTUR DIONÍSIO Av. 22 de Maio, N.º14 - 2400-267 LEIRIA N.º Contrib. 501 485 422 Telef.: 244 822 757 - Fax: 244 822 957	
Suspensão oral de trimetoprim a 1%	
Utente: 	
Prescritor: João Agros	Preço = 22,05€
Contém sacarose	
Preparado: 12/01/15	Conservar no fr.
Validade: 30 dias	
Volume total: 30 mL	
Agitar antes de usar	Lote 01/15
Para administração oral.	