



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

***Salvia divinorum* e seus efeitos biológicos:**

“A critical review on the toxicity of *Salvia divinorum* and its major constituent Salvinorin A”

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

Sara Filipa Aquino Domingos

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

Orientador: Doutora Ana Isabel de Jesus Martinho
Co-orientador: Prof. Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba

Covilhã, outubro de 2015

Dedicatória

Aos meus pais e ao meu irmão.

Agradecimentos

Esta longa caminhada de 5 anos de muito esforço, dedicação e empenho não teria sido possível sem o apoio de várias pessoas que contribuíram para o ultrapassar dos diferentes obstáculos que foram surgindo, pelo que não posso deixar de lhes dirigir umas palavras de agradecimento.

À minha orientadora, Doutora Ana Martinho e à minha coorientadora, Prof.^a Doutora Eugenia Gallardo, quero expressar o meu agradecimento pela oportunidade de desenvolver este projeto. Agradeço pelo apoio, paciência, dedicação e disponibilidade demonstrados e ainda por todos os conhecimentos que me transmitiram e que foram cruciais durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. José Joaquim Roque Diamantino, diretor técnico da Farmácia Diamantino e meu orientador de estágio, pela partilha de conhecimentos e experiência que me transmitiu, por toda a disponibilidade demonstrada e por toda a confiança que depositou em mim.

À Dr.^a Melissa Martins, supervisora de estágio, por toda a paciência, amizade, disponibilidade e por todos os conselhos e conhecimentos que partilhou comigo.

À Dr.^a Cristina Spínola, por todos os ensinamentos transmitidos e pela simpatia e amizade sempre demonstradas.

A toda a equipa da Farmácia Diamantino, Dr.^a Filomena Diamantino, Dr. Pedro Diamantino, Dr.^a Natália Oliveira, D. Maria José, Sr. Carlos Salvado, D. Margarida Mouco e D. Alice, pela forma como me receberam, pelos valores que me transmitiram e pela prontidão em auxiliar qualquer tarefa que desempenhei.

A todos os meus amigos, os de longa data e aqueles que entraram na minha vida durante este percurso, por todo o apoio e ânimo que me deram quando precisei. Um obrigada especial à Jessica e à Joana por estarem sempre presentes nos bons e maus momentos e me apoiarem incondicionalmente.

À minha família que me apoiou e acompanhou de perto. À minha prima Rita, por estar presente desde sempre e ser como uma irmã para mim.

E por fim, aos meus pais e ao meu irmão que sempre acreditaram nas minhas capacidades e se esforçaram para me proporcionar tudo aquilo que precisei. Sem vocês, nada disto teria sido possível. Um muito obrigada.

Resumo

A presente dissertação está integrada na unidade curricular estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior. Encontra-se dividida em dois capítulos, sendo que o primeiro corresponde à componente de investigação e o outro ao estágio curricular realizado na Farmácia Diamantino (Fundão).

A *Salvia divinorum* (*S. divinorum*) é uma planta psicoativa original e tradicionalmente utilizada para fins medicinais e espirituais pelo povo Mazateca da região mexicana de Oaxaca. No entanto, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ao longo dos últimos anos tem sido cada vez mais consumida enquanto droga recreativa, uma vez que não é controlada na maioria dos países e é facilmente acessível na Internet e em *smart shops*.

O principal constituinte da *S. divinorum*, a salvinorina A (SA), é o responsável pelos seus efeitos psicoativos. Trata-se de um composto não-nitrogenado com elevada afinidade para o recetor κ -opióide (KOR) e, contrariamente aos alucinogénios clássicos, não tem afinidade para o recetor de serotonina. O KOR está envolvido na perceção da dor, controlo motor e do humor e liga-se a compostos do tipo opióide no sistema nervoso central (SNC) e, por essa razão, pode constituir um importante alvo terapêutico no tratamento de várias desordens e patologias do SNC, incluindo a doença de Alzheimer e a esquizofrenia.

Além disso, nos últimos anos, o consumo de *S. divinorum* enquanto droga de abuso tem também vindo a aumentar em todo o mundo e, embora haja alguma literatura sobre este tema, pouco se sabe sobre os efeitos desta planta e seus constituintes no organismo.

Neste contexto, considerou-se de extrema importância clarificar o estado de arte relacionado com a *S. divinorum* e os seus constituintes e verificar os seus potenciais efeitos no metabolismo, quer em termos terapêuticos quer toxicológicos. Assim sendo, esta revisão sumariza e aprofunda o conhecimento atual sobre as propriedades biológicas da *S. divinorum*, destacando as descobertas clínicas, *in vitro* e *in vivo* descritas na literatura. Pretende-se ainda identificar e propor futuras linhas de investigação relativamente aos efeitos biológicos desta planta, particularmente ao nível do SNC.

O estágio curricular em farmácia comunitária decorreu entre 26 de janeiro e 13 de junho de 2015 e foi realizado na Farmácia Diamantino, no Fundão. Este estágio permitiu-me conhecer o funcionamento de uma farmácia comunitária, bem como desempenhar todas as tarefas e responsabilidades associadas a um farmacêutico em contexto de farmácia comunitária.

Palavras-chave

Salvia divinorum; Salvinorina A; Efeitos biológicos; *in vitro*; *in vivo*; Estudos clínicos; Farmácia comunitária.

Abstract

This dissertation is included in the curricular unit of *Estágio* of the curricular plan of the master's integrated degree in pharmaceutical sciences from the University of Beira Interior. It is divided into two main chapters, which the first is related to the research work and the second to the curricular internship held at Farmácia Diamantino (Fundão).

Salvia divinorum (*S. divinorum*) is a psychoactive plant traditionally used for medicinal and spiritual purposes by the Mazatec people of Oaxaca, Mexico. Although, according to the *World Health Organization* (WHO), over the last years it has been also increasingly consumed as a recreational drug, as it is not controlled in most countries and it is easily available in the internet and smart shops.

The main constituent of *S. divinorum*, Salvinorin A (SA), is the responsible for its psychoactive effects. SA is a unique non-nitrogenous compound with high affinity for kappa-opioid receptor (KOR) and, contrarily to the classical hallucinogens, it has no action on the serotonin receptor. KOR is involved in pain perception, motor control and mood and binds to opioid-type compounds in the central nervous system (CNS) and for that reason, it could constitute an important therapeutic target for treatment of several CNS disorders, including Alzheimer's disease and schizophrenia.

Furthermore, in the last few years, the consumption of *S. divinorum* as a drug of abuse has been increasing worldwide and, although some literature regarding this topic, little is known about *S. divinorum* and its effects on organisms.

In this context, we found of utmost importance to clarify the state of the art related to *S. divinorum* and its constituents and to ascertain the potential properties and effects in metabolism, both as a therapeutic and a toxic agent. This review summarizes and updates the current knowledge about the biological properties of *S. divinorum*, highlighting the clinical, *in vitro* and *in vivo* findings, and intends to identify and to propose future directions for further research regarding the biological effects of this plant, particularly in CNS.

The curricular internship in community pharmacy occurred between January 26th and June 13th of 2015 at the Farmácia Diamantino, located in Fundão. This internship allowed me to know the functioning of a community pharmacy, as well as to develop the tasks and to have the responsibilities of a pharmacist in a community pharmacy context.

Keywords

Salvia divinorum; Salvinorin A; Biological effects; *In vitro*; *In vivo*; Clinical studies; Community pharmacy.

Índice

Capítulo 1 - <i>Salvia divinorum</i> e seus efeitos biológicos.....	1
1. Introdução	1
2. Objetivos.....	3
3. Materiais e Métodos	3
4. <i>Salvia divinorum</i>	4
4.1 Caracterização geral	4
4.2 Compostos bioativos e propriedades farmacológicas	6
4.2.1 Salvinorina A.....	7
5. Métodos de detecção dos constituintes principais em matrizes biológicas.....	10
6. Principais atividades biológicas	14
6.1 Estudos in vitro.....	14
6.2 Estudos in vivo	15
6.3 Estudos clínicos	17
7. Estudos recentes.....	18
8. Conclusão	19
9. Referências	20
Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	25
1. Introdução	25
2. Organização da Farmácia	26
2.1 Localização e horário de funcionamento	26
2.2 Instalações	26
2.2.1 Caracterização exterior.....	26
2.2.2 Caracterização interior	27
2.3 Recursos humanos	30
2.4 Equipamentos gerais e específicos da farmácia	32
2.5 Sistema informático	32
2.6 Legislação farmacêutica.....	33
2.7 Grupo Holon	33
2.8 Sistema de gestão da qualidade	34
3. Informação e Documentação Científica	35
4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde	36
4.1 Definição de conceitos.....	36
4.2 Sistemas de classificação.....	37
5. Aprovisionamento e Armazenamento	38
5.1 Critérios de seleção de um fornecedor	38
5.2 Gestão de encomendas	39
5.2.1 Realização de encomendas	39

5.2.2	Receção e verificação de encomendas	39
5.3	Marcação de preços	40
5.4	CrITÉrios de armazenamento	41
5.5	Controlo dos prazos de validade	42
5.6	Devoluções	42
6.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	43
6.1	PrincÍpios éticos e comunicação com o utente	43
6.2	Farmacovigilância	44
6.3	Valormed	45
7.	Dispensa de Medicamentos	45
7.1	Medicamentos sujeitos a receita médica	46
7.1.1	A receita médica	46
7.1.2	Validação da prescrição médica	47
7.1.3	Dispensa de medicamentos prescritos	48
7.1.4	Dispensa de medicamentos genéricos	48
7.1.5	Dispensa de estupefacientes e psicotrÓpicos	48
7.1.6	Comparticipações	49
7.2	Vendas suspensas e a crédito	50
8.	Automedicação	50
9.	Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde	51
9.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	52
9.2	Produtos dietéticos para alimentação especial	52
9.3	Produtos dietéticos infantis	53
9.4	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	53
9.5	Homeopatia	54
9.6	Medicamentos e produtos de uso veterinário	54
9.7	Dispositivos médicos	55
10.	Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Diamantino	56
10.1	Determinação de parâmetros antropométricos	56
10.2	Determinação de parâmetros bioquímicos	56
10.2.1	Pressão arterial	56
10.2.2	Glicémia, perfil lipídico e ácido úrico	58
10.2.3	Hemoglobina glicada e PSA	60
10.2.4	Teste de gravidez	60
10.3	Serviços Farmacêuticos	60
10.3.1	Serviço de Acompanhamento Farmacoterapêutico	60
10.3.2	Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	63
10.3.3	Serviço de nutrição	65
10.3.4	Serviço de podologia	65
10.3.5	Serviço do pé diabético	65

11. Preparação de Medicamentos.....	66
11.1 Laboratório e matérias-primas.....	66
11.2 Manipulação	67
11.3 Acondicionamento, controlo de qualidade e rotulagem	67
11.4 Regime de preços e comparticipação de medicamentos manipulados	68
12. Contabilidade e Gestão	68
13. Conclusão.....	70
14. Referências.....	71
Anexos	72
Anexo I - Versão da dissertação para submeter para publicação	72
Anexo II - Modelo de receita médica prescrita por via eletrónica e guia de tratamento....	92
Anexo III - Modelo de receita médica manual	93
Anexo IV - Lista de situações passíveis de automedicação.....	94

Lista de Figuras

Capítulo 1

Figura 1 - *S. divinorum*.

Figura 2 - Extratos comerciais de *S. divinorum*.

Figura 3 - Estrutura química da SA e da salvinorina B.

Figura 4 - Estruturas químicas dos diterpenos neoclerodanos presentes na *S. divinorum* em menores concentrações.

Figura 5 - Posições químicas da SA que têm sido modificadas (**negrito**).

Figura 6 - Relações estrutura-atividade na ligação da SA ao KOR.

Lista de Tabelas

Capítulo 1

Tabela 1 - Métodos para determinação de SA em amostras biológicas.

Capítulo 2

Tabela 1 - Colaboradores da Farmácia Diamantino e (algumas das) respectivas funções.

Tabela 2 - Vantagens da certificação com impacto interno e externo.

Tabela 3 - Valores de referência da pressão arterial.

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional de Farmácias
APCI	Ionização química a pressão atmosférica
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Informação do Medicamento da Associação Nacional de Farmácias
CIM	Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CNS	<i>Central Nervous System</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DEA	<i>Drug Enforcement Administration</i>
EI	Impacto eletrónico
EMCDDA	Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ESI	Ionização por eletrospray
FEFO	<i>First Expire First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FIFO	<i>First In First Out</i>
FP VIII	Farmacopeia Portuguesa VIII
GCxGC-ToFMS	Cromatografia gasosa bidimensional acoplada a um espectrómetro de massa com analisador por tempo de voo
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espetrometria de massa
GC-MS/MS	Cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massa em tandem
HBA1c	Hemoglobina Glicada
HCG	Hormona Gonodotrofina Coriónica Humana
HTA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
KOR	Recetor κ -Opióide
LOD	Limite de deteção
LOQ	Limite de quantificação
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
NPS	Nova Substância Psicoativa
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Distólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PUV	Produto de Uso Veterinário
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia

PVP	Preço de Venda ao Público
RNM	Resultados Negativos associados à Medicação
SA	Salvinorina A
SAF	Serviço de Acompanhamento Farmacoterapêutico
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários
SICAD	Serviço de Intervenção os Comportamentos Aditivos e nas Dependências
SNC	Serviço Nervoso Central
SNS	Sistema Nacional de Saúde
UE	União Europeia
UHPLC-MS/MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa tandem
WHO	<i>World Health Organization</i>

Capítulo 1 - *Salvia divinorum* e seus efeitos biológicos

1. Introdução

O Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA), com sede em Lisboa, é a fonte central de informação relacionada com as drogas e a Toxicodependência na Europa, sendo a sua principal função recolher, compilar e divulgar dados sobre o uso de substâncias controladas pelas convenções das Nações Unidas. No entanto, nos últimos anos, o EMCDDA tem-se tornado cada vez mais ativo na monitorização de novas substâncias psicoativas (NPS), sobretudo através de um instrumento jurídico específico aprovado pelo Conselho da União Europeia em Maio de 2005, a Decisão n.º 2005/387/JAI, de 10 de maio de 2005 [1].

As NPS são definidas como novos estupefacientes ou psicotrópicos, na forma pura ou numa preparação, que não são controladas pela Convenção Única das Nações Unidas de 1961 sobre os estupefacientes, nem pela Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, mas que possam constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias enumeradas nessas convenções [1].

De facto esta nova terminologia veio substituir outras expressões recorrentemente veiculadas pelo senso comum, pela comunicação social e também pela comunidade científica, tais como «drogas legais», «legal highs» ou «smart drugs». Com isso, pretendeu-se retirar toda a carga positiva que essas expressões e a sua relação com legalidade [1].

A Decisão do Conselho permite que as instituições da União Europeia (UE) e seus Estados-membro atuem em todos os novos e potencialmente perigosos estupefacientes ou psicotrópicos (naturais ou sintéticos) que surjam na Europa. Nos termos da Decisão, o EMCDDA e a Europol, em colaboração com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), desempenham um papel central na deteção de NPS, avaliando as suas características e desenvolvendo medidas de controlo [2].

Para facilitar o processo de ação rápida sobre os perigos colocados pelas novas substâncias ativas, a Decisão do Conselho estabeleceu uma abordagem de três passos [2]:

Passo 1 - Intercâmbio de informação/alerta rápido: Ao detetarem uma NPS, os Estados-membro da UE devem garantir que as informações sobre o seu fabrico, tráfico e uso são

transmitidas ao EMCDDA, à Europol, à Comissão Europeia e à EMEA. Caso o EMCDDA e a Europol considerem que as informações recolhidas justificam um acompanhamento ativo, é apresentado um relatório às restantes entidades, com base em que decisão pode ser tomada sobre se deve ou não lançar um processo de avaliação de risco.

Passo 2 - Avaliação de riscos: O Conselho pode decidir lançar um procedimento de avaliação de risco. O comité científico do EMCDDA avalia os possíveis riscos sociais e de saúde da NPS e as implicações de colocá-la sob controlo. É apresentado um relatório de avaliação de riscos à Comissão e ao Conselho para apreciação.

Passo 3 - Tomada de decisões: Com base no relatório de avaliação de risco, o Conselho pode decidir adotar uma decisão que defina a substância como sujeita a medidas de controlo. As medidas de controlo e sanções penais são decididas em conformidade com as leis nacionais de cada Estado-membro da UE.

Entre 2000 e 2005, foi reportado o aparecimento de uma média de 5 novas NPS por ano. Entre 2005 e 2008 o número duplicou e nos últimos anos tem-se observado um aumento exponencial [3]. Estas substâncias são essencialmente comercializadas através da Internet ou em *smart shops* e apresentam um vasto leque de consequências a nível de saúde e integridade física, devido aos efeitos no SNC. As NPS podem induzir alterações significativas ao nível da função motora, assim como das funções mentais incluindo juízo crítico, raciocínio, comportamento, estados de delírio, alucinações e extrema euforia. Podem ainda causar dependência e danos permanentes na saúde dos consumidores [3-5].

De acordo com a Organização das Nações Unidas, as NPS estão divididas em sete categorias: canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, feniletilaminas, piperazinas, cetamina, plantas e «outras» [3, 4]. Em Portugal, a portaria anexa ao Decreto-Lei 54/2013, classifica as NPS de forma ligeiramente diferente: piperazinas e derivados, feniletilaminas e derivados, canabinóides sintéticos, derivados da catinona, derivados/análogos da cocaína, plantas e respetivos constituintes ativos e “outras” (onde se inclui a cetamina) [3].

2. Objetivos

A *S. divinorum* é uma NPS e devido ao facto de, nos últimos anos, o seu consumo ter vindo a aumentar em todo o mundo e dada a falta de informação na literatura acerca deste tema, considerou-se de extrema importância clarificar o estado de arte relacionado com esta planta. Por esta razão, este trabalho foi realizado com o objetivo de: (1) sumarizar e aprofundar o conhecimento existente sobre a *S. divinorum* e suas propriedades biológicas e (2) analisar os estudos clínicos, *in vitro* e *in vivo* descritos na literatura de modo a verificar as suas potenciais propriedades terapêuticas e toxicidade. Adicionalmente, pretende-se também identificar e propor direções para estudos futuros relacionados com os seus efeitos biológicos no organismo, particularmente ao nível do SNC.

Por ir submeter-se uma versão para publicação, esta revisão encontra-se, em inglês, em formato artigo de revisão nos anexos (anexo I).

3. Materiais e Métodos

Para execução desta revisão, procedeu-se a uma pesquisa exaustiva na base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos para a realização da mesma:

- “*Salvia divinorum*”;
- “Salvinorin A”;
- “Biological effects + *Salvia divinorum*”;
- “*In vitro* + *Salvia divinorum*”;
- “*In vivo* + *Salvia divinorum*”;
- “Clinical + Study + *Salvia divinorum*”;
- “Methods + Determination + *Salvia divinorum*”.

Foram também consultados os *websites* “EMCDDA” e “SICAD” (Serviço de Intervenção os Comportamentos Aditivos e nas Dependências), os Decretos-lei 15/93, de 22 de janeiro e Decreto-Lei 54/2013, de 17 de abril e a Portaria n.º 154/2013, de 17 de abril.

A pesquisa foi realizada entre maio e agosto de 2015 e foi restringida a artigos científicos “full text” escritos em inglês.

Na pesquisa inicial foram obtidas 109 publicações, sendo que foram excluídas as publicadas anteriormente a 2000, o que levou à inclusão de 68 publicações nesta revisão. Das 68 publicações, 5 são revisões bibliográficas, 2 são um *case reports*, 1 é uma mini-revisão, 2 são decretos-lei e os restantes são artigos.

4. *Salvia divinorum*

4.1 Caracterização geral

A *Salvia* é um importante género da família da hortelã, a família *Lamiaceae*, e é composto por cerca de 900 espécies. A sua designação provém da palavra de origem latina que significa “curar” [6]. A *S. divinorum*, também conhecida como “magic mint”, “diviner’s sage”, “Hierba Maria” e “ska Maria Pastora”, é um pequeno arbusto perene, nativo do estado mexicano de Oaxaca [7-9]. Trata-se de uma planta psicoativa tradicionalmente usada pelos Mazatecas para rituais espirituais, práticas de adivinhação e para diversos fins medicinais, incluindo o tratamento da diarreia e da sensação de barriga inchada, dores de cabeça e reumatismo (em pequenas doses), sendo ainda usada como agente paliativo, em infusões ou sumos [10]. Para além disso, diversos estudos indicam que esta planta foi também usada na aprendizagem de médicos [10].

A *S. divinorum* é uma planta rara encontrada apenas em alguns locais das montanhas da Serra Mazateca mas, devido à sua fácil propagação por estacas, tem sido cada vez mais cultivada em vários países, tanto em jardins botânicos como por particulares [8].

De acordo com os dados fornecidos pela OMS, ao longo das últimas décadas, tem sido cada vez mais consumida enquanto droga recreativa, principalmente devido aos seus efeitos alucinogénicos, fácil acessibilidade na Internet e em *smart shops* e a existência de um vazio legal na maioria dos países [7, 11-14]. Até 2013, o uso de *S. divinorum* em Portugal não tinha quaisquer restrições, uma vez que o seu constituinte principal, a salvinatorina A (SA), não estava incluído no Decreto-lei 15/93, de 22 de janeiro que especificava o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas [15]. No entanto, em abril de 2013, foi publicado o Decreto-Lei 54/2013 que definiu a proibição da produção, importação, exportação, distribuição, publicidade, comercialização, venda ou posse de substâncias psicoativas, incluindo *S. divinorum* e são seu princípio ativo [16].

Além disso, a aquisição desta planta é legal em vários estados dos EUA e em vários países Europeus, como por exemplo a Holanda [17].

Os principais consumidores de *S. divinorum* são adolescentes e adultos jovens [17] já que provoca efeitos semelhantes aos produzidos pelos canabinóides, incluindo visuais e auditivos, modificação perceptiva, tonturas e riso descontrolado [11, 18, 19]. Apesar de ser uma planta com propriedades alucinogénicas, quimicamente a *S. divinorum* é muito diferente de substâncias como o LSD, a mescalina ou a psilocibina, por exemplo [20]. Podemos afirmar que a grande diferença da *S. divinorum* em relação a outros alucinogénios é que as alucinações profundas que pode provocar não são essencialmente visuais, mas antes distorcem ou afetam a perceção da identidade, a noção de espaço, tempo e realidade, sendo todos os sentidos potencialmente postos em causa durante a *trip*.

Esta planta começou a ganhar notoriedade em alguns meios da sociedade americana, pelo que, a partir do ano 2000, o governo federal norte-americano e a *Drug Enforcement Administration* (DEA) passaram a monitorizar formalmente o seu consumo da planta. No entanto, nunca recomendaram expressamente ou atuaram no sentido de proibir ou condicionar a sua posse, consumo ou comercialização.

Tradicionalmente, era consumida através de duas formas: pela ingestão de uma infusão preparada com o sumo das folhas frescas; e mascando e depois engolindo as folhas da planta, previamente enroladas num maço. Das duas formas, a absorção do princípio ativo fazia-se sobretudo através da mucosa bucal, o que se veio a provar não ser uma forma muito eficaz em termos de aproveitamento do potencial psicoativo da SA (a sua absorção pelo estômago é muito limitada), pelo que o efeito dependia do tempo que o preparado estivesse no interior da boca antes de ingerido [19].



Figura 1 - *S. Divinorum* [21].

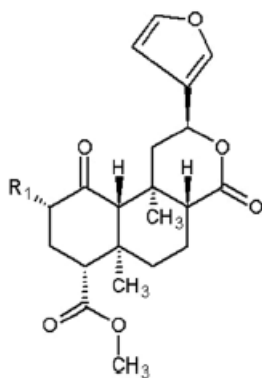


Figura 2 - Extratos comerciais de *S. divinorum* [22].

4.2 Compostos bioativos e propriedades farmacológicas

Têm sido identificados vários compostos na *S. divinorum* entre eles a SA. Quanto à estrutura química, a *S. divinorum* é uma planta verdadeiramente singular, já que ao contrário da maior parte das drogas ilegais, não tem como princípio ativo um alcalóide mas antes um diterpeno. Trata-se de um diterpeno não-nitrogenado (figura 3) sendo que foi o primeiro a ser descoberto juntamente com a sua forma desacetilada, a salvinorina B [23, 24]. Têm sido isolados muitos outros diterpenos neoclerodanos: salvinorinas C-J, divinorinas A-F, salvidivinas A-D e salvinicinas A-B (figura 4) [23-30].

A SA é o principal componente e o responsável pelos efeitos alucinogênicos de *S. divinorum*, sendo um agonista potente e seletivo do KOR. Os outros constituintes estão presentes em concentrações significativamente mais baixas do que a SA e a sua potencial atividade farmacológica parece ser insignificante [31]. No entanto, a salvinorina B, a salvinorina G, a divinorina D e a salvinicina A demonstraram ter afinidades mensuráveis para este recetor [24, 28]. Encontram-se ainda presentes outros compostos tais como: peplusol, álcool presqualeno, ácido oleanólico e estigmasterol [30].



R₁: OCOCH₃ = Salvinorin A
R₁: OH = Salvinorin B

Figura 3 - Estrutura química da SA e da salvinorina B. Adaptado de [32].

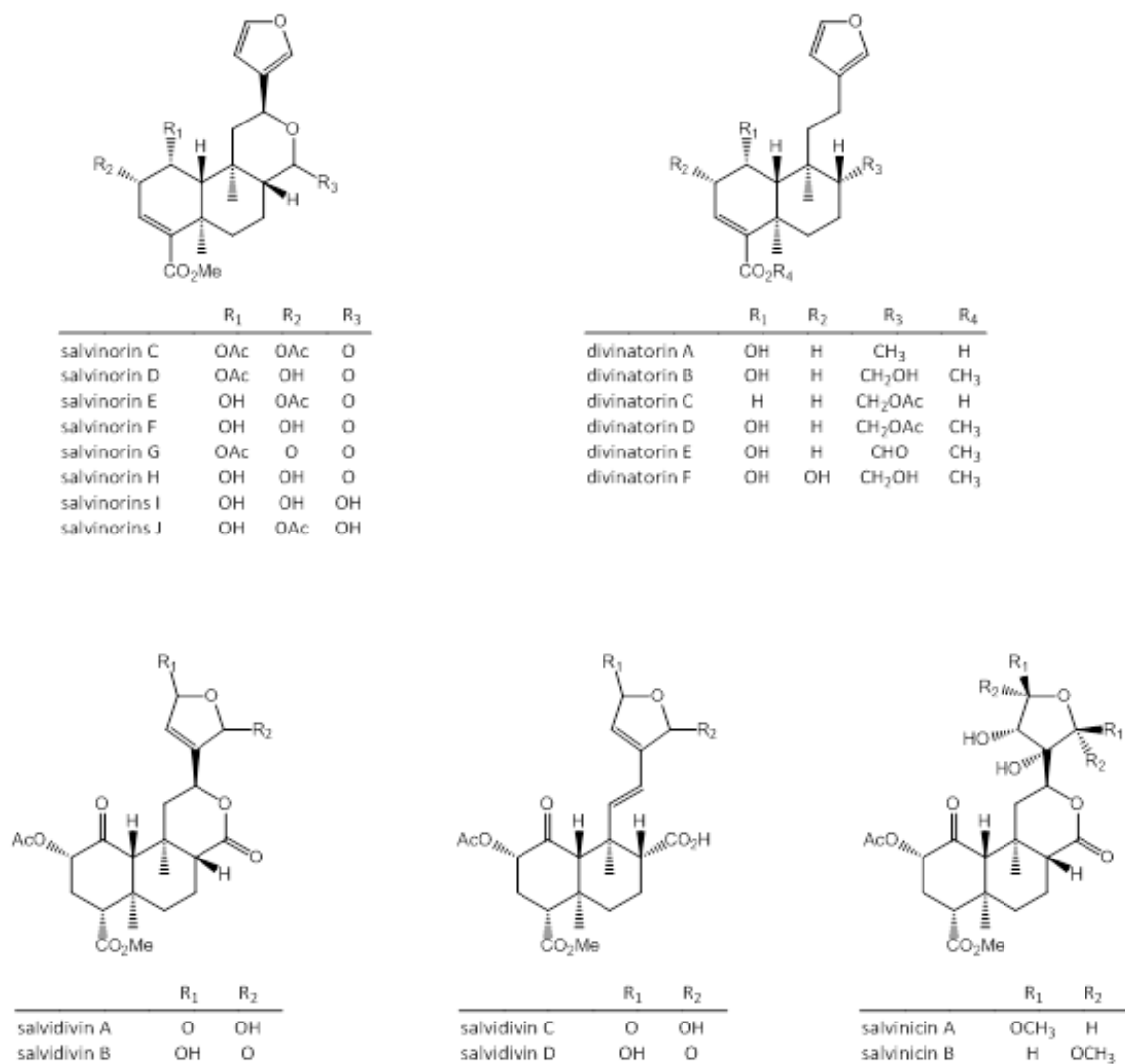


Figura 4 - Estruturas químicas dos diterpenos neoclerodanos presentes na *S. divinorum* em menores concentrações. Adaptado de [33].

4.2.1 Salvinorina A

A SA é estruturalmente e quimicamente diferente dos alucinogénios clássicos, sendo o primeiro e único diterpeno conhecido com propriedades psicoativas e o primeiro alucinogénio não-nitrogenado [34]. Outros autores defendem que considerar a planta um alucinogénio é bastante redutor, preferindo termos como «enteógeno» (ou seja, que permite a manifestação interior do divino, através de visões), «encantógeno» (ou seja, que produz encantamento, através de visões), ou «onirógeno» (ou seja, que induz sonhos) (site do observatório europeu). Inicialmente pensava-se que a SA apenas produzia efeitos psicotrópicos em doses relativamente elevadas. No entanto, vários estudos demonstraram que fumando entre 200 a

500 µg, a SA pode provocar alucinações intensas de curta duração (até 1 h), causadas principalmente pela rápida hidrólise de SA a salvinorina B [31].

A propriedade aditiva é uma das mais importantes características farmacológicas da SA, descrita em vários estudos comportamentais realizados em ratos [31].

Um outro importante efeito farmacológico da SA está associado com a estimulação seletiva e de curta duração do KOR no SNC, particularmente no cerebelo e medula espinal, demonstrada pela indução de antinociceção em ratos no teste *tail-flick* [31].

De facto, estudos prévios demonstraram que a SA é um agonista total do KOR, mas não dos recetores μ ou δ . Os recetores opióides estão acoplados a proteínas Gi/G0 e estão envolvidos em numerosos mecanismos celulares, incluindo a inibição da adenilciclase, a diminuição da condutância do cálcio (Ca^{2+}) através da inibição dos canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem tipo N-, P-, Q- e R, o aumento da condutância de K^+ e a ativação de proteínas cinase p42/44 ativadas por mitogénio. O KOR está envolvido na perceção da dor, humor e controlo motor e é encontrado no cérebro, medula espinal e neurónios da dor [35]. Ao contrário dos alucinogénios clássicos, a SA parece não ter ação sobre as vias serotoninérgicas [7, 19, 36].

Tipicamente, os agonistas do KOR produzem uma redução na atividade locomotora, mas a SA induz um aumento dessa atividade, o que sugere que outros mecanismos devam estar envolvidos nos seus efeitos farmacológicos. De facto, vários estudos têm demonstrado que a SA é capaz de modificar as vias dopaminérgicas, diminuindo os níveis de dopamina no *putamen* e núcleo caudado e diminuindo os níveis de neurotransmissão de dopamina no corpo estriado dorsal, principalmente através da regulação da libertação de dopamina e não a sua absorção [37]. Um estudo realizado por Seeman *et al.* em 2009, demonstrou a afinidade da SA para os recetores de dopamina D2 [38]. As conexões exatas entre a SA, o KOR e as estruturas de dopamina não são totalmente reconhecidas [31]. No entanto, existem estudos que consideram a hipótese de que doses baixas de SA produzem um aumento nos níveis de dopamina, o que é manifestado principalmente no aumento da atividade locomotora e nas sensações de prazer [31]. Pelo contrário, doses elevadas de SA produzem o efeito oposto: uma diminuição nos níveis de dopamina, diminuição da atividade locomotora e uma reação aversiva. A diminuição dos níveis de dopamina no SNC pode ser uma ferramenta importante no tratamento de situações de dependência. De facto, em ratos, a SA mostrou ser capaz de inibir o comportamento induzido por cocaína [36].

O sistema endocanabinóide também pode estar envolvido nos efeitos farmacológicos da SA, uma vez que os efeitos de doses baixas podem ser revertidos não só pela nor-binaltorfimina, um antagonista seletivo do KOR, mas também pelo rimonabanto, um antagonista dos recetores canabinóides [39]. No entanto, estudos *in vitro* demonstraram que a SA não tem afinidade para os recetores de canabinóides CB_1 e a atividade da SA *in vivo* é diferente da induzida por canabinóides. O tetrahydrocannabinol por exemplo, diminui a temperatura corporal e produz antinociceção e catalepsia, mas a habilidade da SA em induzir hipotermia e

cataplexia é significativamente inferior. Por esta razão os autores consideraram a hipótese da SA não atuar diretamente nos recetores de canabinóides, mas através de uma via indireta [40].

Vários estudos têm demonstrado efeitos antidepressivos da SA. De facto, na descrição de um *case report* publicado por Hanes KR em 2001, observaram uma diminuição dos sintomas de depressão crónica de uma mulher de 26 anos após fumar *S. divinorum*. A doente consumia doses mínimas de *S. divinorum* três vezes por semana, mastigando e mantendo as folhas na boca durante 15-30 min e após 6 meses, foi observada uma completa remissão dos sintomas [41]. O efeito antidepressivo da SA foi também confirmado em estudos comportamentais no teste de “forced swimming” em ratos. Em doses de 0,001-1000 µg/Kg, a SA induziu um efeito antidepressivo, que foi revertido pela nor-binaltorfimina [35]. No entanto, num outro estudo realizado em ratos por Ebner *et al.* (2010), observou-se que uma dose mais elevada (2,0 mg/Kg) produziu efeitos depressivos, uma diminuição na atividade locomotora e uma atenuação de comportamento motivacional [42].

A SA também apresentou um efeito ansiolítico em ratos em doses entre 0,001 e 1000 µg/Kg e em doses elevadas (2 mg/Kg) produziu uma insuficiência cognitiva similar à cetamina, outro potente agonista do KOR [43]. Foi igualmente verificado que a SA produziu um efeito inibitório sobre os movimentos peristálticos, o que pode ser a razão para o seu uso tradicional na diarreia [35].

Em humanos tem sido relatado que a SA induz alucinações intensas durante alguns minutos a uma hora [17]. Como referido anteriormente, a absorção bucal é reduzida e também é fracamente absorvida no trato gastrointestinal [17]. No entanto, quando fumada, os seus efeitos são muito mais pronunciados e doses entre 200 e 500 µg são capazes de produzir profundas alucinações [17]. Estudos farmacocinéticos demonstraram que esta tem uma eliminação relativamente rápida (tempo de semi-vida de 75 min.) e uma *clearance* de 26 L/h/Kg [17]. Além deste, outros estudos realizados em macacos *Rhesus* demonstraram que a salvinorina B é o metabolito mais representativo da SA, resultando da hidrólise do éster no grupo 2-acetoxi por uma esterase [44].

Hooker *et al.* (2008) sintetizaram [¹¹C]-SA e realizaram um estudo de tomografia de emissão de positrões, com o objetivo de avaliar a sua farmacocinética e distribuição no cérebro e órgãos periféricos em primatas fêmeas. Os resultados demonstraram uma penetração extremamente rápida no SNC e uma ampla distribuição em todo o cérebro, com uma predominância no cerebelo. A cinética dos órgãos periféricos sugeriu pelo menos dois modos de metabolismo, sendo que a sua excreção ocorre via renal e biliar [35, 45].

Teksin *et al.* (2009) demonstraram que a SA é um substrato da glicoproteína P [46]. A SA apresenta elevada potência, lipofilicidade e fácil permeabilidade, o que provavelmente

compensa o efeito de efluxo mediado pela glicoproteína P no SNC [46]. Verificaram ainda que as concentrações de SA *in vitro* diminuíram substancialmente após a exposição ao CYP2D6, CYP2C18, CYP1A1 e CYP2E1, o que suporta o facto de que a SA é um substrato para as enzimas do CYP450. As glucoronosiltransferases como a UGT2B7, também diminuíram os níveis de SA, o que pode estar relacionado com a presença de um grupo éster, um potencial local para a glucoronidação [46].

5. Métodos de deteção dos constituintes principais em matrizes biológicas

No que se refere aos métodos de deteção de constituintes de *S. divinorum*, a informação disponível na literatura é ainda bastante escassa, estando apenas descritos alguns métodos analíticos para a determinação de SA em amostras biológicas [17]. Desta forma são descritos os principais métodos publicados desde 2000 até a actualidade:

O primeiro método de determinação de SA foi publicado em 2005 por Pichini *et al.* que detectou e quantificou SA em amostras de plasma, urina, saliva e suor por cromatografia gasosa e espetrometria de massa (GC-MS). Como técnica de preparação foi utilizada a extração líquido-líquido. O método foi aplicado em amostras de urina, saliva e suor de dois voluntários após fumarem 75 mg de folhas secas de *S. divinorum*. As amostras foram extraídas com clorofórmio:isopropanolol (9:1, v/v). Os limites de detecção e quantificação nas diferentes variaram entre 5 e 15 ng/mL para a urina, saliva e plasma e de 0,01 e 5 µg/mancha no suor. Nas amostras reais a SA foi detetada na urina (2,4 e 10,9 ng/mL) e na saliva (11,1 e 25 ng/mL) mas não foi detetada nas manchas de suor nem em plasma [47].

Um segundo estudo realizado por Schmidt *et al.* em 2005 permitiu a detecção de SA em plasma e urina humana bem como em plasma e líquido cerebrospinal de macacos *rhesus*. Neste trabalho utilizou-se a extração em fase sólida e cromatografia líquida acoplada à espetrometria de massa. Este método apresentou elevada sensibilidade e permitiu a identificação da salvinorina B como o metabolito de SA. A sua desvantagem foi que as amostras não foram recolhidas depois a administração sistémica do composto, mas sim incubadas *ex vivo* com SA [44].

Em 2008 McDonough e colaboradores publicaram um método usando a técnica de extração em fase sólida e a cromatografia líquida acoplada à espetrometria de massa para a determinação de SA em amostras de urina e sangue. A novidade desta publicação recaiu no facto de que para a validação da amostra de sangue foi utilizada uma urina certificada livre de drogas, em vez de sangue. Os autores do trabalho justificaram esta situação afirmando que o tempo de semi-vida da SA é relativamente curto, isto aliado ao facto de que dosagem de *S. divinorum*

consumida é muito baixa, determina que uma amostra de sangue teria que ser recolhida quase imediatamente após a exposição para conseguir detectar o composto. De facto neste mesmo estudo, após administração controlada de *S. divinorum* em dois voluntários, não foi possível detetar a presença de SA em amostras de sangue [48].

Mais recentemente, em 2012, foi quantificada a SA em amostras de urina por microextração em fase sólida e cromatografia gasosa bidimensional acoplada a um espectrómetro de massa com analisador por tempo de voo (GC×GC-ToFMS). Para além da drástica diminuição de solventes orgânicos durante o processo de extração o ToFMS permitiu a separação cromatográfica dos análogos da SA (salvinorina B e salvinorina C). [49].

A microextração em seringa empacotada foi também utilizada para a determinação de SA em amostra de urina. Neste caso a técnica analítica utilizada foi a cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massa em tandem (GC-MS/MS) [50]. De modo geral, esta técnica pode ser considerada uma versão em miniaturizada da extração em fase sólida, sendo que o adsorvente se encontra empacotado no interior de uma seringa. As principais vantagens apresentadas por estes autores são a rapidez no processo de extração (1-3 minutos) aliado a baixa utilização de solventes orgânicos e a sensibilidade da metodologia (5 ng/mL).

Recentemente, Margalho *et al.* (2013) desenvolveram uma metodologia para deteção e quantificação de SA em amostras *post-mortem* concretamente, humor vítreo, líquido pericárdico, sangue e plasma, utilizando a extração em fase sólida e a cromatografia gasosa acoplada à espetrometria de massa (GC-MS) [17]. Estes autores conseguiram obter baixos limites de quantificação e deteção (5ng/mL) utilizando baixos volumes de amostra (0,1-0,25 mL) e com um espetrometro de massa simples quadrupolo.

Em 2014, foi desenvolvido um método que permitiu detectar esta droga em amostras de cabelo utilizando a cromatografia líquida acoplada à espetrometria de massa tandem (UHPLC-MS/MS) [51].

A tabela 1 recolhe de forma resumida os trabalhos publicados ao nível da deteção e quantificação de SA em amostras biológicas. Esta pesquisa foi efetuada na base de dados da *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health* (PubMed), limitada a artigos científicos publicados entre Janeiro de 2000 e Setembro de 2015 (15 anos). Foram utilizadas como palavras-chave: “determination + salvinorin A” e “determination + *Salvia divinorum*”.

Tabela 1 - Métodos para determinação de SA em amostras biológicas.

Sistema de detecção e condições cromatográficas	Amostra(s)/volume	Extração	Limites de Detecção (LOD)/ Quantificação (LOQ)	Principal resultado	Referência
<p>GC-MS (EI): Temperatura do forno: 70 °C (durante 3 min), aumentando 30 °C /min até 300 °C. A temperatura foi mantida durante 10 min; Temperatura do injetor: 260 °C; Temperatura do detetor: 280 °C.</p>	plasma (1mL), urina (1mL), saliva (1mL) e suor (1mL)	Extração líquido-líquido com clorofórmio / isopropanol (9:1)	Intervalo linear para o plasma, urina e saliva: 15-5000 ng/mL; Intervalo linear para o suor: 10-5000 ng/mancha; LOD para o plasma, urina e saliva: 5 ng/mL; LOQ para o plasma, urina e saliva: 15 ng/mL; LOD para o suor: 3 ng/mL; LOQ para o suor: 10 ng/mL.	Detecção de SA em urina e saliva 1,5 h após o consumo de <i>S. divinorum</i> .	Pichini <i>et al.</i> , 2005 [47]
<p>LC-MS/APCI: Fase estacionária: Phenomenex Polar-RP (4 µm, 80Å, 2,0 mm×150 mm) Análise isocrática a um fluxo de 0,25 mL/min; Fase móvel: Solvente A: 4 mM Acetato de amónio (50%); Solvente B: Acetonitrilo (50%)</p>	plasma (0,5 mL) e urina humana (0,5 mL) e líquido cerebroespinal e urina de macacos <i>rhesus</i>	Extração em fase sólida: Cartuchos Oasis® HLB	Intervalo linear: 2-1000 ng/mL; LOD: 2 ng/mL; LLOQ: 2 ng/mL.	O método estabeleceu que a salvinorina B é o principal metabolito da SA.	Schmidt <i>et al.</i> , 2005 [44]
<p>LC-MS/ESI: Fase estacionária: Luna® phenyl-hexyl column (Phenomenex, 100 mm x 2,1 mm) Análise em gradiente a um fluxo de 0,30 mL/min Fase móvel: Solvente A: 0,1% ácido fórmico; Solvente B: acetonitrilo</p>	urina (1mL), sangue (1mL)	Extração em fase sólida: Oasis® HLB	Intervalo linear: 5,0-100 ng/mL; LOD: 2,5 ng/mL para sangue e urina; LOQ: 5,0 ng/mL para sangue e urina.	Para a validação da amostra de sangue foi utilizada uma urina certificada livre de drogas, em vez de sangue.	McDonough <i>et al.</i> , 2008 [48]

GC X GC-ToFMS Temperatura do modulador: 85 °C, aumentando 30 °C /min até os 340 °C; Temperatura do detetor: 280 °C;	urina (20mL)	Extração líquido-líquido: clorofórmio. Microextração em fase sólida	Extração líquido-líquido: Intervalo linear: 300-5000 ng/mL; LOD: 200 ng/mL; LOQ: 300 ng/mL. Microextração em fase sólida: Intervalo linear: 8-500 ng/mL; LOD: 5 ng/mL; LOQ: 8 ng/mL.	A microextração em fase sólida foi mais eficaz na determinação de SA em amostras biológicas sendo que a extração líquido-líquido permitiu extrair maior quantidade de SA em material vegetal ou produtos que contenham SA. A GC×GC-ToFMS permitiu a separação dos análogos de SA.	Barnes <i>et al.</i> , 2012 [49]
GC-MS/MS (EI) Temperatura do forno: 70 °C durante 3 min, com um aumento de 30 °C/min até 300 °C (temperatura mantida por 10 min); Temperatura do injetor: 250 °C; Temperatura da fonte de íons: 280 °C.	urina (0.2 mL)	MEPS: O analito foi eluído com 50 µl de metanol:acetoneitrilo (7:3, v/v).	Intervalo linear: 20-1000 ng/mL; LOD: 5 ng/mL; LOQ: 20 ng/mL.	A combinação de MEPS como técnica de extração com GC-MS/MS foi adequada para a determinação de SA em amostras de urina com bons limites de detecção e altas recuperações. Primeiro estudo que utiliza a espectrometria de massa em tandem acoplada ao um cromatógrafo de gases	Moreno <i>et al.</i> , 2013 [50]
GC-MS(EI) Temperatura do forno: 70 °C durante 3 min, com um aumento de 30 °C /min até 300 °C (temperatura mantida por 6 min); Temperatura do injetor: 250 °C; Temperatura do detetor: 280 °C.	Humor vítreo (0,1mL), líquido pericárdico (0,25mL), sangue (0,25mL) e plasma (0,25mL)	Extração em fase sólida: Oasis® HLB	Intervalo linear: 5,0-100 ng/mL; LOD: 5 ng/mL; LOQ: 5 ng/mL.	O método provou ser sensível, simples e adequado para aplicação em laboratórios de toxicologia forense em amostras convencionais e não convencionais.	Margalho <i>et al.</i> , 2013 [17]
UHPLC-MS/MS (ESI) Fase estacionária: Acquity UHPLC HSS C18 (2.1 mm × 150 mm, 1.8 µm) Análise em gradiente a um fluxo de 0,4 mL/min; Fase móvel: Solvente A: 0,3% de ácido fórmico em acetoneitrilo; Solvente B: 5 mM de formato de amônio pH 3	cabelo (25 mg)	Extração líquido-líquido: VMA-TM3 com tampão ácido aquoso	Intervalo linear: não disponível; LOD: 0,02 ng/mL; LOQ: 0,05 ng/mL.	Primeiro método desenvolvido para a determinação de SA em amostras de cabelo.	Pichini <i>et al.</i> , 2014 [51]

* APCI (ionização química a pressão atmosférica); EI (impato eletrônico); ESI (ionização por *electrospray*);

6. Principais atividades biológicas

6.1 Estudos *in vitro*

Vários autores têm modificado a estrutura química primária da SA e realizado diversos estudos relação estrutura-atividade, concretamente após a modificação nas posições C-1, C-2, C-4, C-17, C-18 e no anel furano [19, 52-54] (figura 5), demonstrando que a posição C-2 da SA é um dos principais locais de ligação ao KOR [55] e é altamente sensível ao tamanho e eletronegatividade do substituinte, podendo apenas ser ocupada por pequenos grupos lipofílicos (3 a 4 carbonos) [55]. De facto, as modificações feitas nesta posição têm permitido a síntese de novos compostos, com maior estabilidade metabólica e solubilidade em meio aquoso [56]. Análogos C-2, como o éter de metoximetilo e etoximetilo, demonstraram uma maior afinidade de ligação para o KOR, sendo que o primeiro, exibe ainda uma ação mais longa do que a SA [55]. Um outro estudo mostrou que derivados de *N*-metilacetamida e 2-epi-isopropilamina apresentam uma maior estabilidade e solubilidade aquosa e têm uma força de ligação comparável com a SA ao KOR [19].

Além disso, a adição de um grupo aromático na posição C-2 originou uma diminuição na afinidade para o KOR e um aumento para o recetor μ -opióide [53]. Foram também sintetizados análogos de SA halogenados (fluoro-, bromo-, cloro- e iodo-) na posição C-2 e as suas afinidades para o KOR avaliadas, mostrando que, geralmente o isómero C-2-B se liga melhor do que o isómero α (exceto para os análogos iodados) ao KOR e a afinidade aumenta com o raio atômico ($I > Br > Cl > F$) [55].

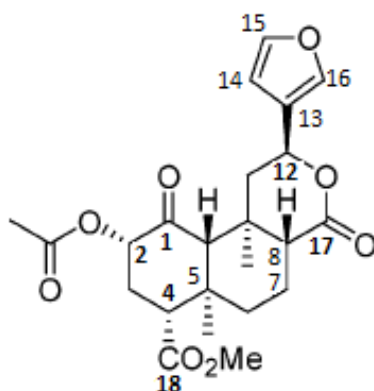


Figura 5 - Posições químicas da SA que têm sido modificadas (negrito). Adaptado de [52].

Além dos estudos anteriormente mencionados, modificações na posição C-4 mostraram também que o grupo metil éster é essencial para a ligação ao KOR [19], na medida em que substituições na posição C-18 por derivados de dimetilamida, ésteres, aminas e éteres, diminuíram drasticamente a afinidade da SA para o KOR [19]. Além destas, modificações na posição C-1 cetona da SA também alteraram o potencial agonista do composto no KOR, no sentido de, geralmente, produzirem antagonistas de todos os recetores opióide (κ , μ e δ) [57].

Num outro estudo, o anel furano na posição C-12 foi substituído por N-sulfonilpirrole, por uma oxazolina, por um oxazole ou oxadiazole ou foi removido, mostrando não ser um requisito para a atividade biológica da molécula [33, 58]. No entanto, os mesmos autores observaram que a remoção da lactona na posição C-17 tem como consequência a diminuição na afinidade e potência para o KOR [19] (figura 6).

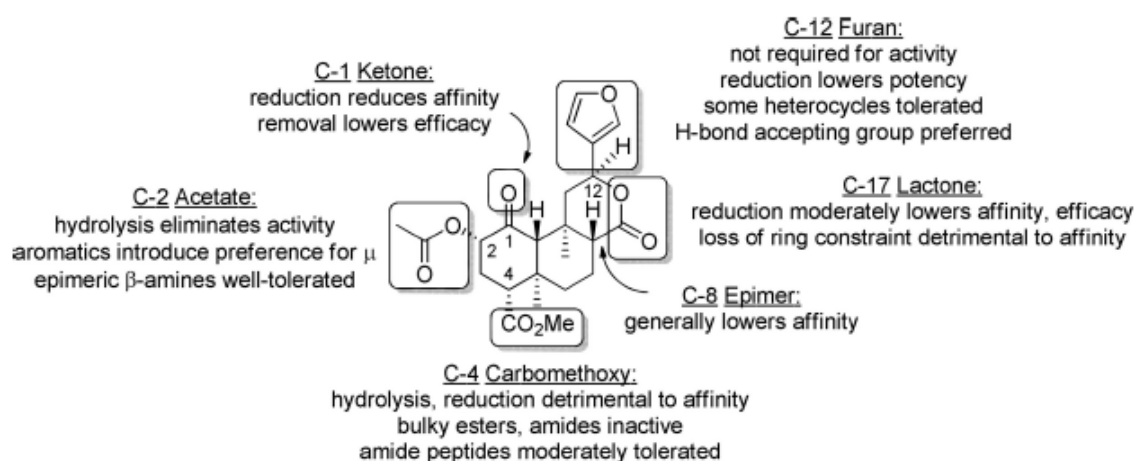


Figura 6 - Relações estrutura-atividade na ligação da SA ao KOR. Adaptado de [33].

6.2 Estudos *in vivo*

Há vários estudos *in vivo* que descrevem as atividades biológicas da SA, realizados sobretudo em ratos.

A fim de avaliar os seus efeitos antinocicetivos, a SA e antagonistas dos recetores opióides foram administrados por via intratecal a ratos e foram medidos os períodos de latência *tail-flick*. Os resultados demonstraram que a SA proporcionou um aumento nos períodos de latência de forma dependente da dose e a norbinaltorfimina, um antagonista do KOR,

atenuou este efeito. Pelo contrário, a β -funaltrexamina e a naltrindola (antagonistas dos recetores μ -opióide e δ -opióide, respetivamente), não afetaram a resposta antinocicetiva, suportando a evidência de que este composto é um agonista seletivo do KOR [59].

Um outro estudo realizado em íleo de porco, demonstrou que a SA induziu a inibição da transmissão mientérica colinérgica através da ativação do KOR, sugerindo que a *S. divinorum* pode constituir uma base farmacológica para o tratamento da diarreia. Estes efeitos na contração do íleo foram bloqueados pela naloxona (antagonista não-seletivo de recetores opióides) e por norbinaltorfimina, mostrando que a ativação do KOR é responsável pelos efeitos inibitórios sobre a transmissão mientérica [60]. Capasso *et al.* (2008) mostraram ainda que a SA inibiu a motilidade gastrointestinal em ratos, sendo esta acompanhada por uma inflamação do intestino [61].

Em 2009, Braida *et al.* demonstraram que a SA possui efeitos ansiolíticos, através de experiências realizadas com testes de labirinto elevado (“*elevated plus maze*”) e confirmaram os seus efeitos antidepressivos, utilizando o teste de natação forçada (“*forced swimming*”) e o teste de suspensão pela cauda (“*tail suspension*”) em ratos [62]. No entanto, um outro estudo, mostrou que injeções intraperitoneais de SA (0,25 - 2,0 mg/Kg) em ratos, produziram um aumento da imobilidade dependente da dose enquanto concentrações similares provocaram um aumentada auto-estimulação intracraniana e uma diminuição das concentrações de dopamina extracelular no *nucleus accumbens*, concluindo que os efeitos observados, não só dependem da dose como também da região avaliada [19].

Um outro estudo foi realizado em ratos com o objetivo de observar os efeitos de SA administrada por via subcutânea (sc) e por via intracerebroventricular (ICV). Os resultados mostraram efeitos de recompensa entre 0,1 e 40 μ g/Kg para a administração sc e entre 0,1 e 0,5 μ g/infusão para a administração ICV. As doses mais elevadas (160 μ g/Kg na administração sc e 1 μ g/infusão na administração ICV) demonstraram ser aversivas. Além disso, os autores observaram ainda que o pré-tratamento intraperitoneal com agonistas dos recetores canabinóides CB1 (rimonabanto e norbinaltorfimina) antagonizou os efeitos de recompensa, confirmando-se que estes efeitos ocorrem através de uma interação entre os sistemas opióide e (endo)canabinóide [39].

A SA também inibiu a libertação de dopamina de sinaptossomas isolados de *striatum* e córtex pré-frontal de ratos e a libertação de serotonina, enquanto estimulou a libertação de noradrenalina de sinaptossomas do hipocampo [63]. No entanto, outros estudos *in vivo* realizados em ratos mostraram que a SA diminuiu as concentrações extracelulares de dopamina no *nucleus accumbens*, mas não teve efeito na concentração de serotonina. Os mesmos autores argumentaram ainda que uma deficiência da via mesolímbica dopaminérgica

está envolvida na disforia induzida por SA e uma diminuição na biodisponibilidade da serotonina pode ser responsável pelos efeitos sedativos do composto [63].

Outro estudo realizado por Mowry *et al.* (2003), avaliou a toxicidade de SA, expondo ratos a várias concentrações durante 2 semanas. No final do experimento, os cortes histológicos do baço, cérebro, fígado, rins, sangue e medula óssea não revelaram alterações histológicas ou toxicidade para qualquer uma das doses de SA [64].

6.3 Estudos clínicos

Existem na literatura vários estudos clínicos com *S. divinorum* e/ou SA. Mendelson *et al.* (2011) conduziram um estudo controlado, com o objetivo de caracterizar os efeitos fisiológicos de SA e medir os níveis de SA e seus metabolitos. Para tal, os autores administraram várias doses sublinguais crescentes (até 4 mg) de SA em solução de sulfóxido de dimetilo/polietilenoglicol 400 a 8 participantes que previamente tinham consumido *S. divinorum*. Os resultados mostraram que nenhuma das doses produziu efeitos fisiológicos mais significativos do que o placebo, concluindo que a SA possui uma fraca biodisponibilidade sublingual [65].

Um estudo duplamente cego, controlado por placebo e randomizado analisou as experiências subjetivas descritas após o consumo de SA e as consequências de um consumo durante 8 semanas [66]. Trinta participantes com histórico de utilização de alucinogénios fumaram 1,017 ou 100 µg de SA com intervalos de duas semanas. Durante as sessões, os participantes falaram e moveram-se mais frequentemente e também revelaram ter tido experiências alucinogénias. Após as 8 semanas, os participantes foram entrevistados e a maioria relatou efeitos posteriores ao consumo, sobretudo positivos, de duração inferior a 24 h, tendo sido os mais mencionados a empatia, a reflexão e a intuição, enquanto os negativos incluíram fadiga, dores de cabeça e dificuldade de concentração. Dos participantes, apenas 3 relataram efeitos negativos com duração superior a 24 h, particularmente dor de cabeça. A maioria dos participantes revelou ainda um interesse no consumo de *S. divinorum* no futuro [66].

Recentemente, Maqueda *et al.* (2015) estudaram o perfil do efeito de doses crescentes de SA num ensaio clínico. Neste estudo, oito voluntários saudáveis, com experiência anterior no consumo de substâncias psicoativas, receberam um placebo ou doses crescentes de SA vaporizada (0,25; 0,5 e 1 mg). A inalação de SA vaporizada originou fortes efeitos psicotrpicos com um início de ação muito rápido e uma curta duração [67]. Os voluntários relataram ainda a ocorrência de visões elaboradas e alucinações auditivas e desconexão da realidade. Por sua vez, doses baixas e médias proporcionaram um aumento de sensações somáticas, enquanto doses mais elevadas (1 mg) resultaram ainda numa perda completa de

propriedade do corpo [67]. Destes resultados os autores concluíram que o sistema KOR desempenha também um papel importante na regulação da percepção sensorial [67].

7. Estudos recentes

Muitas das ações da SA são semelhantes às dos agonistas clássicos do KOR, mas diversos estudos mostraram diversas diferenças nas suas ações. De facto, devido às propriedades da SA, vários investigadores têm reavaliado o sistema KOR para potenciais terapias moduladas por vias mediadas pelo KOR, incluindo a anti-adição [36].

Recentemente verificou-se também que a SA reduz as ações adversas da morfina e apresenta efeitos de tolerância, aprendizagem e memória, podendo também ser utilizado no tratamento da dor. Além disso, tem ainda sido investigada como agente neuroprotetor e analgésico não aditivo [36]. Adicionalmente, a SA induz efeitos pró- e antidepressivos e apresenta também efeitos aversivos e de recompensa [31, 36, 39, 59, 62, 68].

A estimulação do sistema KOR antagoniza os efeitos de recompensa das drogas de abuso e vários autores têm sido sugerido que estes efeitos ocorrem por meio de punição ou efeitos do tipo aversivo, contrapondo-se às ações do sistema μ -opióide. Assim, o sistema KOR é regulado pela exposição aguda ou crónica de drogas de abuso como cocaína e morfina [36] e, em modelos animais, o KOR antagoniza os efeitos de recompensa de drogas de abuso por modulação dos níveis de dopamina no SNC [36].

Estudos recentes têm demonstrado que a exposição crónica a cocaína resulta em adaptações no sistema KOR, enquanto os agonistas KOR evitam alterações na função cerebral que ocorrem como consequência do consumo repetido de drogas. Estes estudos reforçaram a ideia de que o sistema KOR é uma parte integrante de um circuito de *feedback* negativo que compensa o aumento nos níveis de dopamina em resposta à cocaína, de forma a manter um estado de equilíbrio [36].

Vários estudos têm também sido realizados com o intuito de determinar os efeitos biológicos da SA, comparando com agonistas KOR clássicos e desenvolver novas terapias anti-adição baseadas da utilização de SA [36] e, de modo geral, os resultados têm mostrado que a SA tem potencial de utilização nestas terapias dependendo, no entanto, do modelo animal e de análise comportamental escolhido, da dose de SA administrada e da duração da administração [36]. Da facto, os autores observaram que doses elevadas da SA causaram efeitos secundários típicos dos agonistas KOR clássicos, enquanto as doses mais baixas não apresentaram esses efeitos e. Por isso, considerando os seus efeitos secundários reduzidos comparativamente a agonistas KOR clássicos, os autores concluíram que a SA é, pois, com composto bastante promissor para o tratamento de situações de adição e abuso de drogas [36].

Vários autores defendem que muitos dos efeitos aparentemente contraditórios podem ser explicados pela administração aguda ou crônica ou através da utilização de diferentes doses, sendo contudo necessário um claro entendimento dos efeitos e mecanismos subjacentes [43]. Recentemente, diversos análogos da SA têm sido sintetizados com o objetivo de melhorar os seus efeitos comportamentais e propriedades farmacocinéticas, mas até ao momento, nenhum desses derivados foram identificados como agonistas KOR [36].

8. Conclusão

Embora a *S. divinorum* tenha sido usada durante vários séculos para fins espirituais e medicinais, a sua utilização enquanto droga recreativa é um fenómeno recente.

A sua potente atividade alucinogénia e fácil aquisição em *smart shops* e na Internet têm feito com que esta planta tenha vindo a ganhar cada vez mais popularidade em todo o mundo, especialmente entre os jovens.

A SA, o principal composto bioativo de *S. divinorum*, representa uma nova classe de agonistas seletivos KOR não nitrogenados, sendo o constituinte responsável pelos efeitos psicoativos da planta. Além da atividade alucinogénia, a SA apresenta ainda atividade antinocicetiva, antidepressiva e pró-depressiva, anti-aditiva e também atua no trato gastrointestinal. Mostrou também ter efeitos benéficos no tratamento de uma variedade de doenças do SNC tais como a ansiedade, a depressão, a esquizofrenia e a doença de Alzheimer [32].

Apesar do perfil aparentemente seguro de *S. divinorum* e dos estudos descritos na literatura, o mecanismo exato, metabolismo, toxicidade e os efeitos a longo prazo permanecem ainda por esclarecer. No geral, considerando a escassez de informação na literatura relativa a este assunto bem como a divergência de opiniões no que se refere à sua possibilidade de legalização, por apresentar um perfil de dependência e toxicidade relativamente baixos, estudos adicionais são necessários para revelar todas as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de *S. divinorum* e o seu principal constituinte bioativo, a SA, e determinar, inequivocamente, o potencial terapêutico e tóxico desta planta.

9. Referências

- 1 - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Action on new drugs. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/activities/action-on-new-drugs#>.
- 2 - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2006). Monitoring new drugs. Office for Official Publications of the European Communities.
- 3 - Calado, Vasco (2013). *Novas Substâncias Psicoativas - O caso da Salvia Divinorum*. Divisão de Estatística e Investigação - Direção de Serviços de Monitorização e Informação do SICAD. Coleção Estudos. Lisboa: SICAD.
- 4 - Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. Novas Substâncias Psicoativas. 2015. Disponível em: http://www.sicad.pt/pt/cidadao/substanciaspsicoativas/paginas/detalhe.aspx?itemId=19&lista=sicad_substanciaspsicoativas&bkUrl=/bk/cidadao/substanciaspsicoativas.
- 5 - Diário da República (2013). Portaria n.º 154/2013 de 17 de abril. Disponível em: http://www.sicad.pt/BK/Institucional/Legislacao/Lists/SICAD_LEGISLACAO/Attachments/850/Portaria_154_2013.pdf
- 6 - Imanshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2006). The pharmacological effects of Salvia species on the central nervous system. *Phytotherapy Research*, 20(6), 427-437.
- 7 - Hernández-Bello, R., García-Rodríguez, R. V., García-Sosa, K., Peña-Rodríguez, L. M., Vázquez-Hernández, M., Ramos-Morales, F. R., Corcoran, O., Sánchez-Medina, A. (2015). Salvinorin A content in legal high products of Salvia divinorum sold in Mexico. *Forensic Science International*, 249, 197-201.
- 8 - Turner, D. M. (2004). *Salvinorin: The Psychedelic Essence of Salvia Divinorum*. San Francisco, CA: Panther Press.
- 9 - Wu, L.-T., Woody, G., Yang, C., Li, J.-H., & Blazer, DG (2011). Recent national trends in Salvia divinorum use and substance-use disorders among recent and former Salvia divinorum users compared with nonusers. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 2, 53-68.
- 10 - Casselman, I., Nock, C. J., Wohlmuth, H., Weatherby, R. P., & Heinrich, M. (2013). From local to global-Fifty years of research on Salvia divinorum. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(2), 1-16.
- 11 - Xavier Moreira, F., Carvalho, F., de Lourdes Bastos, M., & Guedes de Pinho, P. (2014). Analytical investigation of legal high products containing Salvia divinorum traded in smartshops and internet. *Forensic Science International*, 242, 255-260.
- 12 - Stogner, J., Khey, D. N., Griffin, O. H., Miller, B. L., & Boman, J. H. (2012). Regulating a novel drug: An evaluation of changes in use of Salvia divinorum in the first year of Florida's ban. *International Journal of Drug Policy*, 23(6), 512-521.
- 13 - Hoover, V., Marlowe, D. B., Patapis, N. S., Festinger, D. S., & Forman, R. F. (2008). Internet access to Salvia divinorum: Implications for policy, prevention, and treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 35(1), 22-27.
- 14 - Lange, J. E., Reed, M. B., Croff, J. M. K., & Clapp, J. D. (2008). College student use of Salvia divinorum. *Drug and Alcohol Dependence*, 94(1-3), 263-266.
- 15 - Infarmed. (1993). Decreto Lei 15/93. Legislação Farmacêutica Compilada. Available at: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACE

UTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/068-DL_15_93_VF.pdf. (consulted: august 30th)

16 - República, Diário da. (2013). Decreto Lei 54/2013. Available at: http://www.sicad.pt/BK/Institucional/Legislacao/Lists/SICAD_LEGISLACAO/Attachments/849/DL_54_2013.pdf. (consulted: august 30th)

17 - Margalho, C., Gallardo, E., Castanheira, A., Vieira, D. N., López-Rivadulla, M., & Real, F. C. (2013). A validated procedure for detection and quantitation of salvinorin a in pericardial fluid, vitreous humor, whole blood and plasma using solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1304, 203-210.

18 - Travis, C. R., Ray, G. a., & Marlowe, K. F. (2012). A Report of Nausea and Vomiting with Discontinuation of Chronic Use of *Salvia divinorum*. *Case Reports in Medicine*, 2012, 1-4.

19 - Vortherms, T. A., & Roth, B. L. (2006). Salvinorin A: from natural product to human therapeutics. *Molecular Interventions*, 6(5), 257-265.

20 - Bucheler, R. et al. (2005) - "Use of Nonprohibited Hallucinogenic Plants: Increasing relevance for public health?" in *Pharmacopsychiatry*, vol. 38

21 - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Salvia divinorum* drug profile. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/salvia>.

22- The Texas tribune. Disponível em: <http://www.texastribune.org/2011/04/19/texas-house-tentatively-approves-salvia-ban-/>]

23 - Tsujikawa, K., Kuwayama, K., Miyaguchi, H., Kanamori, T., Iwata, Y.T., Yoshida, T., Inoue, H. (2008). Determination of salvinorin A and salvinorin B in *Salvia divinorum*-related products circulated in Japan. *Forensic Science International*, 180(2-3), 105-109.

24 - Harding, W. W., Tidgewell, K., Schmidt, M., Shah, K., Dersch, C. M., Snyder, J., Parrish, D., Deschamps, J. R., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2005). Salvinicins A and B, new neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*. *Organic Letters*, 7(14), 3017-3020.

25 - Valdés, L. J., Chang, H. M., Visger, D. C., & Koreeda, M. (2001). Salvinorin C, a new neoclerodane diterpene from a bioactive fraction of the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. *Organic Letters*, 3(24), 3935-3937.

26 - Munro, T. A., & Rizzacasa, M. A. (2003). Salvinorins D-F, new neoclerodane diterpenoids from *Salvia divinorum*, and an improved method for the isolation of salvinorin A. *Journal of Natural Products*, 66(5), 703-705.

27 - Lee, D. Y., Ma, Z., Liu-Chen, L. Y., Wang, Y., Chen, Y., Carlezon, W. A., Jr., & Cohen, B. (2005). New neoclerodane diterpenoids isolated from the leaves of *Salvia divinorum* and their binding affinities for human kappa opioid receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(19), 5635-5639.

28 - Shirota, O., Nagamatsu, K., & Sekita, S. (2006). Neo-clerodane diterpenes from the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. *Journal of Natural Products*, 69(12), 1782-1786.

29 - Kutrzeba, L. M., Li, X. C., Ding, Y., Ferreira, D., & Zjawiony, J. K. (2010). Intramolecular transacetylation in salvinorins D and E. *Journal of Natural Products*, 73(4), 707-708.

30 - Bigham, A. K., Munro, T. A., Rizzacasa, M. A., & Robins-Browne, R. M. (2003). Divinatorins A-C, new neoclerodane diterpenoids from the controlled sage *Salvia divinorum*. *Journal of Natural Products*, 66(9), 1242-1244.

31 - Listos, J., Merska, A., & Fidecka, S. (2011). Pharmacological activity of salvinorin A, the major component of *Salvia divinorum*. *Pharmacological Reports*, 63(6), 1305-1309.

- 32 - Grundmann, O., Phipps, S. M., Zadezensky, I., & Butterweck, V. (2007). Salvia divinorum and salvinorin A: An update on pharmacology and analytical methodology. *Planta Medica*, 73(10), 1039-1046.
- 33 - Cunningham, C. W., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2011). Neuropharmacology of the Naturally Occurring κ -Opioid Hallucinogen Salvinorin A. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 316-347.
- 34 - Killinger, B. A., Peet, M. M., & Baker, L. E. (2010). Salvinorin A fails to substitute for the discriminative stimulus effects of LSD or ketamine in Sprague-Dawley rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(3), 260-265.
- 35 - Fichna, J., Schicho, R., Janecka, A., Zjawiony, J. K., & Storr, M. (2009). Selective natural kappa opioid and cannabinoid receptor agonists with a potential role in the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Drug News & Perspectives*, 22(7), 383-392.
- 36 - Kivell, B. M., Ewald, A. W. M., Prisinzano, T. E. (2014). Salvinorin A analogs and other kappa opioid receptor compounds as treatments for cocaine abuse. *Advances in Pharmacology*, 69, 481-511.
- 37 - Gehrke BJ, Chefer VI, Shippenberg TS: Effects of acute and repeated administration of salvinorin A on dopamine function in the rat dorsal striatum. *Psychopharmacology*, 2008, 197, 509-517.
- 38 - Seeman P, Guan HC, Hirbec H: Dopamine D₂^{high} receptors stimulated by phencyclidines, lysergic acid diethylamide, salvinorin A, and modafinil. *Synapse*, 2009, 63, 698-704.
- 39 - Braida D, Limonta V, Capurro V, Fadda P, Rubino T, Mascia P, Zani A, Gori E, Fratta W, Parolaro D, Sala M. (2008). Involvement of kappa-opioid and endocannabinoid system on Salvinorin A-induced reward. *Biological Psychiatry*. 63(3):286-292.
- 40 - Walentiny DM, Vann RE, Warner JA, King LS, Seltzman HH, Navarro HA, Twine CE Jr et al.: Kappa opioid mediation of cannabinoid effects of the potent hallucinogen salvinorin A, in rodents. *Psychopharmacology*, 2010, 210, 275-284.
- 41 - Hanes KR: Antidepressant effects of the herb *Salvia divinorum*: a case report. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, 21, 634-635.
- 42 - Ebner SR, Roitman MF, Potter DN, Rachlin AB, Chartoff EH: Depressive-like effects of the kappa opioid receptor agonist salvinorin A are associated with decreased phasic dopamine release in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 2010, 210, 241-252.
- 43 - Nemeth, C. L., Paine, T. A., Rittiner, J. E., Béguin, C., Carroll, F. I., Roth, B. L., Cohen, B. M., Carlezon Jr, W.A. (2010). Role of kappa-opioid receptors in the effects of salvinorin A and ketamine on attention in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 210(2), 263-274.
- 44 - Schmidt, M. S., Prisinzano, T. E., Tidgewell, K., Harding, W., Butelman, E. R., Kreek, M. J., & Murry, D. J. (2005). Determination of Salvinorin A in body fluids by high performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization. *Journal of Chromatography B*, 818(2), 221-225.
- 45 - Hooker, M. J., Xu, Y., Schiffer, W., Shea, C., Carter, P., Fowler, J. S. (2008). Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, salvinorin A in primates parallels the rapid onset, short duration of effects in humans. *Neuroimage*. 41(3), 1044-1050.
- 46 - Teksin, Z. S., Lee, I. J., Nemieboka, N. N., Othman, A. A., Upreti, V. V., Hassan, H. E., Syed, S. S., Prisinzano, T. E., & Eddington, N. D. (2009). Evaluation of the transport, in vitro

metabolism and pharmacokinetics of Salvinorin A, a potent hallucinogen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(2), 471-477.

47 - Pichini, S., Abanades, S., Farre, M., Pellegrini, M., Marchei, E., Pacifici, R., Torre Rde, L., & Zuccaro, P. (2005). Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non-conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after *Salvia divinorum* smoking. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 19(12), 1649-1656.

48 - McDonough, P. C., Holler, J. M., Vorce, S. P., Bost, T. Z., Magluilo, J., Jr., & Past, M. R. (2008). The detection and quantitative analysis of the psychoactive component of *Salvia divinorum*, salvinorin A, in human biological fluids using liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 32(6), 417-421.

49 - Barnes, B. B., & Snow, N. H. (2012). Analysis of Salvinorin A in plants, water, and urine using solid-phase microextraction-comprehensive two-dimensional gas chromatography-time of flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1226, 110-115.

50 - Moreno, I., da Fonseca, B., Oppolzer, D., Martinho, A., Barroso, M., Cruz, A., Queiroz, J.A, Gallardo, E. (2013). Analysis of Salvinorin A in urine using microextraction in packed syringe and GC-MS/MS. *Bioanalysis*, 5(6), 661-8.

51 - Pichini, S., Marchei, E., García-Algar, O., Gomez, A., Di Giovannandrea, R., Pacifici, R. (2014). Ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of hallucinogenic drugs in hair of psychedelic plants and mushrooms consumers. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis*, 100, 284-9.

52 - Harding, W. W., Schmidt, M., Tidgewell, K., Kannan, P., Holden, K. G., Gilmour, B., Navarro, H., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2006). Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: semisynthesis of salvinicins A and B and other chemical transformations of salvinorin A. *Journal of Natural Products*, 69(1), 107-112.

53 - Harding, W. W., Tidgewell, K., Byrd, N., Cobb, H., Dersch, C. M., Butelman, E. R., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2005). Neoclerodane diterpenes as a novel scaffold for mu opioid receptor ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(15), 4765-4771.

54 - Munro, T. A., Rizzacasa, M. A., Roth, B. L., Toth, B. A., & Yan, F. (2005). Studies toward the pharmacophore of salvinorin A, a potent kappa opioid receptor agonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(2), 345-348.

55 - Lee, D. Y., Yang, L., Xu, W., Deng, G., Guo, L., & Liu-Chen, L. Y. (2010). Synthesis and biological evaluation of C-2 halogenated analogs of salvinorin A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(19), 5749-5752.

56 - Beguin, C., Richards, M. R., Li, J. G., Wang, Y., Xu, W., Liu-Chen, L. Y., Carlezon, W. A., Jr., & Cohen, B. M. (2006). Synthesis and in vitro evaluation of salvinorin A analogues: effect of configuration at C(2) and substitution at C(18). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(17), 4679-4685.

57 - Holden, K. G., Tidgewell, K., Marquam, A., Rothman, R. B., Navarro, H., & Prisinzano, T. E. (2007). Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: exploration of the 1-position. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(22), 6111-6115.

58 - Harding, W.W., Schmidt, M., Tidgewell, K., Kannan, P., Holden, K.G., Dersch, C.M., Rothman, R.B., and Prisinzano, T.E. (2006) Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: Selective modification of the furan ring. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 16, 3170-3174.

59 - John, T. F., French, L. G., & Erlichman, J. S. (2006). The antinociceptive effect of Salvinorin A in mice. *European Journal of Pharmacology*, 545(2-3), 129-133.

- 60 - Capasso, R., Borrelli, F., Capasso, F., Siebert, D. J., Stewart, D. J., Zjawiony, J. K., & Izzo, A. A. (2006). The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A inhibit enteric cholinergic transmission in the guinea-pig ileum. *Neurogastroenterology & Motility*, 18(1), 69-75.
- 61 - Capasso, R., Borrelli, F., Zjawiony, J., Kutrzeba, L., Aviello, G., Sarnelli, G., Capasso, F., & Izzo, A. A. (2008). The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A reduce inflammation-induced hypermotility in mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 20(2), 142-148.
- 62 - Braida, D., Capurro, V., Zani, A., Rubino, T., Viganò, D., Parolaro, D., & Sala, M. (2009). Potential anxiolytic- And antidepressant-like effects of salvinorin A, the main active ingredient of *Salvia divinorum*, in rodents. *British Journal of Pharmacology*, 157(5), 844-853.
- 63 - Zawilska, J., & Wojcieszak, J. (2013). *Salvia divinorum*: from Mazatec medicinal and hallucinogenic plant to emerging recreational drug. *Human Psychopharmacology*, 28(5), 403-412.
- 64 - Mowry, M., Mosher, M., & Briner, W. (2003). Acute Physiologic and Chronic Histologic Changes in Rats and Mice Exposed to the Unique Hallucinogen Salvinorin A. *Journal of Psychoactive Drugs*, 35(3), 379-382.
- 65 - Mendelson, J. E., Coyle, J. R., Lopez, J. C., Baggott, M. J., Flower, K., Everhart, E. T., Munro, T. A., Galloway, G. P., & Cohen, B. M. (2011). Lack of effect of sublingual salvinorin A, a naturally occurring kappa opioid, in humans: a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(4), 933-939.
- 66 - Addy, P. H. (2012). Acute and post-acute behavioral and psychological effects of salvinorin A in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 220(1), 195-204.
- 67 - Maqueda, A. E., Valle, M., Addy, P. H., Antonijoan, R. M., Puentes, M., Coimbra, J., Ballester, M. R., Garrido, M., González, M., Claramunt, J., Barker, S., Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Riba, J. (2015). Salvinorin-A induces intense dissociative effects, blocking external sensory perception and modulating interoception and sense of body ownership in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-14.
- 68 - Zhang, Y., Butelman, E. R., Schlussman, S. D., Ho, A., & Jeanne, M. (2005). Effects of the plant-derived hallucinogen salvinorin A on basal dopamine levels in the caudate putamen and in a conditioned place aversion assay in mice : agonist actions at kappa opioid receptors. *Psychopharmacology*, 551-558.

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O papel do farmacêutico na farmácia de oficina tem sido redirecionado de uma prática centrada na dispensa de medicamentos para uma prática centrada no utente, permitindo um maior benefício terapêutico e uma maior segurança. O farmacêutico é um profissional de saúde competente provido de conhecimentos técnico-científicos adequados, sendo por isso responsável por prestar todos os esclarecimentos e o devido aconselhamento, de modo a garantir o uso racional do medicamento, bem como o bem-estar do utente.

A farmácia é um espaço prestador de cuidados de saúde facilmente acessível à população e por esta razão, o farmacêutico deve intervir de forma ativa e sistemática ao nível da promoção da saúde pública.

O estágio curricular em farmácia comunitária é fundamental para a consolidação e aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e crescimento a nível profissional, sendo o primeiro contacto com a profissão e com a realidade da farmácia de oficina.

O presente relatório tem como objetivo o relato da aprendizagem adquirida e experiência vivenciada durante o estágio curricular, bem como a caracterização da farmácia e de todas as funções desempenhadas pelo farmacêutico. O estágio curricular foi realizado na Farmácia Diamantino, durante o período de 26 de janeiro a 13 de junho.

2. Organização da Farmácia

2.1 Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Diamantino situa-se no centro da cidade do Fundão, na Rua dos Três Lagares, nº16.

O horário de funcionamento é das 8h30 às 20h00, de segunda a sexta-feira e das 9h00 às 13h00 ao sábado, cumprindo o estabelecido pela Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Uma semana por mês, de quinta a quarta-feira, a farmácia está de serviço permanente, 24h por dia [1].

2.2 Instalações

A farmácia comunitária caracteriza-se pela prestação de cuidados de saúde de qualidade e de grande acessibilidade à população. Para que o farmacêutico possa desempenhar as suas diferentes atividades, tanto aquelas dirigidas ao medicamento como aquelas destinadas ao utente, necessita de instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas [2].

2.2.1 Caracterização exterior

A Farmácia Diamantino possui uma fachada com o nome em grandes dimensões e a indicação de que pertence ao grupo Holon. Perpendicularmente à fachada, está colocada a cruz verde que se encontra iluminada durante o horário de funcionamento e à noite quando a farmácia está de serviço. A cruz fornece diversas informações como o horário de funcionamento da farmácia, os serviços prestados, data, temperatura, entre outras [3].

Próximo da porta de entrada encontra-se um posto automático de dispensa de preservativos, disponível 24h por dia. Na porta de entrada encontra-se informação sobre o horário de funcionamento e um documento regularmente atualizado indicando a farmácia que se encontra de serviço permanente. A farmácia apresenta duas montras que se encontram decoradas consoante as campanhas em vigor e está afixada uma placa, tanto no interior como no exterior, com o nome da farmácia e do diretor técnico [3].

2.2.2 Caracterização interior

O artigo 2.º da Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho define as áreas mínimas para uma farmácia e as respetivas divisões [4]. As farmácias devem ter uma área mínima de 95m² e devem dispor obrigatoriamente das seguintes divisões separadas entre si:

- Sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50 m²;
- Armazém com, pelo menos, 25 m²;
- Laboratório com, pelo menos, 8 m²;
- Instalações sanitárias com, pelo menos, 5 m²;
- Gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação de serviços (n.º 2 do artigo 3.º da Portaria n.º 1429/2007 de 2 de Novembro) com, pelo menos, 7 m².

O artigo 3.º da Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho, aprova ainda divisões facultativas, nomeadamente:

- Gabinete da direção técnica;
- Zona de recolhimento ou quarto;
- Área técnica de informática e economato.

A Farmácia Diamantino cumpre todos os requisitos mínimos e está estruturada de modo a garantir as condições de acessibilidade, segurança e privacidade dos utentes e dos colaboradores, bem como assegurar as melhores condições de armazenamento e preparação dos medicamentos e restantes produtos.

As instalações encontram-se distribuídas por dois andares, sendo que no piso 0 estão localizadas uma zona de atendimento ao público, uma zona de determinação de parâmetros bioquímicos, 3 gabinetes do utente, um armazém, um laboratório e instalações sanitárias. No piso 1 localizam-se a zona de receção de encomendas, um escritório, uma copa e um quarto.

1. Zona de Atendimento ao Público

A zona de atendimento ao público constitui o primeiro local de contacto do utente com a farmácia, sendo por esta razão fundamental a sua boa organização, de modo a que seja um espaço agradável e confortável. Esta zona dispõe de 6 postos de atendimento e, de modo a permitir um atendimento individualizado e garantir as condições de privacidade do utente, cada posto possui um computador, leitor ótico, caixa registadora, impressora fiscal e uma

impressora de etiquetas de posologia. Atrás de cada posto encontram-se gavetas com várias divisões para o armazenamento de receitas.

Dois dos balcões têm a particularidade de permitir um atendimento sentado. Este atendimento é principalmente destinado a utentes com dificuldades motoras como idosos ou grávidas, utentes que exijam maior privacidade e utentes com regimes terapêuticos mais complexos. O espaço é bastante amplo, o que permite uma livre circulação dos utentes e dos colaboradores e possui um sistema de senhas numerado, de modo a permitir uma maior organização.

Na zona de atendimento estão expostos diversos produtos, de acordo com a sua categoria:

- Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM);
- Produtos dietéticos e multivitamínicos;
- Produtos de higiene oral;
- Produtos de puericultura;
- Material de penso;
- Produtos de uso veterinário;
- Produtos de podologia;
- Produtos de ortopedia;
- Produtos relacionados com higiene íntima e sexualidade;
- Dermocosmética (*Avène®*, *Aderma®*, *Caudalie®*, *Eucerin®*, *La Roche Posay®*, *Lierac®*, *Mustela®*, *Vichy®*, entre outras);
- Produtos sazonais.

2. Zona de determinação de parâmetros bioquímicos

A zona de determinação de parâmetros bioquímicos é uma área mais reservada que se situa próxima da zona de atendimento ao público. Nesta área encontra-se o material necessário à determinação de parâmetros como a pressão arterial, glicémia, perfil lipídico (colesterol total, LDL e HDL e triglicéridos), ácido úrico, hemoglobina, hemoglobina glicada e PSA.

3. Gabinetes do Utente

A farmácia possui 3 gabinetes de utente que são destinados os serviços de acompanhamento farmacoterapêutico, nutrição, podologia, pé diabético, administração de injetáveis e aconselhamento de dermocosmética. Podem também ser utilizados noutras situações que exijam uma maior privacidade para o utente.

4. Armazém

Na zona do armazém encontra-se um armário composto por gavetas deslizantes que estão identificadas de acordo com a categoria de produtos que contêm, os quais estão organizados por ordem alfabética. Nesta zona existe também um frigorífico para os medicamentos que necessitam de conservação a 2-8°C e encontram-se organizados por ordem alfabética. No piso 1 encontra-se o robot, onde está armazenada a maioria dos fármacos.

5. Laboratório

Este espaço é reservado ao armazenamento de matérias-primas, à preparação de medicamentos manipulados e ao serviço “Preparação Individualizada da Medicação” (PIM). Esta zona dispõe de uma bancada de trabalho que possui uma área para limpeza do material, uma balança de precisão e uma balança analítica, um *unguator*® e o material necessário na produção de medicamentos que está arrumado apropriadamente em armários. Neste espaço existem ainda prateleiras onde se encontram o material de apoio para manipulação e todos os registos de medicamentos manipulados.

6. Zona de Receção de Encomendas

Esta zona possui um computador, um leitor ótico e uma impressora. Aqui é feita a receção das encomendas diárias e manuais e todos os documentos referentes a este processo são guardados em pastas de arquivo que se encontram em prateleiras. É nesta zona que se encontra o robot, onde a maioria dos medicamentos são introduzidos, depois de rececionados.

7. Escritório

O escritório é destinado ao trabalho administrativo e ao arquivo de toda a documentação exigida por lei para o bom funcionamento da farmácia.

8. Instalações Sanitárias

A farmácia possui uma casa de banho para uso exclusivo dos colaboradores e outra destinada aos utentes.

9. Outros

Existe na farmácia uma copa onde se encontram cacifos e uma pequena cozinha para uso dos funcionários. A farmácia dispõe ainda de um quarto destinado ao colaborador que trabalha nas noites em que a farmácia está de serviço.

2.3 Recursos humanos

Os recursos humanos são a estrutura fundamental da farmácia. São eles que estabelecem a ligação entre a farmácia e o utente, tendo assim um papel vital na promoção de serviços de saúde à comunidade. A equipa técnica da Farmácia Diamantino caracteriza-se por um grande profissionalismo, com excelentes competências técnico-científicas e com uma grande ambição em querer sempre fazer mais e melhor.

A equipa é composta por 10 elementos, cujas funções estão devidamente estabelecidas (tabela 1). Para além das tarefas individualizadas, a equipa tem também responsabilidades comuns, como: dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde; realização de testes bioquímicos; conferência de receituário; arrumação e organização de todos os espaços de trabalho; devem assegurar a máxima qualidade dos serviços que prestam diariamente e promover o uso seguro e racional do medicamento.

Tabela 1 - Colaboradores da Farmácia Diamantino e (algumas das) respetivas funções

Colaborador	Funções
Dr. José Diamantino (Proprietário e Diretor técnico)	- Preparação de encomendas diárias; - Registo de entradas e saídas de psicotrópicos, estupefacientes e rateados e arquivo dos mesmos; - Orientação de estágios curriculares.
Dr. ^a Filomena Diamantino (Farmacêutica)	- Aconselhamento ao nível da dermocosmética.
Dr. Pedro Diamantino (Farmacêutico)	- Gestão da equipa e do seu desempenho; - Gestão administrativa de recursos humanos; - Gestão dos recursos financeiros.
Dr. ^a Natália Oliveira (Farmacêutica Adjunta)	- Gestão do laboratório; - Serviço de acompanhamento farmacoterapêutico; - Serviço PIM; - Controlo das condições de temperatura e humidade; - Auxílio nas funções do diretor técnico.
Dr. ^a Melissa Martins (Farmacêutica)	- Garantir o bom funcionamento dos serviços farmacêuticos, dinamizando a sua divulgação; - Receção de campanhas mensais; - Gestão de <i>stocks</i> e exposição de produtos de saúde, cosméticos, bucodentários, puericultura, entre outros.
Dr. ^a Cristina Spínola (Farmacêutica)	- Organização do receituário; - Fechar lotes, emitir de verbetes e faturas mensais às entidades responsáveis; - Garantir o adequado funcionamento do sistema geral da qualidade e manutenção do desempenho do mesmo.
D. Maria José Moreira (Técnica de farmácia)	- Embrulhar os medicamentos já pagos em dívida aos utentes e arrumação dos mesmos por ordem alfabética; - Cartão Farmácias Portuguesas (enviar os formulários preenchidos, requisitar formulários e catálogos).
Sr. Carlos Salvado (Técnico de Farmácia)	- Gestão dos prazos de validade; - Revisão periódica de créditos de utentes da farmácia.
D. Margarida Mouco (<i>Backoffice</i>)	- Receção de encomendas; - Gestão de devoluções/ notas de crédito; - Arrumação dos medicamentos e produtos nos locais adequados; - Fecho do Valormed, preenchimento e arquivo do duplicado; - Pedido periódico de caixas de Valormed conforme necessidade.
D. Alice Neves (Auxiliar de limpeza)	- Limpeza diária das instalações.

Para além das funções descritas na tabela 1, o diretor técnico está ainda encarregue das responsabilidades descritas no artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto [3], alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;

- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o azeio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

2.4 Equipamentos gerais e específicos da farmácia

O diretor técnico é responsável por garantir que a farmácia possui todo o equipamento necessário à sua atividade e que está em correto funcionamento. O equipamento geral disponível na farmácia engloba equipamentos informáticos, telefones, impressora/fax, ar condicionado, entre outros. Relativamente a equipamento específico, a farmácia possui o sistema informático Sifarma 2000, balança com medidor de altura e índice de massa corporal (IMC), medidores de pressão arterial, material de laboratório e uma CR3000 e I-CROMA para medição dos parâmetros bioquímicos. Possui também 4 termohigrómetros para a monitorização da temperatura e humidade no armazém, no laboratório, no robot e no frigorífico. São feitas avaliações periódicas aos diferentes equipamentos para que estes estejam devidamente calibrados, a fim de assegurarem resultados de confiança.

2.5 Sistema informático

O sistema informático utilizado na Farmácia Diamantino é o Sifarma 2000 e é essencial na realização de diversas atividades de uma farmácia de oficina. É fundamental em processos como gestão e receção de encomendas, faturação, processamento de devoluções, inventário e receituário. Para além destas funções, o Sifarma 2000 fornece ao farmacêutico informação sobre o medicamento, nomeadamente, composição qualitativa e quantitativa, indicações farmacêuticas, reações adversas, contra-indicações, posologias e possíveis interações. Além desta informação, a ficha de cada produto contém informações relativas a movimentos de

stock, compras, vendas e preços. Esta funcionalidade torna mais fácil a gestão de *stocks*, permite verificar se algum produto está em falta ou se é muito ou pouco vendido e é útil também para a realização do pedido das encomendas diárias aos fornecedores.

O Sifarma 2000 possibilita ainda o acompanhamento farmacoterapêutico do utente, através da criação de fichas onde se registam os dados pessoais, planos de participação, resultados de determinações de parâmetros bioquímicos, histórico da medicação dispensada e respetivas posologias e avisos relevantes sobre o utente.

2.6 Legislação farmacêutica

A Ordem dos Farmacêuticos (OF), a Autoridade Nacional de Farmácias (ANF) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) são as entidades responsáveis pela regulamentação da atividade farmacêutica.

As leis que regem a profissão farmacêutica e todas as responsabilidades da prática da mesma estão descritas no Código Deontológico, elaborado e implementado pela OF [5].

No manual de Boas Práticas de Farmácia constam as medidas a aplicar numa farmácia de oficina e tem como objetivo a uniformização do desempenho profissional do farmacêutico, de forma a melhorar o serviço prestado ao doente [2].

2.7 Grupo Holon

A Farmácia Diamantino faz parte do grupo Holon que é uma rede nacional de farmácias independentes e autónomas mas que partilham uma mesma marca, imagem e forma de estar e ser farmácia e cujo principal objetivo é otimizar o nível de serviço prestado pela farmácia ao utente.

O modelo de gestão operacional baseia-se na cooperação estratégica entre as farmácias do grupo, com o objetivo de melhorar a compra e potenciar as vendas, partilhar recursos e criar sinergismos em diversas áreas de atuação, de forma a reduzir os custos. A forte colaboração entre as farmácias Holon permite uma diferenciação positiva, desenvolvendo deste modo, um novo conceito de farmácia. O grupo estabelece parcerias com diversas entidades ligadas à farmácia e à saúde, implementando serviços farmacêuticos como o serviço de nutrição, o serviço de podologia, entre outros.

Na área do aprovisionamento e gestão, a Farmácia Diamantino, ao associar-se ao grupo, passou a obter certas bonificações sem o empate de capital que a compra direta aos laboratórios exige.

A principal vantagem da associação ao grupo Holon é uma maior capacidade de resposta face às necessidades do utente e da comunidade.

2.8 Sistema de gestão da qualidade

O grupo Holon definiu, implementou e mantém um sistema de gestão da qualidade nas suas farmácias que tem como campo de aplicação, todas as atividades que desenvolve como o atendimento, gestão e intervenção comunitária.

A política da qualidade estabelecida está definida segundo os seguintes parâmetros:

- Cumprimento de todos os requisitos legais aplicáveis;
- Melhoria contínua da eficácia do sistema de gestão;
- Máximo rigor nas atividades desenvolvidas através de procedimentos normalizados e cumprimento da ética profissional;
- Envolvimento de todos os colaboradores com qualificações adequadas e atualizadas;
- Adequação das infraestruturas técnicas e organizativas de acordo com as necessidades dos utentes e colaboradores;
- Adequação dos serviços às necessidades do utente, através nomeadamente de parcerias com fornecedores, de modo a assegurar um elevado grau de satisfação do utente;
- Estabelecimento de protocolos nas diferentes áreas de atuação do farmacêutico, como dispensa de medicamentos e produtos de saúde, adesão à terapêutica, informação e uso racional dos medicamentos, entre outros.

A Farmácia Diamantino encontra-se certificada pela ISO 9001:2008. A certificação apresenta diversas vantagens com impacto interno e externo, como descrito na tabela 2:

Tabela 2 - Vantagens da certificação com impacto interno e externo.

Vantagens com impacto interno:	Vantagens com impacto externo:
<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria na comunicação e espírito de equipa; - Desenvolvimento das competências; - Maior motivação; - Melhor gestão dos processos internos; - Controlo dos objetivos e metas estabelecidas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da produtividade e redução dos custos; - Maior credibilidade perante outras instituições; - Maior competitividade; - Maior controlo dos procedimentos; - Maior divisão de tarefas burocráticas e melhor gestão dos processos; - Prevenir falhas e interrupções indevidas nos processos; - Uniformização dos modos de proceder; - Maior satisfação e fidelização do cliente; - Melhoria da imagem da empresa.

Os requisitos da documentação englobam impressos, formulários e os manuais de gestão, funções, instruções e qualidade. Toda a documentação está também armazenada informaticamente na *Googledrive*, facilmente acessível a todos os colaboradores da farmácia.

A Farmácia Diamantino propôs-se ao processo de certificação em dezembro de 2014, sendo submetida a uma auditoria interna do grupo Holon e a uma auditoria externa, obtendo a aprovação da certificação em fevereiro de 2015. Como o meu estágio teve início em janeiro, tive a oportunidade de participar e auxiliar no processo.

3. Informação e Documentação Científica

De modo a prestar um bom serviço de aconselhamento e informação ao utente, o farmacêutico deve manter os seus conhecimentos técnico-científicos constantemente atualizados.

Para que o farmacêutico tenha à sua disposição fontes de informação sobre medicamentos, como indicações terapêuticas, interações farmacológicas, contraindicações e posologia, a Farmácia Diamantino possui uma biblioteca que é continuamente atualizada. Esta dispõe obrigatoriamente de um Prontuário Terapêutico e do Resumo das Características do Medicamento [2]. Além destes, tem ainda disponíveis: o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos e os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos; Farmacopeia Portuguesa VIII (FP VIII); Índice Nacional Terapêutico; Formulário Galénico Português (FGP); Manual de Boas

Práticas; Prontuário Terapêutico Veterinário; um Manual de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica; Dicionário Médico, entre outros.

Existem também algumas estruturas de apoio, os centros de informação, que podem ser consultados e que têm como principal objetivo responder a esclarecimentos de dúvidas relacionados com medicamentos ou outros produtos de saúde: Centro de Documentação e Informação sobre Medicamentos (CEDIME) da ANF, o Centro de Informação de Medicamentos (CIM) da OF, o Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde do INFARMED, entre outros.

A farmácia recebe ainda periodicamente publicações como a revista da Ordem dos Farmacêuticos, a revista Farmácia Distribuição e a revista Holon.

4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

4.1 Definição de conceitos

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto define vários conceitos relacionados com medicamentos, sendo fundamental que um profissional de saúde os saiba distinguir. Um medicamento é definido como *“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].

Segundo o mesmo decreto-lei, um medicamento genérico é um *“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”*, sendo que um medicamento de referência é todo o *“medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos”* [6].

Um preparado oficial é *“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”. Uma fórmula magistral é definida como “*qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado*” [6].

4.2 Sistemas de classificação

Para sistematizar e facilitar a procura de medicamentos, foram criados sistemas de classificação. Os mais usados em farmácia comunitária são a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) usada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Classificação Farmacoterapêutica [7, 8].

A Classificação ATC permite que, a nível mundial, o mesmo fármaco seja identificado através de um código. Nesta classificação, as substâncias ativas estão organizadas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema onde atuam e de acordo com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Existem cinco níveis de classificação:

- Nível 1 - classificação por sistemas/órgãos; Nível anatómico
- Nível 2 - subgrupo terapêutico/farmacológico
- Níveis 3 e 4 - subgrupos conforme as propriedades químicas/ farmacológicas/ terapêuticas
- Nível 5 - nome da substância ativa.

Os grupos e subgrupos são representados por um código através do uso de letras e números, como demonstrado no exemplo de classificação da metformina:

A - Trato digestivo e metabolismo (nível 1 - principal grupo anatómico);

A10 - Fármacos usados na diabetes (nível 2 - subgrupo terapêutico);

A10B - Fármacos usados na diminuição da glucose, exceto insulinas (nível 3 - subgrupo farmacológico);

A10BA - Biguanidas (nível 4 - subgrupo químico);

A10BA02 - Metformina (nível 5 - substância química).

No sistema ATC, todas as preparações de metformina têm o código A10BA02 [7].

O sistema de classificação farmacoterapêutica consta no Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de Outubro, onde também se encontra a correspondência entre a classificação farmacoterapêutica e a classificação ATC. Este sistema permite ao farmacêutico uma fácil e

rápida identificação dos produtos ou grupos farmacoterapêuticos, no dia-a-dia da farmácia comunitária [8].

Um exemplo desta classificação:

“Grupo 5 - Aparelho respiratório

5.1 - Antiasmáticos e broncodilatadores:

5.1.1 - Agonistas adrenérgicos beta;

5.1.2 - Antagonistas colinérgicos;

5.1.3 - Anti-inflamatórios:

5.1.3.1 - Glucocorticóides;

5.1.3.2 - Antagonistas dos leucotrienos;

5.1.4 - Xantinas;

5.1.5 - Antiasmáticos de acção profiláctica.

5.2 - Antitússicos e expectorantes:

5.2.1 - Antitússicos;

5.2.2 - Expectorantes;

5.2.3 - Associações e medicamentos descongestionantes.

5.3 - Tensioactivos (surfactantes) pulmonares [8].”

5. Aprovisionamento e Armazenamento

O meu estágio teve início com a realização de atividades relacionadas com o aprovisionamento e armazenamento, de modo a permitir-me começar a associar os princípios ativos com os nomes comerciais e familiarizar-me com a localização dos medicamentos e outros produtos de saúde, de forma a preparar-me para a fase de atendimento.

5.1 Critérios de seleção de um fornecedor

Na escolha de um fornecedor, os principais critérios a ter em conta são os prazos de entrega, as condições de compra, as condições de prestação de serviço. De forma a maximizar o desempenho e bom funcionamento da farmácia, é necessário trabalhar com mais que um fornecedor para evitar situações de rutura de *stock*. Os fornecedores principais e prioritários da farmácia Diamantino são a Udifar e a Alliance Healthcare que são parceiras do grupo Holon e, no caso de estes terem produtos esgotados, a farmácia recorre à Plural.

5.2 Gestão de encomendas

5.2.1 Realização de encomendas

No sistema informático Sifarma 2000, cada medicamento ou produto de saúde existente na farmácia possui uma ficha que contém, entre outras, especificações sobre o *stock* máximo e mínimo, *stock* existente, preço de custo, preço de venda e distribuidor.

Para atribuição de *stock* máximo e mínimo, é necessário ter em conta critérios como a procura dos produtos, sazonalidade, área de armazenamento disponível, frequência de entregas, entre outros. Por exemplo, no inverno os antigripais têm uma grande procura, sendo por isso necessário aumentar os níveis de *stock* nesta época.

As listas de aquisição dos produtos são geradas automaticamente através do Sifarma 2000 quando o *stock* mínimo é atingido de modo a ser repostos o *stock* máximo. No caso do *stock* máximo e mínimo de um dado produto ser 0, este não entrará para a lista de faltas, não sendo pedido na encomenda.

Na Farmácia Diamantino, o diretor técnico é o responsável pela realização das encomendas e antes da hora de envio ao fornecedor, analisa a proposta de aquisição, podendo fazer as alterações que achar necessárias.

Para além das encomendas diárias que são realizadas três vezes ao dia, podem ser feitas encomendas por telefone diretamente ao fornecedor, em caso de falta do produto solicitado pelo utente, tentando fazê-lo chegar o mais rápido possível. Após a encomenda, regista-se na ficha do produto a quantidade pedida e o fornecedor, o nome e contato do utente a quem se destina, data e hora da encomenda e a identificação do operador que a efetuou. Este registo é fundamental para que qualquer colaborador tenha acesso à informação atualizada de todos os pedidos.

5.2.2 Receção e verificação de encomendas

Na receção de uma encomenda, é primeiramente necessário retirar e armazenar no frigorífico os produtos que vêm acondicionados em recipientes com placas refrigeradas, de forma a não comprometer a sua estabilidade e faz-se o registo da quantidade e validade dos mesmos na fatura. De seguida são reunidas as faturas ou guias de remessa que acompanham as encomendas e que são sempre enviadas em duplicado. Nestes documentos constam informações como: identificação do fornecedor, identificação da farmácia, designação dos produtos (código do produto, nome comercial, dosagem, tamanho da embalagem e forma farmacêutica), quantidade pedida, quantidade enviada, preço de venda ao público (PVP), preço de custo, imposto de valor acrescentado (IVA), entre outras.

As matérias-primas para produção de medicamentos manipulados devem fazer-se acompanhar pelo respetivo boletim de análise e ficha de segurança que deve estar certificado de acordo com as normas da FP VIII.

A receção das encomendas é realizada no Sifarma 2000 e no caso de ser diária, efetua-se no separador “Receção de encomendas” onde se encontra guardada a proposta de encomenda que foi enviada ao fornecedor. Primeiramente introduz-se o número da guia ou fatura e o valor total da encomenda referido no documento e depois procede-se à leitura ótica de todos os produtos. Aquando da leitura ótica deve verificar-se o estado de conservação das embalagens e os prazos de validade. Os prazos de validade só são alterados no Sifarma 2000, no caso de o *stock* ser igual a 0 ou no caso de o prazo do produto rececionado ser inferior ao existente no *stock*. Deve ser conferida a quantidade recebida e a quantidade pedida, o preço de custo, o PVP e o valor total da fatura que tem de ser coincidente com o debitado pelo fornecedor. Se houver produtos em falta, estes podem ser transferidos para uma nova proposta de encomenda a outro fornecedor, de maneira a evitar ruturas de *stock*. No final as faturas são assinadas, datadas e arquivadas cronologicamente numa gaveta destinada ao respetivo fornecedor.

A receção das encomendas feitas por telefone efetua-se de maneira diferente, uma vez que estas não constam no Sifarma 2000. No separador “Gestão de Encomendas” procede-se à sua criação manual, sendo depois rececionadas da mesma forma que as encomendas diárias.

5.3 Marcação de preços

De acordo com o artigo 103.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o preço dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) está fixado por decreto-lei, por esta razão, são rececionados na farmácia com o PVP já definido [6].

O PVP de um medicamento é composto por:

- Preço de venda ao armazenista (PVA)
- Margem de comercialização do distribuidor grossista
- Margem de comercialização do retalhista
- Taxa sobre a comercialização de medicamentos
- O imposto sobre o valor acrescentado [9].

O Decreto-Lei n.º 112/2011, de 28 de novembro, define as margens máximas de comercialização para as farmácias e para os armazenistas divididas em vários escalões e a cada escalão é atribuída uma margem calculada sobre o PVA [9].

Os produtos cujo PVP não está predefinido, ou seja, os produtos de venda livre, têm o preço frequentemente atualizado pois o PVF (Preço de Venda à Farmácia) varia conforme o fornecedor e são marcados no momento da receção de encomendas. O preço depende do IVA (6 ou 23%) aplicado ao produto e da margem legal de lucro da farmácia:

$PVP = (\text{preço de custo} + \text{margem de comercialização}) + \text{IVA}$

5.4 Critérios de armazenamento

Para que haja uma correta manutenção da qualidade dos produtos de saúde disponíveis na farmácia, é fundamental que estes se encontrem em boas condições de armazenamento e de uma forma orientada, organizada e lógica para que sejam facilmente encontrados.

Depois da receção dos produtos, ou seja, depois de estarem no *stock* informático da farmácia, procede-se ao armazenamento nos locais apropriados.

O armazenamento dos produtos tem em conta diversos critérios como:

1. Condições de conservação:

- Produtos termolábeis (vacinas, insulinas e alguns colírios) devem ser armazenados no frigorífico a temperaturas compreendidas entre 2 -8 °C, livres de condensação e humidade, de modo a garantir a sua estabilidade físico-química. Os restantes produtos disponíveis na farmácia devem permanecer a temperaturas abaixo dos 25 °C e a humidade inferior a 60%.

2. Natureza dos produtos:

- MSRM e psicotrópicos devem estar armazenados no robot, fora do alcance dos utentes;
- MNSRM podem estar à vista do utente mas fora do seu alcance;
- Matérias-primas para preparação de manipulados devem estar armazenados no laboratório;
- Cosméticos e produtos de higiene corporal devem estar em lineares próprios e ao alcance do utente.

3. Prazo de validade:

Independentemente do local onde estão armazenados, os produtos encontram-se ordenados da validade mais curta para a mais alargada, segundo o conceito *First Expired, First Out* (FEFO), isto é, o primeiro produto a expirar deve ser o primeiro a sair. Para os produtos que

não apresentem um prazo de validade associado como é o caso dos dispositivos médicos, a ordem de entrada na farmácia é o critério a ter em conta - conceito *First In, First Out* (FIFO).

4. Espaço disponível

É importante aproveitar ao máximo o espaço disponível e os produtos devem estar organizados de forma a permitir um fácil e rápido acesso ao produto.

Na Farmácia Diamantino, a maioria dos medicamentos encontra-se no robot sob condições de temperatura e humidade controladas através de um termohigrómetro. Os medicamentos que necessitam de refrigeração estão no frigorífico e aqueles que por falta de logística não podem estar no robot, como é o caso de produtos demasiado grandes, encontram-se num armário existente no armazém.

Os lineares existentes na zona de atendimento destinam-se a MNSRM, dispositivos médicos, produtos de dermocosmética, entre outros. Os produtos de dermocosmética encontram-se organizados de acordo com a marca e dentro desta estão divididos pela gama a que pertencem, sendo desta maneira mais fácil identificar um dado produto.

5.5 Controlo dos prazos de validade

O controlo os prazos de validade é de extrema importância para garantir a qualidade dos produtos de saúde existentes na farmácia. Para que este controlo seja feito adequadamente, na Farmácia Diamantino, todos os meses é feita uma antevisão, através da impressão de uma listagem a partir do Sifarma 2000, de produtos a expirar entre 4 a 6 meses antes do final do prazo de validade, de maneira a que possam ser escoados. É necessário conferir se os prazos da listagem coincidem com os prazos dos produtos e caso não coincidam, deve atualizar-se os prazos reais no sistema informático.

No caso dos produtos cujo prazo de validade termina dentro de 3 meses, deve efetuar-se a sua devolução ao fornecedor que emite uma nota de crédito ou procede à troca dos produtos.

5.6 Devoluções

Existem diversas situações que exigem a devolução de um produto:

- Validade inferior ao mínimo permitido;
- Produtos danificados no transporte;

- Produtos recebidos que não foram encomendados;
- Produtos com preços de fatura errados;
- Retirada de um produto do mercado mediante circular do INFARMED.

No caso de ocorrer alguma destas situações, a farmácia procede à criação de uma nota de devolução através da opção “Gestão de Devoluções” do Sifarma 2000. Introduce-se o código do produto, a quantidade a devolver, o motivo da devolução, a identificação do fornecedor, o número da fatura onde veio o produto e a data em que se realiza a devolução e imprimem-se 3 cópias da guia de devolução (duas acompanham a devolução do produto e a terceira fica na farmácia até à chegada da nota de crédito). Todas as notas de devolução são carimbadas e assinadas. Caso a devolução não seja aceite, o valor do produto entra para as “quebras” da contabilidade anual da farmácia. Se for aceite, pode ser regularizada com crédito (através de uma nota de crédito) ou com outro produto igual (através de uma guia de remessa).

As devoluções de psicotrópicos e estupefacientes são enviadas e rececionadas separadamente dos outros produtos.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

6.1 Princípios éticos e comunicação com o utente

Segundo o artigo 1.º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “O exercício da atividade do farmacêutico tem como objetivo essencial a pessoa do doente”, o que significa que todas as atividades farmacêuticas devem estar centradas no doente e na sua saúde e bem-estar [5].

O farmacêutico é muitas vezes o primeiro recurso a nível de aconselhamento profissional na área da saúde, uma vez que se encontra facilmente acessível à comunidade e possui conhecimento científico e formação profissional que transmitem confiança ao utente.

Na farmácia comunitária, a forma como se comunica com o utente e a forma como lhe são prestados os serviços são essenciais. A postura e linguagem devem ser adaptadas a cada utente, tendo em conta a idade ou nível sociocultural, de maneira a garantir total compreensão. Sempre que necessário, em complemento da informação verbal, deve-se recorrer a outras ferramentas como informação escrita ou o uso de pictogramas (para que os utentes que não saibam ler, consigam compreender a posologia dos medicamentos que tomam). O farmacêutico deve mostrar interesse e disponibilidade e criar uma relação de empatia, de modo a estabelecer uma relação de confiança com o utente. Deve fornecer todas

as informações necessárias relacionadas com a toma do medicamento como indicação terapêutica, posologia, via e modo de administração, precauções e principais contraindicações e efeitos secundários. O discurso deve ser completo mas sintético e deve saber ouvir todas as dúvidas e preocupações do utente para poder esclarecê-las [2].

O farmacêutico é obrigado a guardar sigilo e a manter confidencial o diálogo que estabelece com o utente no exercício da profissão, devendo reencaminhá-lo para outra zona de atendimento sempre que necessário, como por exemplo em situações que exijam maior privacidade.

A Farmácia Diamantino possui diferentes zonas de atendimento que são utilizadas consoante o tipo de utente e a situação:

1. **Atendimento na zona de público** - Para situações rápidas que impliquem manusear produtos que se encontram expostos na zona de atendimento (preferencial para dermocosmética e puericultura). O balcão surge como local de faturação.
2. **Atendimento ao balcão** - Para a maioria das situações de rápida resolução, como dispensa de MNSRM, MSRM, suplementos alimentares, entre outros.
3. **Atendimento sentado** - Para utentes com dificuldades motoras, idosos e grávidas, utentes cujo pedido exija maior privacidade, que requerem uma atenção mais especializada ou com regimes terapêuticos mais complexos.

No caso da privacidade não ser suficiente no atendimento sentado, o utente é reencaminhado para um gabinete.

Dada a sua proximidade com o utente, o farmacêutico tem um papel fundamental na adesão à terapêutica, sendo responsável por promover o uso racional, correto, seguro e eficaz dos medicamentos. A excelência do atendimento depende da sua atitude, competências comportamentais (pessoais e interpessoais) e das suas competências técnicas (conhecimento).

6.2 Farmacovigilância

A Farmacovigilância é uma atividade de saúde pública que tem como principais objetivos identificar, quantificar, avaliar e prevenir os riscos associados ao uso dos medicamentos [2].

A notificação espontânea de reações adversas decorrentes da utilização de um medicamento constitui um dever dos farmacêuticos, médicos, enfermeiros ou outros profissionais de saúde e é fundamental para o bem-estar da população.

Ao identificar uma reação adversa a medicamentos (RAM), o farmacêutico deve preencher um formulário e enviar para o INFARMED o mais breve possível. No formulário devem constar informações como: sinais e sintomas, duração, gravidade e evolução da RAM, relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos, medicamento suspeito, data em que se iniciou e suspendeu a toma, indicação, via de administração, lote e ainda todos os medicamentos que o doente esteja a tomar [6].

6.3 Valormed

Para diminuição do impacto ambiental e preservação da saúde pública, os medicamentos fora do prazo de validade ou que já não são usados pelos utentes, devem ser tratados de forma especial.

Por esta razão, a Farmácia Diamantino coloca à disposição do utente um sistema de recolha de medicamentos e embalagens fora de uso, o Valormed. Na área de atendimento, numa zona bem visível e de fácil acesso aos utentes encontra-se um contentor destinado à recolha. Quando este atinge a capacidade máxima é selado e substituído por um novo vazio e é preenchida uma ficha em triplicado onde consta a identificação da farmácia, peso do contentor, rubrica do operador e da pessoa responsável pelo transporte e data de recolha. Uma das fichas fica armazenada na farmácia e as outras duas seguem com o contentor que é levado pelos distribuidores responsáveis para o local de processamento.

O farmacêutico, como profissional de saúde tem o dever de sensibilizar a comunidade a aderir a este sistema, contribuindo para a conservação do meio ambiente [10].

7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é a atividade mais evidente do farmacêutico numa farmácia comunitária. Trata-se de um ato de grande responsabilidade uma vez que o farmacêutico é o último profissional de saúde a contactar com o utente antes do início da terapêutica medicamentosa, sendo por isso fundamental a cedência de toda a informação indispensável para o correto uso do medicamento.

Segundo o artigo 113.º do Estatuto do Medicamento, os medicamentos podem ser classificados em MSRM ou MNSRM. Os MSRM podem ainda ser subdivididos em medicamentos de receita renovável, especial ou restrita [6].

7.1 Medicamentos sujeitos a receita médica

Um medicamento é sujeito a receita médica se cumpre uma das seguintes condições:

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

7.1.1 A receita médica

As prescrições de medicamentos, via manual ou eletrónica, são feitas segundo os modelos aprovados pelo Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro [11]. No anexo II encontra-se o modelo de receita médica eletrónica e no anexo III o modelo de receita médica manual constantes no despacho referido.

Sempre que possível, a receita médica deve ser preenchida eletronicamente de modo a diminuir possíveis erros na dispensa. Contudo, existem situações que permitem a prescrição de receitas manuais:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação do prescriptor;
- Prescrição no domicílio,
- Máximo de 40 receitas/mês [11].

A receita eletrónica renovável é impressa em 3 vias com um prazo de 6 meses e é destinada a doenças crónicas ou prolongadas, evitando que o doente tenha de ir ao médico todos os meses. Também existe a hipótese de receita eletrónica não renovável, apenas para 30 dias. A receita manual não possui carácter renovável.

7.1.2 Validação da prescrição médica

Andes da cedência de MSRM, a receita deve ser validada através da verificação de um conjunto de parâmetros, de acordo com aspetos legais e clínicos. Assim, uma receita só pode ser validada se estiverem preenchidos os seguintes parâmetros:

- Número da receita;
- Identificação do médico prescriptor e respetiva vinheta;
- Local de prescrição;
- Dados do utente (nome, número de beneficiário e regime de comparticipação);
- Identificação do medicamento;
- Posologia e duração do tratamento;
- Número de embalagens a dispensar (máximo de 4 embalagens por receita e 2 embalagens por medicamento, exceto se este se apresentar em dose unitária);
- Data de prescrição;
- Assinatura do médico prescrito;
- Validade (30 dias se for não renovável e 6 meses se for renovável);
- Regime especial de comparticipação, se aplicável;
- Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação, se aplicável.

A identificação do medicamento pode ser feita pela denominação comum internacional (DCI) ou pela marca. No caso de ser feita pela DCI, deve indicar o nome da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, tamanho da embalagem e o código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM). Se a prescrição for feita pela marca deve estar indicado o nome comercial do medicamento e o número do registo através de um código de barras [12].

A receita manual não pode conter rasuras, diferentes caligrafias ou canetas diferentes [12]. Se eventualmente existirem rasuras, o médico tem de rubricar para se poder validar a receita.

Se o farmacêutico tiver dúvidas quanto às prescrições, por exemplo se não entender a caligrafia do médico nas receitas manuais, deve tentar esclarecê-las com os colegas e questionar o utente sobre o problema de saúde. Se as dúvidas persistirem, deve contactar o médico prescriptor, para assegurar uma correta dispensa do medicamento.

7.1.3 Dispensa de medicamentos prescritos

Depois da validação da receita, o farmacêutico procede à dispensa dos medicamentos. O processamento informático da receita inicia-se com a leitura ótica de todos os medicamentos, introdução do plano de comparticipação e segue-se a leitura ótica do número da receita, local de prescrição e médico prescritor.

Durante a dispensa, farmacêutico deve fornecer toda a informação verbal e escrita para o correto uso do medicamento. Na Farmácia Diamantino, imprimem-se e colocam-se etiquetas autocolantes em todas as caixas, onde consta o nome da farmácia, contacto telefónico da farmácia, data de dispensa, nome do medicamento, posologia indicada e alguma informação adicional. Se o utente tiver na farmácia ficha de acompanhamento, a etiqueta segue também com o seu nome.

No final da dispensa, imprime-se no verso da receita o documento de faturação onde constam as denominações dos medicamentos comparticipados e respetivos códigos de barras, quantidade dispensada, PVP, valor comparticipado e o valor que o utente paga por cada medicamento. O utente assina a receita no local apropriado e a medicação é-lhe entregue acompanhada da fatura ou documento comprovativo (no caso de vendas suspensas e a crédito). O farmacêutico data, carimba e assina a receita e coloca-a de imediato no local apropriado para posterior conferência do receituário.

7.1.4 Dispensa de medicamentos genéricos

As farmácias são obrigadas a ter em *stock* no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco mais baratos [12].

Para receitas prescritas por DCI, o farmacêutico deverá perguntar ao utente se pretende o medicamento de marca ou o genérico, explicando as diferenças entre os dois. Se o utente preferir o medicamento genérico, pode ainda optar pelo laboratório ou escolher simplesmente o medicamento mais barato.

7.1.5 Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos

Os estupefacientes e psicotrópicos são medicamentos que exercem a sua ação ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), podendo atuar como depressores ou estimulantes e conduzem facilmente a dependência física/psíquica, tolerância e sintomas de privação. De forma a

evitar o seu uso ilícito e abusivo, estes medicamentos devem obedecer a regras que estão legisladas no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e no Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro [13, 14].

Estes tipos de medicamentos apenas podem ser dispensados perante receita especial, prescritos separadamente de medicamentos não considerados psicotrópicos ou estupefacientes.

O farmacêutico deve ter especial atenção no aprovisionamento e armazenamento, assim como na dispensa e registo. Estes medicamentos são identificados pelo sistema informático e requerem o registo eletrónico de informações do médico prescriptor (nome), do adquirente (nome, morada, idade e n.º de identificação pessoal) e do doente (nome e morada). Os dados do adquirente (n.º identificação pessoal e idade) são impressos no verso da receita e é atribuído informaticamente um número sequencial de registo.

No final da venda são impressos o recibo da venda e dois recibos comprovativos da venda do psicotrópico, sendo que um fica armazenado no arquivo da farmácia e o outro é enviado para a entidade competente. A receita tem de ser assinada pelo farmacêutico e pelo Diretor Técnico e é tirada fotocópia que, fica arquivada na farmácia durante 3 anos após a dispensa, juntamente com o recibo comprovativo da venda.

O registo de movimentos destas substâncias deve ser enviado trimestralmente pela farmácia ao INFARMED e no final de todos os anos, é enviado o balanço do sistema informático, assim como a indicação de *stock* no início e final de ano.

7.1.6 Comparticipações

O sistema de comparticipações permite ao utente pagar menos por um determinado medicamento. Existem diversos organismos de comparticipação que podem constar de uma receita médica e é importante que o farmacêutico os saiba identificar e inserir corretamente no sistema informático para que o utente pague o valor da percentagem lhe compete e para que o valor da percentagem de comparticipação seja restituído à farmácia.

Os medicamentos podem ser comparticipados através de um regime geral pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), ou através de um regime especial que é aplicado em situações específicas, determinadas patologias ou grupos de doentes.

No regime geral de comparticipação, o Estado Português paga uma percentagem do PVP, de acordo com os escalões: Escalão A - 90%, Escalão B - 69%, Escalão C - 37%, Escalão D - 15%, de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica [15].

Existem regimes de comparticipação com complementaridade, como é o caso dos Serviços de Assistência Médico-Social (SAMS), ou seja, uma entidade paga uma percentagem do valor do medicamento e outra entidade paga outra percentagem. Os beneficiários destes subsistemas possuem um cartão que devem apresentar obrigatoriamente e deve ser tirada fotocópia da receita onde também é impresso o documento de faturação. A receita original é enviada para o organismo primário e a cópia é enviada para o segundo organismo de comparticipação.

7.2 Vendas suspensas e a crédito

Uma venda suspensa consiste na dispensa de MSRM sem apresentação de receita médica, e justifica-se em situações de urgência, desde que o farmacêutico tenha conhecimento do perfil farmacoterapêutico do utente. No ato de dispensa, o utente paga o valor total do medicamento e no momento de entrega da receita, o farmacêutico devolve o dinheiro correspondente ao valor da comparticipação. Já, uma venda a crédito é uma venda na qual o utente leva a medicação e só paga o valor posteriormente.

Na Farmácia Diamantino apenas se fazem vendas suspensas a utentes habituais, com ficha de acompanhamento e se for medicação de uso crónico. Também as vendas a crédito apenas são feitas a utentes habituais, ficando o valor em dívida registado na ficha de acompanhamento.

8. Automedicação

De acordo com o artigo 115º do Estatuto do Medicamento, um MNSRM é um medicamento que não preenche nenhuma das condições que definem os MSRM [6]. Estes não são comparticipáveis e constam de uma lista em constante atualização no *site* do INFARMED.

A automedicação consiste na utilização de MNSRM de forma responsável em situações sem gravidade e queixas de saúde passageiras, com aconselhamento opcional de um profissional de saúde. No Despacho nº17690/2007, de 23 de julho consta uma lista de situações passíveis de automedicação, apresentada no anexo IV [16].

Como a farmácia é a unidade de saúde mais acessível à população e o atendimento é rápido e realizado por profissionais competentes e com conhecimento científico, é o local de preferência do utente para a procura e resolução de problemas de saúde ligeiros já que evita longas filas de espera ou pagamento de consultas em centros de saúde ou hospitais.

Apesar das vantagens, a automedicação pode promover interações medicamentosas, mascarar ou exacerbar sintomas e atrasar diagnósticos. Para que esta prática seja feita de forma consciente, é fundamental que no momento de dispensa de MNSRM o farmacêutico avalie a situação e forneça o melhor aconselhamento ao utente.

O farmacêutico deve inquirir o utente sobre os sinais e sintomas e sua duração, se já tomou alguma medida terapêutica, se sofre de alguma doença crónica e se toma algum tipo de medicação habitualmente. No caso de o doente tomar algum tipo de medicação, deve descartar-se a possibilidade do problema de saúde ser uma reação adversa a um medicamento ou ser resultado de uma interação medicamentosa.

Após avaliação ponderada de toda a informação, o farmacêutico decide se o doente deve ou não ser reencaminhado para o médico. Caso não considere necessário o reencaminhamento, o farmacêutico seleciona o tratamento mais apropriado, orientando o doente para o uso racional da terapêutica instituída e aconselhando-o sempre sobre medidas não farmacológicas a adotar. É importante referir ao utente que se os sintomas persistirem ou se agravarem, este deve dirigir-se ao médico.

Durante o estágio deparei-me muitas vezes com utentes que solicitavam antidiarreicos. Nestas circunstâncias comecei por colocar todas as questões necessárias para a avaliação da situação (quando teve início a diarreia, se tem mais algum sintoma, se já tomou alguma medida terapêutica, entre outras) e em certos casos reencaminhei o doente para o médico. Algumas das situações que exigiram referência médica foram a presença de sangue nas fezes, dores abdominais intensas ou febre. Indiquei medidas não farmacológicas como repouso e uma dieta equilibrada, evitar fibras e laticínios. Recomendei um substituto da flora intestinal e/ou loperamida para parar a diarreia e em casos que se justificasse recomendei algo para correção da perda de água e sais.

9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Para além de medicamentos, a farmácia possui uma grande variedade de produtos de saúde que também devem ser utilizados de forma racional e, por esta razão o farmacêutico

necessita de estar devidamente informado para que possa desempenhar um papel ativo no aconselhamento destes produtos.

9.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com o artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, um produto cosmético é *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir odores corporais”* [17].

Na Farmácia Diamantino existe uma vasta gama de produtos cosméticos de diferentes marcas, sendo de extrema importância que o farmacêutico tenha uma atitude crítica no seu aconselhamento, adequando as diferentes possibilidades de escolha consoante a situação. Estes produtos estão na zona de atendimento ao alcance do utente, dispostos em lineares consoante a marca, época do ano e ações publicitárias. A venda deste tipo de produtos deve ser acompanhada de informação para que o utente os utilize de forma correta e racional.

Os produtos desta classe são regulados e supervisionados pelo INFARMED.

9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Segundo o artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, consideram-se *“géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial os produtos alimentares que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e são comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”* [18].

A alimentação especial é destinada a:

- Indivíduos cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;
- Indivíduos que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse motivo, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controladas de determinadas substâncias contidas nos alimentos;

- Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.

Estes géneros alimentícios incluem uma grande variedade de produtos como leites e papas para lactentes e crianças, produtos indicados como nutrição completa ou suplementar para diabéticos, pessoas com dificuldade em deglutir, entre outros.

9.3 Produtos dietéticos infantis

Na Farmácia Diamantino existem diversos produtos destinados à alimentação adaptados à idade e desenvolvimento do bebé. O leite deve ser escolhido de acordo com a idade do bebé: dos 0 aos 6 meses, dos 6 meses a 1 ano e de 1 a 3 anos. Há também leites destinados a corrigir disfunções existentes, como é o caso de leites hipoalergénicos, anti-obstipantes, antirregurgitantes, leites sem lactose, entre outros. Para além dos leites existem farinhas lácteas e não lácteas, com ou sem glúten, boiões de frutas, entre outros.

9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Os produtos fitoterápicos são baseados na ação natural das plantas e têm diversas indicações: fadiga física e mental, emagrecimento, distúrbios gastrointestinais, constipações, entre outros.

Suplementos alimentares são definidos segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho como *“géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”* [19].

O farmacêutico deve aconselhar o produto que mais se adequa às necessidades de cada utente e para isso é importante que tenha presente a composição de cada produto e as suas principais indicações terapêuticas. Também deve ter em consideração a medicação que o doente toma habitualmente para prevenir possíveis interações.

9.5 Homeopatia

A homeopatia é uma forma de terapia alternativa que tem por base três princípios fundamentais:

1. *Princípio da similitude*: um medicamento provoca num indivíduo saudável sintomas idênticos àqueles que curaria num indivíduo doente (“semelhante cura semelhante”);
2. *Princípio da infinitesimalidade*: o medicamento é utilizado em doses infinitesimais (extremamente diluído);
3. *Princípio da globalidade*: a homeopatia estuda o ser no seu conjunto, baseando-se na ideia de que o organismo humano é formado por compartimentos, mas que estes são interdependentes.

Durante o meu estágio pude constatar que os medicamentos homeopáticos são muito pouco procurados.

9.6 Medicamentos e produtos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, um medicamento de uso veterinário (MUV) é *“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 capaz de restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”* [20].

Os MUV podem ser classificados quanto à dispensa em:

- Medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários.

Segundo o Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro, um produto de uso veterinário (PUV) é uma substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas destinada a:

- Promoção do bem-estar e estado higieno-sanitário;
- Ao diagnóstico médico -veterinário;
- Ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações [21].

A Farmácia Diamantino dispõe de uma grande variedade de medicamentos e produtos de uso veterinário e durante o meu estágio constatei que os mais procurados são os desparasitantes quer os de uso externo (coleiras e soluções *spot-on*), quer os de uso interno (anti-helmínticos). A Farmácia Diamantino possui uma parceria com a Globalvet, que proporciona formações regulares à equipa e informação atualizada sobre os animais, patologias e cuidados a ter, contribuindo assim para uma maior correspondência das necessidades dos utentes.

9.7 Dispositivos médicos

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho, um dispositivo médico é qualquer instrumento de saúde destinado a ser utilizado para fins de diagnóstico ou terapêuticos e cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, distinguindo-se assim dos medicamentos [22].

Estes equipamentos podem ser classificados de acordo com o seu risco em:

- Classe I - baixo risco (ex: meias de compressão, pensos oculares, algodão hidrófilo, entre outros);
- Classe IIa - médio risco (ex: lancetas, termómetros, cateteres urinários, entre outros)
- Classe IIb - médio risco (ex: canetas de insulina, preservativos masculinos, entre outros)
- Classe III - alto risco (ex: preservativos com espermicida)

Esta classificação é dependente da duração de contacto do dispositivo com o corpo humano, da invasibilidade no corpo humano, da anatomia afetada pela utilização e dos riscos decorrentes da sua conceção técnica [22].

Na Farmácia Diamantino existem inúmeros dispositivos médicos, sendo os mais dispensados, material de penso, termómetros, seringas, lancetas, preservativos, testes de gravidez, meias de compressão, entre outros.

10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Diamantino

Cada vez mais a farmácia comunitária pretende ser vista como um espaço prestador de cuidados de saúde e não apenas um local de cedência de medicamentos, tendo como objetivo a melhoria e controlo da qualidade de vida e bem-estar da população.

Na Farmácia Diamantino são prestados diversos serviços de saúde: determinação de parâmetros antropométricos, determinação de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, glicémia, perfil lipídico e ácido úrico, hemoglobina glicada, PSA e teste de gravidez) e serviços farmacêuticos (serviço de acompanhamento farmacoterapêutico, serviço PIM, serviço de nutrição, serviço de podologia e serviço do pé diabético).

10.1 Determinação de parâmetros antropométricos

Dada a elevada prevalência da obesidade a nível mundial, é cada vez mais importante monitorizar os parâmetros antropométricos, nomeadamente o IMC. Este índice é calculado pela divisão do peso em kg pela altura em metros ao quadrado. Considera-se que um indivíduo adulto tem peso normal se o seu IMC estiver compreendido entre 18,5 e 24,9. Se o IMC for superior a 30, o indivíduo é já considerado obeso e está sujeito a um elevado risco de co-morbilidades [23].

A Farmácia Diamantino dispõe de uma balança eletrónica que permite a determinação do peso, altura e IMC, sendo que no final do processo de medição é emitido um talão com estes registos. O farmacêutico é responsável por fazer um breve aconselhamento ao utente relativamente aos resultados obtidos.

10.2 Determinação de parâmetros bioquímicos

10.2.1 Pressão arterial

A Pressão Arterial (PA) é definida como a força que o sangue exerce contra as paredes dos vasos. Esta força é gerada pelo coração ao bombear o sangue e pode ser modificada por diversos fatores, podendo ocorrer subidas ou descidas da pressão [24].

O diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) define-se como a elevação persistente da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, em pelo menos duas medições com um intervalo mínimo entre elas de 1 semana. A HTA é classificada em diferentes graus (tabela 3) [25].

Tabela 3 - Valores de referência de pressão arterial.

Classificação	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal/Alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão Grau I	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão Grau II	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão Grau III	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	e	≤90

A categoria da Pressão Arterial (PA) é definida pelo nível mais elevado de PA, Sistólica ou Diastólica. A Hipertensão Sistólica isolada deve ser classificada nos graus 1,2 ou 3, de acordo com os valores da PA sistólica nos intervalos indicados.

A HTA tem uma grande prevalência em Portugal e está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Como profissional de saúde mais próximo da população, o farmacêutico tem um papel fundamental no controlo da HTA, sendo responsável pela monitorização dos valores de pressão arterial e no aconselhamento de adoção de estilos de vida saudáveis.

Para a medição da pressão arterial, o utente deve estar num ambiente acolhedor, sentado e relaxado, de bexiga vazia e não deve ter fumado ou ingerido estimulantes na hora antecedente.

No caso do resultado obtido ser elevado, deve repetir-se a medição passados 5 minutos e se o valor continuar elevado, solicita-se que o utente volte à farmácia no dia seguinte ou reencaminha-se para o médico, dependendo da gravidade da situação.

Na Farmácia Diamantino a medição da pressão arterial é um serviço gratuito realizado na zona de determinação de parâmetros bioquímicos onde estão dispostos dois medidores automáticos de pressão arterial.

10.2.2 Glicémia, perfil lipídico e ácido úrico

Na Farmácia Diamantino há uma constante e elevada procura dos serviços de medição de parâmetros bioquímicos e os mais solicitados são a glicémia e o colesterol total.

As medições da glicémia, perfil lipídico e ácido úrico são realizadas através do equipamento CR3000 que requer o uso de capilares, cuvetes e enzimas específicas para cada parâmetro.

Antes de qualquer medição, o farmacêutico pede ao utente para lavar bem as mãos e deixar secar, enquanto prepara todo o material necessário para a realização do(s) teste(s). Com uma lanceta faz uma picada na zona lateral de um dedo, descarta a primeira gota e recolhe a seguinte com um capilar.

Na medição da glicémia, o procedimento realiza-se da seguinte forma:

- Coloca-se o capilar com a amostra de sangue numa cuvete específica para este parâmetro;
- Agita-se;
- A cuvete é inserida na célula de leitura e constitui o branco;
- A cuvete é retirada e são lhe adicionadas 2 gotas de enzima;
- Agita-se novamente;
- Coloca-se outra vez a cuvete na célula de leitura e aguarda-se pelo resultado.

Um valor normal de glicémia em jejum deverá estar compreendido ente 70 e 99 mg/dL e se for pós-prandial deverá situar-se entre 70 e 140 mg/dL.

O perfil lipídico engloba colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos.

Para determinação do colesterol total:

- Coloca-se o capilar com a amostra de sangue na cuvete;
- Agita-se;
- Insere-se a cuvete na célula de leitura para ser realizado o branco;
- Retira-se a cuvete e adicionam-se 2 gotas de enzima;
- Agita-se novamente e volta-se a colocar na célula de leitura.

Um valor normal de colesterol total deverá ser inferior a 190 mg/dL.

Para determinação de triglicéridos, o procedimento é o seguinte:

- Coloca-se o capilar com a amostra de sangue na cuvete e agita-se;

- Realiza-se o branco na célula de leitura e retira-se a cuvete;
- Adicionam-se 50 µL de enzima com o auxílio de uma pipeta;
- Agita-se e coloca-se a cuvete na célula de leitura.

O resultado deverá ser inferior a 150 mg/dL. A medição dos triglicéridos deve ser realizada com 12 horas de jejum.

Relativamente ao colesterol HDL:

- Coloca-se o capilar com sangue numa micro-cuvete de silicone;
- Fecha-se e agita-se;
- Aguarda-se cerca de 1 minuto e coloca-se numa centrífuga durante 2 minutos;
- Retiram-se 100 µL do sobrenadante e colocam-se numa cuvete;
- Agita-se e coloca-se na célula de leitura para fazer o branco;
- Retira-se a cuvete, adicionam-se 2 gotas de enzima;
- Agita-se e coloca-se na célula de leitura.

Valores normais de colesterol HDL deverão ser superiores a 45 mg/dL.

O equipamento CR3000 calcula automaticamente e imprime os valores de colesterol LDL, uma vez realizados os testes de colesterol total, colesterol HDL e triglicéridos, de acordo com a fórmula de Friedwald (válida apenas para valores de triglicéridos inferiores a 400 mg/dL):

$\text{Colesterol-LDL (mg/dl)} = \text{Colesterol total} - \text{Colesterol-HDL} - (\text{Triglicéridos}/5)$

A determinação do ácido úrico processa-se da seguinte forma:

- Adicionam-se 2 gotas de enzima à cuvete e agita-se;
- Recolhem-se 50 µL de sangue com o auxílio de uma pipeta e colocam-se na cuvete;
- Agita-se e centrifuga-se durante 2 minutos;
- Coloca-se a cuvete na célula de leitura e aguarda-se pelo resultado.

Nas mulheres os valores deverão ser inferiores a 6 mg/dL e inferiores a 7 mg/dL no caso dos homens.

No final de qualquer determinação, os valores obtidos são registados num cartão que a farmácia oferece ao utente e regista-se também na ficha de acompanhamento do Sifarma 2000 para que se consiga seguir a evolução dos parâmetros ao longo do tempo. É fundamental reforçar a importância das medidas não farmacológicas no controlo dos parâmetros, devendo

promover-se hábitos de vida saudáveis como uma alimentação cuidada, prática de exercício físico, diminuição do consumo de bebidas alcoólicas, entre outros.

10.2.3 Hemoglobina glicada e PSA

Na Farmácia Diamantino, a determinação destes parâmetros é realizada no sistema I-CHROMA e requer o uso de um tampão de hemólise, um tampão de deteção e um chip específico para cada um.

Valores de hemoglobina glicada (HbA1c) deverão ser inferiores a 6,5% e no caso da PSA deverão ser inferiores a 4 ng/mL.

Durante o decorrer do meu estágio pude constatar que a determinação destes parâmetros é muito pouco requisitada.

10.2.4 Teste de gravidez

O teste de gravidez baseia-se na pesquisa da Hormona Gonadotrofina Coriônica Humana (HCG) na urina. Cerca de 7 a 10 dias depois da fecundação, esta hormona é produzida pela placenta e é secretada para o soro e urina. O teste consiste numa análise imunológica baseada na pesquisa de anticorpos monoclonais dirigidos contra a HCG. É preferível usar a primeira urina da manhã uma vez que é a mais concentrada, logo a concentração da hormona é maior.

O teste consiste em mergulhar a ponta do medidor numa amostra de urina durante cerca de 10 segundos, sendo depois pousada numa superfície plana durante 3 minutos. O resultado será negativo se surgir apenas uma banda (de controlo) e positivo se surgirem duas bandas.

Durante o estágio tive oportunidade de realizar apenas um teste de gravidez, cujo resultado obtido foi positivo.

10.3 Serviços Farmacêuticos

10.3.1 Serviço de Acompanhamento Farmacoterapêutico

O Serviço de Acompanhamento Farmacoterapêutico (SAF) consiste no acompanhamento de doentes através de visitas programadas à farmácia, com recurso a instrumentos de documentação da atividade adequados, em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente relacionadas com medicamentos.

É realizado através da deteção de problemas relacionados com os medicamentos (PRM) e da prevenção e resolução de resultados negativos associados à medicação (RNM), com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente.

Este serviço é destinado a doentes que apresentem preferencialmente um dos seguintes critérios:

- Problemas de saúde descompensados/não controlados;
- Doentes polimedicados (4 ou mais medicamentos);
- Alterações de terapêutica frequentes;
- Idade \geq 65 anos;
- Dificuldades na gestão da terapêutica por parte do doente e/ou seus familiares (cuidadores);
- Alta hospitalar nas últimas 4 semanas;
- Seguido por vários médicos em simultâneo.

Este serviço processa-se de maneira semelhante ao Método de Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico, tendo início pela oferta do serviço onde o farmacêutico explica ao utente de forma simples e concisa em que consiste o SAF.

Aquando da marcação da primeira entrevista deverá ser solicitado ao doente que traga consigo: saco com todos os medicamentos (incluindo os que já não está a tomar), suplementos alimentares, chás e outros produtos de saúde; aparelhos de autovigilância e outros dispositivos médicos e boletins de análise e/ou cartão de registo dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

A primeira entrevista consiste nas seguintes etapas:

- Recolha dos dados do doente:
 - Dados biográficos: nome, sexo, data de nascimento, morada, contacto, nível de escolaridade, profissão e agregado familiar;
 - Planos de participação a que tem direito (de forma a se poder gerir de forma efetiva a sua terapêutica);
 - Dados sobre os profissionais de saúde a que recorre para os seus problemas de saúde.
- Informação sobre problemas de saúde do doente:
 - Patologias crónicas e/ou agudas, reações adversas a medicamentos conhecidas, alergias e outras queixas relatadas pelo doente;

- Deverá ser sempre destacada a principal preocupação do doente;
- Recolher antecedentes pessoais e familiares de doença.
- Informação sobre os medicamentos (saco dos medicamentos):
 - Nome do medicamento (marca; se genérico fazer referência ao laboratório), dosagem, data de início da toma;
 - Avaliar parâmetros relacionados com a qualidade: validade e estado de conservação;
 - Registrar a indicação terapêutica, tal como descrito pelo doente;
 - Registrar posologia (real e efetiva);
 - Avaliar adesão à terapêutica;
 - Recolher a perceção do doente acerca do medicamento;
 - Registrar outra informação pertinente não contemplada.
- Recolha de informação acerca dos hábitos de vida do doente;
- Medição dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos pertinentes e recolha de informação relevante do(s) boletim(ins) de análise fornecidos pelo doente.

Após a recolha de toda a informação obtida na primeira entrevista, procede-se à fase de estudo, realizada entre entrevistas, de forma a gerir eficientemente o tempo disponível com o doente. Esta fase consiste em:

- Recolha de informação sobre os medicamentos e problemas de saúde dos doentes;
- Elaboração do Estado de Situação;
- Análise crítica da terapêutica instituída;
- Identificação de eventuais PRM e RNM;
- Avaliação de problemas relacionados com a adesão à terapêutica e toma incorreta dos medicamentos, muitas vezes associados às crenças do doente acerca dos mesmos;
- Avaliação de outros problemas de saúde;
- Elaborar plano de intervenção.

Nas entrevistas sucessivas é transmitido ao doente o plano de intervenção que deverá incluir:

- Definição dos objetivos a atingir;
- Intervenção para prevenção/correção de PRM;
- Aconselhamento sobre terapêutica (inclui adesão à terapêutica);

- Aconselhamento sobre medidas não farmacológicas;
- Ensino e avaliação da técnica de utilização dos dispositivos de autovigilância ou de inalação, quando pertinente;
- Referenciação a consulta médica ou a outro profissional de saúde;

Nas entrevistas seguintes, o doente deve ser monitorizado para verificar se houve alteração nos problemas de saúde e na terapêutica, deverão realizar-se medições dos parâmetros bioquímicos e é feita a avaliação do impacto das intervenções já realizadas.

O SAF pode ser concluído se os objetivos propostos forem atingidos e mantidos de forma regular.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de assistir a várias entrevistas do SAF, participei na fase de estudo de alguns utentes e realizei a determinação dos parâmetros bioquímicos. Pude constatar que muitas vezes os utentes não têm a noção da patologia a que se destina um dado medicamento, não sabem quando o tomar, não utilizam os dispositivos de inalação de forma correta e esquecem-se muitas vezes de tomar a medicação. Uma das situações mais alarmantes que presenciei durante uma primeira entrevista foi a de um senhor que apenas tomava a insulina quando os níveis de glicémia se encontravam baixos, tendo a diabetes totalmente descontrolada.

Posso concluir que o SAF assume um papel importantíssimo na promoção do uso correto e racional do medicamento através de uma abordagem multidisciplinar e integrada e contribui para a melhoria da qualidade de vida do utente.

10.3.2 Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

O PIM é um serviço farmacêutico de pós-venda, através do qual o doente recebe a medicação prescrita pelo médico em *pillpacks* descartáveis (instrumentos tipo blister com alvéolos onde se distribui a medicação que o doente deve tomar durante um determinado período) preparados na farmácia e sob supervisão de um farmacêutico. Este serviço tem como objetivo promover o uso racional do medicamento (medicamento certo, na quantidade certa, na hora certa), contribuindo para a melhoria da saúde e qualidade de vida do utente.

Destina-se a utentes que apresentem um ou mais dos seguintes critérios:

- Sejam polimedicados (4 ou mais medicamentos);
- Não adiram à terapêutica;
- Apresentem dificuldades na gestão da terapêutica;
- Apresentem dificuldades na manipulação dos medicamentos;

- Tenham um regime terapêutico complexo.

O PIM é aplicável às formas farmacêuticas orais sólidas que, pelas suas características físico-químicas e galénicas, permaneçam estáveis durante o tempo previsto para a respetiva utilização.

Aquando da requisição do serviço, o farmacêutico deve pedir ao doente que leve à farmácia todos os medicamentos e produtos de saúde que está a utilizar (“Saco dos Medicamentos”) e define um horário com o doente para a entrega do saco dos medicamentos e realização de uma entrevista inicial.

Na entrevista, o farmacêutico procede à recolha dos dados necessários para preencher a informação relativa ao doente (dados biográficos e dados sobre os profissionais de saúde a que recorre) e à terapêutica (medicação que toma e problemas de saúde incluindo reações adversas a medicamentos e alergias), bem como outras informações que considere relevantes (medicamentos a colocar no PIM e medicamentos fora do PIM). Após a entrevista inicial deve ser marcado um dia e uma hora para o utente levantar o *pillpack*.

Antes de iniciar o preenchimento dos blisters, o farmacêutico deve preencher os campos necessários no *pillpack*:

- Rótulo da medicação contida no blister;
- Rótulo com medicação não incluída no blister;
- Nome e contacto da farmácia;
- Nome do farmacêutico responsável;
- Nome, contacto e data de nascimento do utente;
- Número do *pillpack* - corresponde ao nº lote e deverá ser inscrito na lombada a seguir ao nome do doente;
- Nome do médico assistente;
- Data de início e fim de utilização do blister;

Depois do preenchimento e verificação, procede-se ao fecho do blister. Uma vez preparada a medicação, é entregue ao doente ou à pessoa responsável por essa função, juntamente com a informação necessária para a correta utilização da mesma. É também combinada a data de levantamento do *pillpack* seguinte.

O farmacêutico deve alertar o doente para ligar ou dirigir-se à farmácia se tiver dúvidas e no caso de haver alteração da medicação, deve levar todos os *pillpacks* para que sejam preparados uns novos. Sempre que for levantar as novas preparações deve levar os *pillpacks* antigos.

O farmacêutico deve monitorizar a adesão à terapêutica através dos *pillpacks* anteriores, verificando se foram tomados todos os medicamentos e incentivando a adesão à terapêutica.

10.3.3 Serviço de nutrição

Este serviço é realizado por uma nutricionista e visa o acompanhamento do utente no sentido de melhorar o seu estado clínico e não apenas a sua vertente estética. É destinado a indivíduos de qualquer idade e tem como objetivo a reeducação e o acompanhamento alimentar direcionado para o tratamento de patologias relacionadas direta ou indiretamente com a alimentação tais como: excesso de peso, baixo peso, diabetes (tipo I e II), dislipidémias, distúrbios alimentares, doenças gastrointestinais e intolerâncias alimentares, gravidez, entre outras.

10.3.4 Serviço de podologia

Este serviço é destinado a utentes de qualquer idade que apresentem problemas podológicos como calosidades, verrugas plantares, transtornos de marcha, unhas encravadas, entre outros. Após o tratamento o podologista informa o utente sobre a necessidade de medidas adicionais e sempre que necessário, fornece informação sobre tratamento domiciliário, seja ele farmacológico ou não.

10.3.5 Serviço do pé diabético

Este serviço é realizado por um enfermeiro e é destinado a indivíduos de qualquer idade, com Diabetes tipo I ou tipo II, e tem o objetivo de ajudar a evitar o risco de feridas nos pés e consequentes amputações, podendo o profissional de saúde rastrear outras patologias não identificadas relacionadas com a diabetes, como por exemplo a dor neuropática. O profissional de saúde na marcação faz a observação e avaliação dos pés, corte de unhas, deteção precoce de complicações no pé (calosidades, ulceração) e prevenção das complicações através da educação do utente sobre higiene e cuidados a ter com os pés.

11. Preparação de Medicamentos

A preparação de medicamentos numa farmácia de oficina encontra-se restrita ao farmacêutico pois é o único profissional de saúde com conhecimento técnico-científico para a sua realização. Estas preparações são chamadas de medicamentos manipulados. De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado é *“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”*. Uma fórmula magistral é *“medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”* e um preparado oficial é definido como *“qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”* [26].

11.1 Laboratório e matérias-primas

A Farmácia Diamantino possui um laboratório devidamente equipado onde é realizada a preparação de medicamentos manipulados. Para além do equipamento mínimo obrigatório exigido pela Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro, acrescido de um *unguator*®, o laboratório apresenta isolamento e ventilação adequados e com superfícies facilmente laváveis [27].

O laboratório é composto por uma zona de pesagem que dispõe de duas balanças (uma de precisão e uma analítica), uma zona de lavagem que dispõe de uma bancada para lavagem e secagem do material, detergentes e contentores de resíduos e uma zona de preparação onde se realiza a manipulação. O laboratório dispõe ainda de vários armários onde estão armazenadas as matérias-primas organizadas alfabeticamente e de uma estante onde estão guardados *dossiers* com boletins de análise, fichas de matérias-primas e o registo de todos os manipulados feitos na farmácia.

Todas as matérias-primas a usar na preparação de manipulados devem estar de acordo com as exigências da monografia respetiva e devem ser acompanhadas por um boletim de análise.

Aquando da receção das matérias-primas, o farmacêutico deve verificar se o boletim de análise está de acordo com a monografia respetiva, verificar se a matéria-prima recebida corresponde à encomendada e verificar as condições de integridade e conservação.

11.2 Manipulação

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico deve assegurar-se da segurança do medicamento (dosagens dos princípios ativos, incompatibilidades e interações), garantir que a zona de trabalho está limpa e que apenas contém os produtos, materiais ou documentos necessários à manipulação e que as matérias-primas estão dentro dos parâmetros de qualidade [27].

A preparação de manipulados deve ser realizada de acordo com as monografias descritas no FGP ou com base na prescrição do médico. Durante a elaboração do manipulado é feito o preenchimento da ficha de preparação e a ficha relativa às matérias-primas.

Todas as pesagens e medições de volume devem ser realizadas pelo farmacêutico ou sob a sua supervisão, e este deve também conferir os procedimentos, o acondicionamento e a rotulagem do produto final. Para garantir que dois produtos preparados em situações diferentes apresentam a mesma qualidade, todas as operações devem ser padronizadas.

No decorrer do meu estágio na Farmácia Diamantino tive oportunidade de preparar duas soluções de ácido bórico à saturação destinadas a aplicação auricular no tratamento de otites e duas pomadas de enxofre destinadas ao tratamento de sarna.

11.3 Acondicionamento, controlo de qualidade e rotulagem

O acondicionamento é feito em embalagens selecionadas de acordo com as condições de conservação exigidas pelo medicamento em causa, nomeadamente no que diz respeito à estanquicidade e proteção da luz.

Para efeitos de controlo de qualidade, o farmacêutico deve efetuar todas as verificações necessárias para garantir a qualidade do manipulado, sendo obrigatória a verificação das características organoléticas. O produto semiacabado tem de estar de acordo com a monografia da FP. Deve ser efetuada uma verificação final da massa ou volume do medicamento que deve ser correspondente com o prescrito. Os resultados das verificações são registados na ficha de preparação do manipulado [27].

O rótulo das embalagens deve fornecer toda a informação necessária ao doente:

- “a) Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- b) Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- c) Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- d) Prazo de utilização do medicamento preparado;

- e) Condições de conservação do medicamento preparado;
- f) Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;
- g) Via de administração;
- h) Posologia;
- i) Identificação da farmácia;
- j) Identificação do farmacêutico diretor técnico [27].”

11.4 Regime de preços e participação de medicamentos manipulados

Para que um medicamento manipulado possa ser participado pelo SNS, na receita médica deve constar a(s) substância(s) ativas e respetiva concentração, excipiente(s) e forma farmacêutica pretendida e devem cumprir uma das seguintes condições:

- “a) 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 [28].”

Todos os medicamentos participáveis constam de uma listagem no anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro e a percentagem de participação é para todos 30%. Prescrições médicas que indiquem marcas de medicamento não são participáveis [28].

O cálculo do PVP relativo aos medicamentos manipulados está regulamentado pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, e realiza-se através da seguinte fórmula [28]:

$$\text{PVP} = (\text{Valor dos honorários} + \text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3 + \text{IVA à taxa em vigor}$$

12. Contabilidade e Gestão

No final de cada mês, as receitas são organizadas e enviadas ao centro de conferência de faturas (CCF) para que o Estado pague a percentagem de participação dos medicamentos dispensados à farmácia.

Antes da organização das receitas é feita a sua verificação, sempre por uma pessoa diferente daquela que realizou a dispensa.

Na Farmácia Diamantino, esta atividade é feita diariamente, para que, se houver erros, estes sejam corrigidos o mais depressa possível. Deve ser verificada a assinatura do médico prescriptor, a validade da receita, se o medicamento dispensado corresponde ao prescrito e se o regime de comparticipação está correto.

Depois de conferidas, as receitas são organizadas de acordo com o organismo de comparticipação e dentro destes estão divididas em lotes de 30 receitas ordenadas por ordem crescente de número de receita (o número e lote são atribuídos pelo sistema informático). Apenas o último lote de cada organismo poderá estar incompleto.

No decorrer do mês e à medida que se vão fechando os lotes, imprimem-se os respetivos verbetes de identificação de lote que devem conter: nome e carimbo da farmácia, mês e ano a que se refere, identificação do lote, série, quantidade de receitas e etiquetas, valor total do lote correspondente ao PVP, valor pago pelos utentes e valor de comparticipação. Os lotes são fechados até ao último dia de cada mês para que no dia seguinte se inicie uma nova série.

No fim do mês procede-se ao fecho da faturação e são emitidos dois documentos: a Relação Resumo de Lotes onde consta: nome e código da farmácia; mês e ano da respetiva fatura; número da folha, relativo ao total de folhas e a descrição dos lotes (número de receitas, valor total do PVP, valor pago pelo utente e valor de comparticipação) e a fatura onde consta: nome e código da farmácia; número da fatura; data da fatura; número de identificação fiscal da farmácia; total do número de lotes; valores totais do PVP; importância total paga pelos utentes; importância total a pagar pela entidade e assinatura do Diretor Técnico [30].

Depois da conclusão de todo o processamento, a farmácia envia juntamente com as receitas, os verbetes de identificação de lotes, 2 cópias da fatura e a relação resumo de lotes até ao dia 10 do mês seguinte [31].

As receitas são todas conferidas e se houver deteção de erros ou diferença de valor, o CCF faz a devolução do documento à farmácia ou efetua uma correção no valor a pagar. Se for devolvido algum documento, a farmácia tem 60 dias para proceder a novo envio do documento corrigido [31].

Para além do CCF, a farmácia tem também de enviar à ANF, toda a documentação relativa aos subsistemas para que esta possa efetuar a verificação das receitas não referentes ao SNS e reembolsar a farmácia.

13. Conclusão

Após o período de estágio em farmácia comunitária, pude compreender melhor a atividade farmacêutica e a importância que o farmacêutico representa para a população.

O estágio foi essencial para a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo de todo o curso, sendo uma mais-valia na minha formação académica e profissional. Permitiu-me conhecer a realidade de uma farmácia de oficina, o seu funcionamento e todas as atividades realizadas pelo farmacêutico. Foi no estágio que tive o primeiro contacto com o utente que é o centro da atividade farmacêutica e pude adquirir imensos conhecimentos sobre os procedimentos comuns de uma farmácia comunitária.

Comecei por aprender a rececionar encomendas e a organizar os medicamentos e outros produtos de saúde nos locais apropriados, o que me permitiu familiarizar com os nomes comerciais; efetuei a preparação da medicação dos utentes no serviço PIM, o que me possibilitou compreender as terapêuticas mais comuns da população idosa; seguiu-se a determinação de parâmetros bioquímicos, onde para além de efetuar os procedimentos, prestava aconselhamento ao utente relativamente a medidas não farmacológicas. Efetuei a verificação e organização de receitas médicas que me permitiram compreender quais os organismos de participação mais comuns e ajudaram-me a preparar para a validação de receitas no atendimento; estudei protocolos de atendimento sobre os mais diversos problemas de saúde, o que foi essencial para me preparar para o atendimento, de modo a saber que questões colocar ao doente, situações em que se deve fazer o reencaminhamento ao médico e o aconselhamento relativo ao tratamento farmacológico e não farmacológico.

No atendimento ao balcão, fui confrontada com as mais variadas situações que me possibilitaram a aplicação daquilo que aprendi durante o percurso académico, sendo que os colegas de trabalho foram um apoio fundamental ao partilharem comigo os seus conhecimentos e experiência.

Tive oportunidade de assistir a todos os serviços prestados na Farmácia Diamantino, sendo a Consulta Farmacêutica aquele que mais me cativou pelo papel que o farmacêutico desempenha. Participei e ajudei a organizar rastreios cardiovasculares, preparei manipulados e pude ainda realizar ações de formação de atendimento, veterinária e dermocosmética.

O estágio foi uma experiência muito enriquecedora que me ajudou a desenvolver a componente social, humanitária, assim como autonomia e independência e me ajudou a crescer não só em termos profissionais, como também pessoais. Foi um privilégio estagiar na Farmácia Diamantino devido ao seu prestígio e a toda a equipa técnica competente, profissional e ambiciosa que tanto me ensinou.

14. Referências

1. Portaria n.º 277/2012, de 12 de Setembro.
2. Conselho Nacional da Qualidade, Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, Ordem dos Farmacêuticos, 3.ª Edição, 2009.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto: Regime jurídico das farmácias de oficina.
4. Deliberação 1502/2014, de 30 de julho.
5. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
6. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto: Estatuto do Medicamento.
7. *Methodology WCCfDS. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013.*
8. Despacho n.º 21844/2004, de 12 de outubro.
9. Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro.
10. VALORMED [acedido em 28 de Agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/>.
11. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro.
12. INFARMED. Normas Relativas à dispensa de medicamentos. 13 de fevereiro de 2014.
13. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.
14. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.
15. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro.
16. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho.
17. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro.
18. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro.
19. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho.
20. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro.
21. Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro.
22. Decreto-Lei n.º 327/2009, de 28 de outubro.
23. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional de Combate à Obesidade [acedido em 29 de Agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008253.pdf>.
24. NORMA DA DGS para a Hipertensão Arterial, número 020/2011, atualizada a 19/03/2013.
25. 5. NORMA DA DGS para a Hipertensão Arterial, número 026/2011, atualizada a 19/03/2013.
26. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.
27. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro.
28. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.
29. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro.
30. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho.
31. ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde IP. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. Junho de 2012.

Anexos

Anexo I - Versão da dissertação para submeter para publicação

SALVIA DIVINORUM AND ITS BIOLOGICAL EFFECTS

Sara Domingos¹, Ana Martinho, Eugenia Gallardo

¹CICS-UBI - Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal.

Abstract

Salvia divinorum (*S. divinorum*) is a psychoactive plant traditionally used for medicinal and spiritual purposes by the Mazatec people of Oaxaca, Mexico. Although, according to the World Health Organization (WHO), over the last years it has been also increasingly consumed as a recreational drug worldwide, as it is not controlled in most countries and it is easily available in the internet and smart shops.

The main constituent of *S. divinorum*, Salvinorin A (SA), is the responsible for its psychoactive effects. SA is a unique non-nitrogenous compound with high affinity for kappa-opioid receptor (KOR) and, contrarily to the classical hallucinogens, it has no action on the serotonin receptor. KOR is involved in pain perception, motor control and mood and binds to opioid-type compounds in the central nervous system (CNS) and for that reason, it could be an important therapeutic target for treatment of several CNS disorders, including Alzheimer's disease and schizophrenia.

Furthermore, in the last few years, the consumption of *S. divinorum* as a drug of abuse has been increasing worldwide and, although some literature regarding this topic, little is known about *S. divinorum* and its constituents on organisms.

In this context, we found of utmost importance to clarify the state of the art related to *S. divinorum* and its constituents and to ascertain the potential therapeutic properties and effects in metabolism. This review summarizes and updates the current knowledge about the biological properties of *S. divinorum*, highlighting the clinical, *in vitro* and *in vivo* findings, and intends to identify and to propose future directions for further research regarding the biological effects of this plant, particularly in CNS.

Keywords:

Salvia divinorum; salvinorin A; biological effects; *in vitro*; *in vivo*; clinical studies.

Suggested Section Headings:

1. *Salvia divinorum*
 - 1.1 General characterization
 - 1.2 Bioactive compounds and their pharmacological properties
 - 1.2.1 Salvinorin A
2. Methods for the determination of its major constituents in biological matrices
3. Biological Activities: *In vitro*, *in vivo* and clinical studies
4. Recent Findings
5. Conclusion Remarks and Future Directions
6. Acknowledgements
7. References

Main implications for the wider scientific community:

As mentioned in the annual reports of the WHO, during the last few years, the recreational consumption of *S. divinorum* has been increased, which may constitute a serious problem, mainly due to the easy availability of this plant in the internet and smart shops and to the little information regarding its biological effects on organisms, particularly in CNS.

In fact, although some studies performed with *S. divinorum*, most of them are somewhat widespread and focused in particular properties or realized in specific conditions. Furthermore, to our knowledge, there is no any indexed review that comprises the key roles of *S. divinorum* and its main constituents on organisms. As well, the proposed review intends to be a critical overview that summarizes, insights and deepens the current knowledge about *S. divinorum* and its major constituents, focusing on their biological effects on organisms. Additionally, the authors also aim to reflect about the future perspectives related to this topic, mainly supported by the recent findings.

Target Community:

In general, the proposed review is targeted to all those work in health research areas, particularly, to whom interested in plants / natural compounds and their biological activities.

1. *Salvia divinorum*

1.1 General characterization

Salvia is an important genus of the Lamiaceae (mint) family and consists of around 900 species. The name “*Salvia*” comes from a Latin word which means “to heal” [1].

Salvia divinorum (*S. divinorum*), also known as “magic mint”, “diviner’s sage”, “Hierba Maria” and “ska Maria Pastora”, is a small perennial shrub herbal specie, native from the Mexican state of Oaxaca [2-4]. *S. divinorum* is a psychoactive plant traditionally used by the Mazatecs for spiritual rituals, divination practices and for various medicinal purposes including treatment of diarrhoea and swollen belly, headaches and rheumatism at small doses and it was also used as an infusion or juice as a palliative agent [5]. Besides its physical illnesses, it is also used in the training of medical practitioners [5].

S. divinorum is a rare plant only found in a few locations of Sierra Mazateca mountains but, due to its easy propagation by cuttings, it has been increasingly cultivated in several countries, both in botanical gardens and in private collections [3]. According to the World Health Organization (WHO), over the last years, it has been increasingly consumed as a recreational drug worldwide, mainly due to its hallucinogenic effects, easy availability in the internet and smart shops and legality in most countries [2, 6-9]. Until 2013, the use of *S. divinorum* in Portugal had no restrictions, once its main constituent, salvinorin A (SA), was not included in the national Decree Law 15/93, which specified the legal status of trafficking and consumption of psychotropic and narcotic drugs. However, since April 2013, it was published the Decree Law 54/2013 that defined the prohibition of over production, importation, exportation, distribution, advertising, trading, sale or possession of psychoactive substances, including *S. divinorum* and SA [10, 11].

Furthermore, the acquisition of this plant is legal in various states of the USA and in several European countries [12]. The main consumers of *S. divinorum* are adolescents and young adults [12].

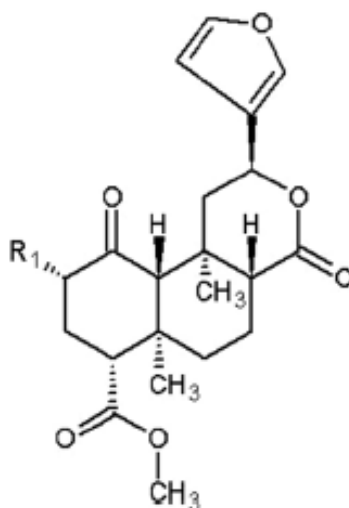
S. divinorum presents various cannabis-like effects, including the visual and auditory effects, perceptual modification, dizziness and uncontrolled laughter [6, 13, 14].

The plant is consumed by the chewing or drinking ingestion of the fresh leaves or extracts. Additionally, this plant may also be consumed by inhalation, volatilization or smoking the dried leaves [14].

1.2 Bioactive compounds and their pharmacological properties

Many constituents have been identified in *S. divinorum*. SA, a non-nitrogenous diterpene, was the first compound to be discovered along with its desacetylated form, salvinorin B [15, 16]. Many other neoclerodane diterpenoids have been also isolated: salvinorin C-J, divinorins A-F, salvidivins A-D and salvinicins A-B [15-22].

SA is the major component and is the responsible for the hallucinogenic effects of *S. divinorum*, being a potent and selective kappa-opioid receptor (KOR) agonist. The other compounds are present in markedly lower concentrations than SA, and their potential pharmacological activity appears to be insignificant [23]. Only salvinorin B, salvinorin G, divinatorin D and salvinicin A have also shown measurable affinities for KOR [16, 20]. Other compounds isolated from *S. divinorum* include: peplusol, presqualene alcohol, oleanolic acid and stigmasterol [22].



R₁: OCOCH₃ = Salvinorin A
R₁: OH = Salvinorin B

Figure 1- - Chemical structures of Salvinorin A and Salvinorin B.

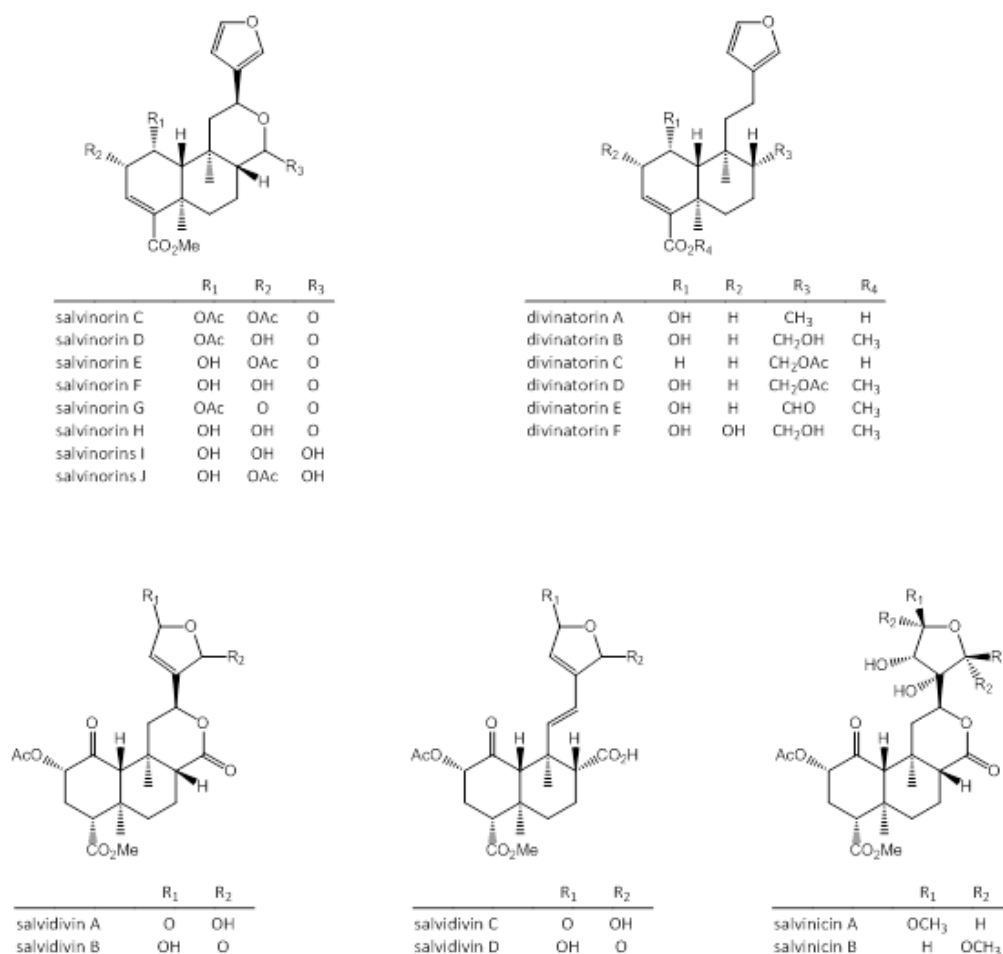


Figure 2 - Chemical structures of neoclerodane diterpenes present in *Salvia divinorum* in lower concentrations. Adapted from [25].

1.2.1. Salvinorin A

SA is structurally and chemically different from the classical hallucinogens, being the first known diterpene with psychoactive properties and the first non-nitrogenous hallucinogen known [26].

Originally, it was thought that SA only produces psychotropic effects in relatively high doses [23]. However, several studies showed that smoking 200 to 500 µg, SA can induce short-lasting (up to 1 h) intense hallucinations, caused by the fast hydrolysis of SA to salvinorin B [23].

The addictive property is one of the most important pharmacological characteristics of SA, already described in various behavioural studies using rats [23].

Other important pharmacological effect of SA is associated with a selective short-lived stimulation of α KOR (up to 20 min) in the central nervous system (CNS), particularly in cerebellum and spinal cord, demonstrated by the induction of antinociception in mice in tail-flick tests [23]. In fact, previous studies demonstrated that SA is a full agonist of KOR, but not μ or δ . The opioid receptors are coupled to Gi/GO proteins and are involved in numerous cellular mechanisms, including inhibition of adenylyl cyclase, decrease in Ca²⁺ conductance through inhibition of N-, P-, Q- and R-type voltage-activated Ca²⁺ channels, enhancement of K⁺, and activation of p42/44 mitogen-activated protein kinases. KOR is involved in pain

perception, mood and motor control and it is found in the brain, spinal cord and pain neurons [27]. Unlike classical hallucinogens, it appears that KOR has no action on serotonergic pathways (5-HT_{2A}) [2, 14, 28].

Typically, KOR agonists produce a decrease in locomotor activity, but SA induced it, suggesting that other mechanisms are involved in its pharmacological effects. In fact, several studies have shown that SA is able to modify dopaminergic pathways, through the decreasing of the dopamine levels in the caudate putamen and dopamine neurotransmission levels in the dorsal striatum, mainly by regulation of the dopamine release and not its uptake. A previous study demonstrated the affinity of SA for dopamine D2 receptors. The exact interactions between SA, KOR and dopamine structures are not completely recognized. Although, studies hypothesized that low doses of SA produce an increase in dopamine levels, which is manifested primarily as an increase in locomotor activity and feelings of pleasure. Contrarily, high doses of SA produce the opposite effect: a decrease in dopamine levels, decrease in locomotor activity and an aversive reaction [23]. The decrease of the dopamine levels in the CNS may be an important tool in therapy of dependence situations [23]. Indeed, in rats, SA is showed to be able to inhibit the cocaine-induced seeking behaviour [23].

The endocannabinoid system may also be involved in the pharmacological effects of SA, because the effects of low doses can be reversed not only by nor-binaltorphimine, but also by rimonabant, a cannabinoid receptor antagonist [23]. However, *in vitro* studies have shown that SA has no affinity for cannabinoid CB₁ receptors, and the activity of SA *in vivo* is different from that induced by cannabinoids. Tetrahydrocannabinol, for example, decreased the body temperature and produced antinociception and catalepsy, but the ability of SA to induce hypothermia and catalepsy was significantly lower. For this reason, the authors hypothesized that SA does not act directly on cannabinoid receptors, but through an indirect pathway [23].

Moreover, previous studies and case reports have shown antidepressant effects of SA. In a 26-year-old woman with chronic depression the antidepressant properties of this plant were reported after the smoking of *S. divinorum*. Then, the patient orally consumed minimal oral doses of *S. divinorum* three times a week by chewing the leaves and held in the mouth for 15-30 minutes and, after 6 months, the symptoms had completely remised [23]. The antidepressant effect of SA was also confirmed in behavioural experiments in forced swim test in rats. At doses of 0,001-1000 µg/kg, SA induced an antidepressant effect which was reversed by nor-binaltorphimine, a selective KOR antagonist [23, 29]. However, in another study in rats it was observed that a higher dose of SA (2.0 mg/Kg) produced a depressive effect, a decrease in locomotor activity and an attenuation of motivational behaviour [23].

SA also presents an anxiolytic effect in rats at doses ranging from 0,001 to 1000 µg/Kg and at high doses (2 mg/Kg) produced a cognitive insufficiency similar to that of ketamine, another potent agonist of KOR [23, 30].

SA produces an inhibitory effect on peristaltic movements, which can be the reason for traditional use in diarrhoea [23].

It has been reported that, in humans, SA induces intense hallucinations for few minutes to an hour [12]. Mouth absorption is reduced and in the gastrointestinal tract it is also poorly absorbed [12]. However, when smoked, the effects of SA are much more pronounced and, doses between 200 to 500 µg, are capable of producing profound hallucinations [12]. The studies on the pharmacokinetic of SA have shown that it has a relatively fast elimination, with a half-life of 75 min and a clearance of 26 L/h/Kg [12]. Studies carried out in rhesus monkey blood demonstrated that salvinorin B is the most representative metabolite of SA, resulting from the ester hydrolysis at the 2-acetoxy group by an esterase [12, 31].

Hooker *et al.* (2008) synthesized [¹¹C]-labeled SA and conducted a positron emission tomography study, in order to measure its pharmacokinetics and distribution in the brain and peripheral organs of female primates. The results demonstrated an extremely rapid brain uptake and the compound was distributed throughout the brain with the highest concentration in cerebellum. The kinetics of the peripheral organs suggested at least two modes of metabolism and excretion occur via renal and biliar [27, 32].

Teksin *et al.* (2009) demonstrated that SA is a substrate to the glycoprotein P [33]. SA has high potency, lipophilicity and easy permeability, which probably compensate the effect of P-gp-mediated efflux on CNS [33]. Concentrations of SA *in vitro* substantially decreased after exposition to CYP2D6, CYP2C18, CYP1A1 and CYP2E1, which support the fact that SA is a substrate for CYP450 enzymes. The glucuronosyltransferases also diminished the SA levels, which might be related to the presence of an ester group, a potential site for glucuronidation [33].

2. Methods for the determination of its major constituents in biological matrices

There is limited data and only some analytical methods available in the literature for the determination of SA in biological samples and information related to its concentrations is also scarce [12].

The first method of SA determination was published in 2005 by Pichini *et al.* [34], and it established the detection of SA in plasma, urine, saliva and sweat using liquid-liquid extraction coupled with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The method was applied to the analysis of urine, saliva and sweat samples donated by two volunteers after smoking 75 mg of dry plants leaves of *S. divinorum* and the analytes were extracted with chloroform:isopropanolol (9:1, v/v). The concentrations found in urine and saliva ranged between 0.0015 and 5 µg/mL and in sweat between 0.01 and 5 µg/patch. Mean recoveries ranged between 77.1 and 92.7% in the biological matrices. SA was detected in urine (2.4 and 10.9 ng/mL) and in saliva (11.1 and 25.0 ng/mL) but it was not detected in sweat patches (table 1).

Schmidt *et al.* in 2005 determine SA in human and rhesus monkey plasma, in rhesus monkey cerebrospinal fluid and human urine, using solid-phase extraction and high performance liquid chromatography at atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry (LC-

MS/APCI). This method presented high sensitivity and allowed the identification of salvinorin B as the metabolite of SA. Its disadvantage was that the samples were not taken after the systemic administration of the compound but were *ex vivo* spiked with SA [31].

In 2008, a method using a solid-phase extraction technique coupled with liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry (LC-MS/ESI) was used in human urine and blood samples to determine this compound. The method validation was conducted using certified drug-free urine, instead of certified drug-free blood. Thus, the blood sample must be collected immediately after exposure because of the short half-time of SA and the low dosage of the drug [35].

In 2012, SA was analysed in human urine using solid-phase microextraction-comprehensive two-dimensional gas chromatography-time of flight mass spectrometry (GC×GC-ToFMS). The solid-phase microextraction provided a better quantitative performance with lower detection limit (4 ng/mL), being the most appropriate method for physiological or clinical samples [36]. SA was also determined in human urine using microextraction in packed syringe with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS/MS) [37]. This technique may be considered a miniature version of conventional extraction in packed sorbet, using a gastight syringe. The extraction in packed sorbet (SPE) has been utilized, although requires large amounts of organic solvents and is time-consuming. Microextraction in packed sorbet (MEPS) is very promising, once the device can be reused for up to 80 extractions, is faster than SPE (1-3 minutes), involves a lower consumption of organic solvents and the costs of analysis are reduced comparatively to the conventional SPE method [37].

Margalho *et al.* (2013), developed a methodology for the detection and quantification of SA in vitreous humor, pericardial fluid, whole blood and plasma using solid phase extraction procedure coupled to a gas chromatography-mass spectrometry operated in the selected ion monitoring mode (GC-MS-EI) [12].

Recently, it was also developed a procedure based on ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) for the determination of several drugs, including SA, in hair samples [38].

Bioanalytical methods using this latter technique for the determination of SA in various biological samples will be reviewed in this paper. The studies were selected using the public Medlinedatabase PubMed with the following search string: "determination of salvia divinorum" and "determination of salvinorin A"

Table 2 - Bioanalytical procedures for determination of SA in biological matrices.

Instrumental and chromatographic conditions Procedure	Sample(s)/ volume	Extraction Techniques	Limits of Detection (LOD)/Quantification (LOQ)	Main Results	References
<p>GC-MS(EI): Oven temperature: held at 70°C (for 3 min), raised at 30 °C/min to 300 °C, and held for 10 min.</p> <p>Asplitless injection mode (3 mL): at an injector temperature of 260 °C.</p> <p>Detector: Mass spectrometer operated in EI mode with selected ion monitoring (SIM) acquisition. The ion source and interface temperature were set at 230 and 280 °C, respectively.</p>	<p>Blood (1mL), urine (1mL), saliva (1mL), and sweat (1mL)</p>	<p>Liquid-liquid extraction with chloroform / isopropanol (9:1)</p>	<p>Linear range for plasma, urine and saliva: 15-5000 ng/mL; Linear range for sweat: 10-5000 ng/patch; LOD for plasma, urine and saliva: 5 ng/mL; LOQ for plasma, urine and saliva: 15 ng/mL; LOD for sweat: 3 ng/mL; LOQ for sweat: 10 ng/mL.</p>	<p>Detection of SA in urine and saliva samples 1,5h after consumption of <i>S. divinorum</i>.</p>	<p>Pichini <i>et al.</i>, 2005 [34]</p>
<p>LC-MS-APCI: Stationary phase: Phenomenex Polar-RP (4 µm, 80Å , 2,0mm×150mm)</p> <p>Mobile phase: Solvent A: 4mM Ammonium Acetate (50%); Solvent B: Acetonitrile (50%) Isocratic analysis at 0,25 mL/min:</p>	<p>Human and rhesus monkey plasma (0.5 mL), rhesus monkey cerebrospinal fluid and human urine (0.5 mL)</p>	<p>Solid phase extraction: Oasis® HLB</p>	<p>Linear Range: 2-1000 ng/mL; LOD: 2 ng/mL; LLOQ: 2 ng/mL.</p>	<p>The method established that salvinorin B is the major metabolite of SA.</p>	<p>Schmidt <i>et al.</i>, 2005 [31]</p>
<p>LC-MS-ESI: Stationary phase: Luna® phenyl-hexyl column (Phenomenex, 100mm x 2,1 mm)</p> <p>Mobile Phase: Solvent A: 0,1% formic acid; Solvent B: acetonitrile Gradient analysis at 0.3 mL/min:</p>	<p>Urine and blood (1mL)</p>	<p>Solid phase extraction: Oasis® HLB</p>	<p>Linear range: 5.0-100 ng/mL; LOD: 2.5 ng/mL; LOQ: 5.0 ng/mL.</p>	<p>The method is reliable and accurate to identify SA in human urine samples. Method validation was conducted using certified drug-free urine instead of certified drug-free blood for several reasons. The half-life of salvinorin A is relatively short, and this, in conjugation with the low dosage of the drug, mandates that a blood sample would have to be collected almost immediately after exposure to detect the compound.</p>	<p>McDonough <i>et al.</i>, 2008 [35]</p>

<p>GC X GC-ToFMS</p> <p>Initial temperature of the modulator: 85 °C, increased at a rate of 30 °C/min to a final temperature of 340 °C.</p> <p>The transfer line and ion source temperatures were 280 °C and 230 °C, respectively.</p>	Urine (20mL)	<p>Liquid-liquid extraction: Solvents: Water and chloroform.</p> <p>Solid-phase microextractio: Chloroform.</p>	<p>Liquid-liquid extraction: Linear range: 300-5000 ng/mL; LOD: 200 ng/mL; LOQ: 300 ng/mL.</p> <p>Solid-phase microextraction: Linear range: 8-500 ng/mL; LOD: 5 ng/mL; LOQ: 8 ng/mL.</p>	<p>Solid-phase microextraction provided superior quantitative performance for clinical and physiological samples.</p> <p>Liquid-liquid extraction was more effective for higher concentrations that may be found in plant material or products containing SA.</p> <p>GC×GC-ToFMS provided separation of the SA analogs.</p>	Barnes <i>et al.</i> , 2012 [36]
<p>GC-MS/MS(EI):</p> <p>Oven temperature: 70 °C for 3 min, followed by an increase of 30 °C/min to 300 °C and held for 10 min.</p> <p>Temperature of the injection port: 250 °C.</p> <p>Temperature of the ion source: 280 °C.</p>	Urine (0.2 mL)	<p>MEPS: C₁₈ cartridges.</p> <p>The analyte was eluted with 50 µl of methanol:acetonitrile (7:3, v/v).</p>	<p>Linear range: 20-1000 ng/mL; LOD: 5 ng/mL; LOQ: 20 ng/mL.</p>	<p>The combination of MEPS as extraction technique with GC-MS/MS was adequate for the determination of SA in urine samples with good limits of detection and high recoveries. First study using tandem mass spectrometry coupled to gas chromatograph for the determination of SA in biological fluids.</p>	Moreno <i>et al.</i> , 2013 [37]
<p>GC-MS(EI)</p> <p>Oven temperature: 70 °C for 3 min, increased by 30 °C/min to 300 °C and held for 6 min; Temperature of the injection port: 250 °C; Temperature of detector: 280 °C.</p>	Vitreous humor (0.1mL), pericardial fluid (0.25mL), whole blood (0.25mL) and plasma (0.25mL),	<p>Solid-phase extraction: Oasis® HLB</p>	<p>Linear range: 5,0-100 ng/mL; LOD: 5 ng/mL; LOQ: 5 ng/mL.</p>	<p>The method proved to be sensitive, simple and suitable for the application in forensic toxicology laboratories in conventional and unconventional samples.</p>	Margalho <i>et al.</i> , 2013 [12]
<p>UHPLC-MS/MS-ESI</p> <p>Desolvation temperature 600 °C; Source temperature 150 °C.</p>	Hair (25mg)	<p>Liquid-liquid extraction: VMA-TM3 Acidic aqueous buffer</p>	<p>Linear range: not available; LOD: 0.02 ng/mL; LOQ: 0.05 ng/mL.</p>	<p>First method for the determination of SA in hair samples.</p>	Pichini <i>et al.</i> , 2014 [38]

3. Biological Activities: *In vitro*, *in vivo* and clinical studies

In vitro studies

Some *in vitro* modifications in the primary chemical structure of SA have been made and many structure activity relationship (SAR) studies have been realized. The modifications and substitutions were made at positions C-1, C-2, C-4, C-17, C-18 and the furan ring [14, 39-41] (figure 3).

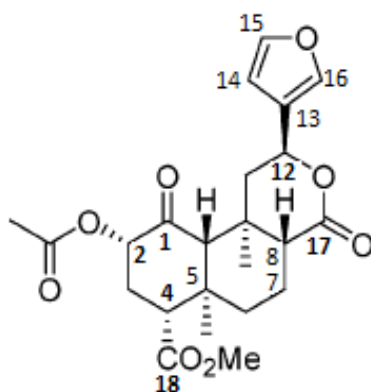


Figure 3 - Chemical positions of SA that have been modified (bold).

Previous studies demonstrated that C-2 position of SA is one of the key binding sites to KOR [42], and modifications at this position have been made to formulate new drugs with better metabolic stability and increased water solubility [43]. It has been demonstrated that C-2 position is highly sensitive to size and electronegativity of the substituent and can only be occupied by small (3-4 carbons) lipophilic groups [42]. C-2 analogues, as methoxymethyl ether and ethoxymethyl, have shown higher binding affinity and potency at KOR and the first also exhibits a longer action than SA [42]. *N*-methylacetamide and 2-*epi*-isopropylamine derivatives are predicted to have increased stability and aqueous solubility and have a comparable binding strength to SA at KOR [14]. The addition of an aromatic group in the C-2 position provided a decrease in the affinity for KOR, while increases it for μ -opioid receptor [40]. C-2 halogenated (fluoro-, bromo-, chloro- and iodo-) analogs of SA have also been designed and their affinities to KOR have been evaluated, showing that, generally, C-2- β isomer binds better than α isomer (except for the iodinated analogs), and the affinity to KOR increase with atomic radius ($I > Br > Cl > F$) [42].

Modifications at C-4 position suggested that the methyl ester group is essential for KOR activity [14]. Changes at C-18 position, including the dimethylamide derivative, ester, amine, and ether substitutions markedly diminishes the affinity for KOR [14]. Modifications at C-1 ketone of SA alter the agonist potential of the compound at KOR to generally produce antagonists at all opioid receptors (κ , μ and δ) [44].

Furan ring at C-12 position has been replaced by N-sulfonylpyrrole, oxazoline, oxazole or oxadiazole, and also can be removed altogether, being not a requirement for biological activity [25, 45]. Removal of the lactone from the C-17 position has shown a lower affinity and potency at KOR [14] (figure 4).

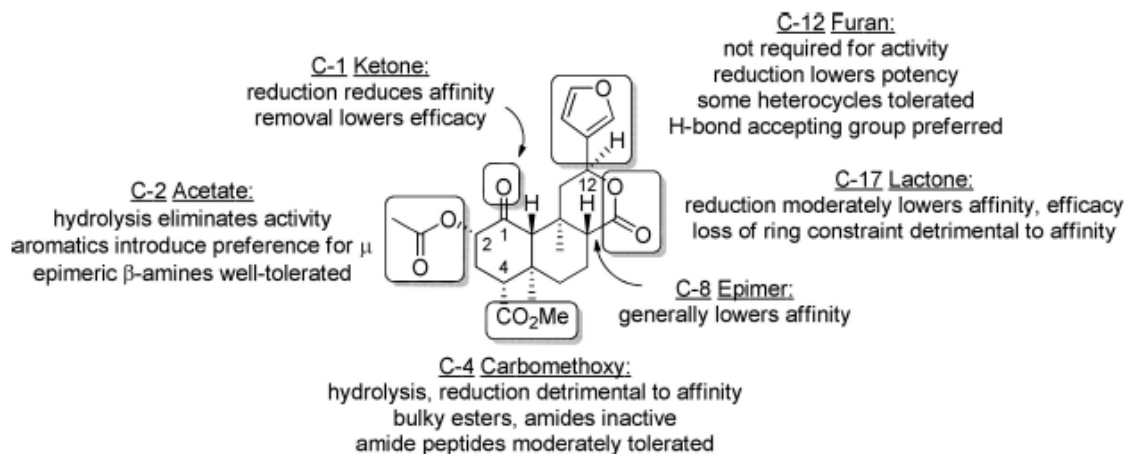


Figure 4 - General SAR for SA activity at KOR. Adapted from [25].

***In vivo* studies**

There are various *in vivo* studies reporting the various biological activities of SA, particularly in rats.

In order to evaluate its antinociceptive effects, SA and opioid receptor antagonists were administered intrathecally in mice and the tail-flick latencies were used as a measure of antinociception. The results showed that SA provided an increase in tail-flick latencies in a dose-dependent manner, and KOR antagonist norbinaltorphimine attenuated this effect. Also, the μ -opioid receptor antagonist β -funaltrexamine and δ -opioid receptor antagonist naltrindole did not affect the antinociceptive response of SA, supporting the evidence that SA is a pure KOR agonist [46].

In another study carried out in guinea-pig ileum, it was shown that SA induced inhibition of myenteric cholinergic transmission via KOR activation, suggesting that *S. divinorum* may constitute a pharmacological basis for the treatment of diarrhoea. These effects on ileum contraction are blocked by naloxone, a non-selective opioid receptor antagonist and the KOR-selective antagonist nor-binaltorphimine [47]. Capasso *et al.* (2008) reported that SA inhibited gastrointestinal motility in mice accompanied by a gut inflammation [48].

Braida *et al.* (2009) demonstrated that SA has anxiolytic effects, using the elevated plus maze and also confirmed the antidepressant effects using the forced swim and the tail suspension tests in rats [29]. However, in another study, intraperitoneal injections of SA (0,25 - 2,0 mg/Kg) in rats produced a dose-dependent increase in immobility in the forced swim test and

the same concentrations increased the intracranial self-stimulation and decreased the extracellular dopamine concentrations in the nucleus accumbens [14].

Another study was conducted in rats in order to investigate SA given subcutaneously (sc) on the conditioned place preference and intracerebroventricular (ICV) self-administration. The results demonstrated the rewarding effects of SA between 0,1 to 40 µg/Kg sc for conditioned place preference test and 0,1 to 0,5 µg/infusion for ICV self-administration. The highest doses (160 µg/Kg for the conditioned place preference test and 1 µg/infusion for the ICV self-administration) were demonstrated to be aversive. Moreover, the intraperitoneal pretreatment with the cannabinoid CB1 receptor agonist (rimonabant) and the opioid receptor agonist (nor-binaltorphimine) antagonized the rewarding effects, thus confirming the rewarding effects of SA through an interaction between the opioid and (endo)cannabinoid systems [49].

SA also inhibits the release of dopamine from synaptosomes isolated from mouse striatum and prefrontal cortex and the release of serotonin, while stimulates the release of noradrenaline from synaptosomes of the hippocampus [50]. However, *in vivo* studies performed in rats demonstrated that SA decreased the extracellular concentrations of dopamine in the *nucleus accumbens*, and had no effect on the concentration of serotonin. The same authors argued that an impairment of the mesolimbic dopaminergic pathway is involved in SA-induced dysphoria and a decrease in serotonin bioavailability might be responsible for the sedative effects of the compound [50].

Another study performed by Mowry *et al.* (2003), evaluated the toxicity of SA, exposing rats to various concentrations of the drug for 2 weeks. At the end of the experiment, histological sections of spleen, brain, liver, kidney, blood and marrow bone showed no histological changes and toxicity for any of the doses of SA [51].

Clinical studies

Mendelson *et al.* (2011) conducted a placebo-controlled study aiming to characterize the physiological effects of SA and to measure the SA and its metabolite levels. Thus, sublingual doses of SA up to 4 mg were administered in dimethyl sulfoxide/polyethylene glycol 400 solution to eight participants, who had previously consumed *S. divinorum*, using a placebo-controlled ascending-dose design. None of the doses produced a significant greater physiological effect than placebo, suggesting that sublingual bioavailability of SA is poor [52]. Moreover, a double-blind, placebo controlled and randomized study analysed the subjective experiences caused by the SA consumption and its consequences after a 8-week consumption [53]. Thirty participants with previous use of hallucinogens smoked either 1,017 or 100 µg of SA separated by two weeks. After 8 weeks, the participants were interviewed, in order to determine the consequences of the SA consumption. During sessions, participants laughed, talked and moved more often on an active dose and also indicated hallucinogenic experiences. No significant adverse events were observed or reported. In the 8-week follow-

up group, the majority of participants reported aftereffects lasting less than 24 h after smoking and positive effects were more commonly reported than negative. The positive effects mentioned included empathy, reflection and intuition while the negative ones included fatigue, headaches and difficulty in concentration. Only three people reported negative aftereffects lasting more than 24 h (headache). The majority of participants revealed interest in the use of *S. divinorum* in the future [53].

Recently, Maqueda *et al.* (2015) studied the profile of the effects of increasing doses of SA in a clinical trial. Eight healthy volunteers with previous experience in the use of psychoactive drugs and received a placebo or increasing doses of vaporized SA (0,25; 0,5 and 1 mg). The inhalation of vaporized SA led to very strong psychotropic effects with a very fast onset and short duration [54]. The volunteers reported elaborate visions and auditory hallucinations, a disconnection from the reality and a modified interoception. Also, the low and medium doses provided an increase of somatic sensations, whereas the highest doses (1 mg) have shown a complete loss of body ownership [54]. These results suggested that KOR system also plays an important role in the regulation of sensory perception [54].

4. Recent Findings

Due to the properties of SA, many researchers have been re-evaluating the KOR system for potential therapies modulated by κ -mediated pathways, including antiaddiction effects [28]. Recently, it was found that SA reduces the adverse actions of morphine, including reward, tolerance, learning and memory and can also be used in the treatment of pain. It also has been investigated as a neuroprotective agent and a non-addictive analgesic [28].

Many actions of SA have been found to be similar to traditional KOR agonists, but it has shown several differences in its actions. This drug has been shown to induce analgesia, pro-depressive and anti-depressive effects and presents also both aversive and rewarding effects [23, 28, 29, 46, 49, 55].

Many of these contradicting effects can be explained by acute or chronic administration or use of different doses, but a clear understanding of the effects and mechanisms are needed. It has been hypothesized that KOR agonists possesses desirable antiaddictive effects without undesirable side effects [30]. Various studies were conducted in order to determine the biological and the cellular effects of SA in comparison to classic KOR agonist like U50.488 or, U69.593, enadoline or dynorphin A [28].

Stimulation of KOR system antagonises the hedonic or rewarding effects of drugs of abuse and it has been suggested that these effects occur via punishment or aversive-like effects, opposing to the actions of μ -opioid system. Thus, KOR system is upregulated by acute or chronic exposure to drugs of abuse like cocaine and morphine [28].

In animal models, KOR antagonizes the rewarding effects of drugs abuse by modulation of the dopamine levels within the CNS [28].

Studies have shown that chronic exposure to cocaine results in adaptations in the KOR system while KOR agonists prevent alterations in brain function which occur as a consequence of repeated drug consumption. These studies reinforce the idea that KOR system is a part of a negative feedback loop that compensates the increase in dopamine levels in response to cocaine, in order to maintain a steady state [28]. Classical KOR agonists such as U50.488 and U69.593 produced undesired effects including dysphoria, aversion, depression, sedation and emesis what restricted their use as antiaddictive agents [28]. The structurally unique properties of SA have been studied for the development of new anti-addiction therapies.

Although conflicting results of several studies, it was concluded that the choice of the animal and behavioural models, dose of SA administered and duration of administration is responsible for the differences in the results [28].

High doses caused side effects typical of traditional KOR agonists, while lower doses do not present these effects. The reduced side effects comparing to classical KOR agonists makes SA a promising compound to the treatment of drug abuse situations [28].

Recently SA analogues have been synthesized in order to improve behavioural effects and pharmacokinetic properties of SA but, until now, none of these derivatives have been identified as KOR agonists [28].

5. Conclusion Remarks and Future Directions

Although *S. divinorum* has been used for centuries for spiritual and medicinal purposes, its use as a recreational drug is a recent phenomenon. Its potent hallucinogenic activity and its ready availability in smartshops and internet made the plant gained increasing popularity worldwide, especially amongst the young people. Although the relatively safe profile of *S. divinorum*, the exact mechanism, metabolism, toxicity and long-term effects remains largely unclear.

The SA, the major bioactive compound of *S. divinorum*, represents a new class of non-nitrogenous KOR selective agonists, being the responsible for the psychoactive effects of the plant. In addition to its hallucinogenic activity, SA possesses antinociceptive, antidepressant and pro-depressant an anti-addiction effects and also acts in gastrointestinal tract. It has also showed beneficial effects in the treatment of a variety of mental disorders like depression, anxiety, schizophrenia and Alzheimer's disease [24].

Although, further studies regarding the pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of SA are necessary to further ascertain the therapeutic potential of *S. divinorum*.

Nevertheless, the current opinions about the legalization of *S. divinorum* are still divided. Some scientists agree with its legalization because of the low toxicity reported for this drug, but others do not agree because of the extremely strong hallucinations that it produces and, despite the relatively low dependence and toxicity profile, these authors argue that it cannot

be considered as safe drug, and more studies should be conducted. Indeed, the putative toxicity promoted by a long-term consumption of *S. divinorum* was not determined, thus, further research is of utmost interest in order to clarify this issue.

6. Acknowledgements

The authors want to thank to the Portuguese Foundation for Science and Technology (FCT) through the project PEst-OE/SAU/UI0709/2014.

7 - References:

- 1 - Imanshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2006). The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system. *Phytotherapy Research*, 20(6), 427-437.
- 2 - Hernández-Bello, R., García-Rodríguez, R. V., García-Sosa, K., Peña-Rodríguez, L. M., Vázquez-Hernández, M., Ramos-Morales, F. R., Corcoran, O., Sánchez-Medina, A. (2015). Salvinorin A content in legal high products of *Salvia divinorum* sold in Mexico. *Forensic Science International*, 249, 197-201.
- 3 - Turner, D. M. (2004). *Salvinorin: The Psychedelic Essence of Salvia Divinorum*. San Francisco, CA: Panther Press.
- 4- Wu, L.-T., Woody, G., Yang, C., Li, J.-H., & Blazer. (2011). Recent national trends in *Salvia divinorum* use and substance-use disorders among recent and former *Salvia divinorum* users compared with nonusers. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 2, 53-68.
- 5 - Casselman, I., Nock, C. J., Wohlmuth, H., Weatherby, R. P., & Heinrich, M. (2013). From local to global-Fifty years of research on *Salvia divinorum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(2), 1-16.
- 6- Xavier Moreira, F., Carvalho, F., de Lourdes Bastos, M., & Guedes de Pinho, P. (2014). Analytical investigation of legal high products containing *Salvia divinorum* traded in smartshops and internet. *Forensic Science International*, 242, 255-260.
- 7 - Stogner, J., Khey, D. N., Griffin, O. H., Miller, B. L., & Boman, J. H. (2012). Regulating a novel drug: An evaluation of changes in use of *Salvia divinorum* in the first year of Florida's ban. *International Journal of Drug Policy*, 23(6), 512-521.
- 8 - Hoover, V., Marlowe, D. B., Patapis, N. S., Festinger, D. S., & Forman, R. F. (2008). Internet access to *Salvia divinorum*: Implications for policy, prevention, and treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 35(1), 22-27.
- 9 - Lange, J. E., Reed, M. B., Croff, J. M. K., & Clapp, J. D. (2008). College student use of *Salvia divinorum*. *Drug and Alcohol Dependence*, 94(1-3), 263-266.
- 10 - Infarmed. (1993). Decreto Lei 15/93. Legislação Farmacêutica Compilada. Available at: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/068-DL_15_93_VF.pdf. (consulted: august 30th)
- 11 - República, Diário da. (2013). Decreto Lei 54/2013. Available at: http://www.sicad.pt/BK/Institucional/Legislacao/Lists/SICAD_LEGISLACAO/Attachments/849/DL_54_2013.pdf. (consulted: august 30th)

- 12 - Margalho, C., Gallardo, E., Castanheira, A., Vieira, D. N., López-Rivadulla, M., & Real, F. C. (2013). A validated procedure for detection and quantitation of salvinorin A in pericardial fluid, vitreous humor, whole blood and plasma using solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1304, 203-210.
- 13 - Travis, C. R., Ray, G. a., & Marlowe, K. F. (2012). A Report of Nausea and Vomiting with Discontinuation of Chronic Use of *Salvia divinorum*. *Case Reports in Medicine*, 2012, 1-4.
- 14 - Vortherms, T. A., & Roth, B. L. (2006). Salvinorin A: from natural product to human therapeutics. *Molecular Interventions*, 6(5), 257-265.
- 15 - Tsujikawa, K., Kuwayama, K., Miyaguchi, H., Kanamori, T., Iwata, Y.T., Yoshida, T., Inoue, H. (2008). Determination of salvinorin A and salvinorin B in *Salvia divinorum*-related products circulated in Japan. *Forensic Science International*, 180(2-3), 105-109.
- 16 - Harding, W. W., Tidgewell, K., Schmidt, M., Shah, K., Dersch, C. M., Snyder, J., Parrish, D., Deschamps, J. R., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2005). Salvinicins A and B, new neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*. *Organic Letters*, 7(14), 3017-3020.
- 17 - Valdés, L. J., Chang, H. M., Visger, D. C., & Koreeda, M. (2001). Salvinorin C, a new neoclerodane diterpene from a bioactive fraction of the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. *Organic Letters*, 3(24), 3935-3937.
- 18 - Munro, T. A., & Rizzacasa, M. A. (2003). Salvinorins D-F, new neoclerodane diterpenoids from *Salvia divinorum*, and an improved method for the isolation of salvinorin A. *Journal of Natural Products*, 66(5), 703-705.
- 19 - Lee, D. Y., Ma, Z., Liu-Chen, L. Y., Wang, Y., Chen, Y., Carlezon, W. A., Jr., & Cohen, B. (2005). New neoclerodane diterpenoids isolated from the leaves of *Salvia divinorum* and their binding affinities for human kappa opioid receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(19), 5635-5639.
- 20 - Shiota, O., Nagamatsu, K., & Sekita, S. (2006). Neo-clerodane diterpenes from the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. *Journal of Natural Products*, 69(12), 1782-1786.
- 21 - Kutrzeba, L. M., Li, X. C., Ding, Y., Ferreira, D., & Zjawiony, J. K. (2010). Intramolecular transacetylation in salvinorins D and E. *Journal of Natural Products*, 73(4), 707-708.
- 22 - Bigham, A. K., Munro, T. A., Rizzacasa, M. A., & Robins-Browne, R. M. (2003). Divinatorins A-C, new neoclerodane diterpenoids from the controlled sage *Salvia divinorum*. *Journal of Natural Products*, 66(9), 1242-1244.
- 23 - Listos, J., Merska, A., & Fidecka, S. (2011). Pharmacological activity of salvinorin A, the major component of *Salvia divinorum*. *Pharmacological Reports*, 63(6), 1305-1309.
- 24 - Grundmann, O., Phipps, S. M., Zadezensky, I., & Butterweck, V. (2007). *Salvia divinorum* and salvinorin A: An update on pharmacology and analytical methodology. *Planta Medica*, 73(10), 1039-1046.
- 25 - Cunningham, C. W., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2011). Neuropharmacology of the Naturally Occurring κ -Opioid Hallucinogen Salvinorin A. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 316-347.
- 26 - Killinger, B. A., Peet, M. M., & Baker, L. E. (2010). Salvinorin A fails to substitute for the discriminative stimulus effects of LSD or ketamine in Sprague-Dawley rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(3), 260-265.
- 27 - Fichna, J., Schicho, R., Janecka, A., Zjawiony, J. K., & Storr, M. (2009). Selective natural kappa opioid and cannabinoid receptor agonists with a potential role in the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Drug News & Perspectives*, 22(7), 383-392.

- 28 - Kivell, B. M., Ewald, A. W. M., Prisinzano, T. E. (2014). Salvinorin A analogs and other kappa opioid receptor compounds as treatments for cocaine abuse. *Advances in Pharmacology*, 69, 481-511.
- 29 - Braidà, D., Capurro, V., Zani, A., Rubino, T., Viganò, D., Parolaro, D., & Sala, M. (2009). Potential anxiolytic- And antidepressant-like effects of salvinorin A, the main active ingredient of *Salvia divinorum*, in rodents. *British Journal of Pharmacology*, 157(5), 844-853.
- 30 - Nemeth, C. L., Paine, T. A., Rittiner, J. E., Béguin, C., Carroll, F. I., Roth, B. L., Cohen, B. M., Carlezon Jr, W.A. (2010). Role of kappa-opioid receptors in the effects of salvinorin A and ketamine on attention in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 210(2), 263-274.
- 31 - Schmidt, M. S., Prisinzano, T. E., Tidgewell, K., Harding, W., Butelman, E. R., Kreek, M. J., & Murry, D. J. (2005). Determination of Salvinorin A in body fluids by high performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization. *Journal of Chromatography B*, 818(2), 221-225.
- 32 - Hooker, M. J., Xu, Y., Schiffer, W., Shea, C., Carter, P., Fowler, J. S. (2008). Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, salvinorin A in primates parallels the rapid onset, short duration of effects in humans. *Neuroimage*. 41(3), 1044-1050.
- 33 - Teksin, Z. S., Lee, I. J., Nemieboka, N. N., Othman, A. A., Upreti, V. V., Hassan, H. E., Syed, S. S., Prisinzano, T. E., & Eddington, N. D. (2009). Evaluation of the transport, in vitro metabolism and pharmacokinetics of Salvinorin A, a potent hallucinogen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(2), 471-477.
- 34 - Pichini, S., Abanades, S., Farre, M., Pellegrini, M., Marchei, E., Pacifici, R., Torre Rde, L., & Zuccaro, P. (2005). Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non-conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after *Salvia divinorum* smoking. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 19(12), 1649-1656.
- 35 - McDonough, P. C., Holler, J. M., Vorce, S. P., Bosy, T. Z., Magluilo, J., Jr., & Past, M. R. (2008). The detection and quantitative analysis of the psychoactive component of *Salvia divinorum*, salvinorin A, in human biological fluids using liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 32(6), 417-421.
- 36 - Barnes, B. B., & Snow, N. H. (2012). Analysis of Salvinorin A in plants, water, and urine using solid-phase microextraction-comprehensive two-dimensional gas chromatography-time of flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1226, 110-115.
- 37 - Moreno, I., da Fonseca, B., Oppolzer, D., Martinho, A., Barroso, M., Cruz, A., Queiroz, J.A, Gallardo, E. (2013). Analysis of Salvinorin A in urine using microextraction in packed syringe and GC-MS/MS. *Bioanalysis*, 5(6), 661-8.
- 38 - Pichini, S., Marchei, E., García-Algar, O., Gomez, A., Di Giovannandrea, R., Pacifici, R. (2014). Ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of hallucinogenic drugs in hair of psychedelic plants and mushrooms consumers. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis*, 100, 284-9.
- 39 - Harding, W. W., Schmidt, M., Tidgewell, K., Kannan, P., Holden, K. G., Gilmour, B., Navarro, H., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2006). Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: semisynthesis of salvinicins A and B and other chemical transformations of salvinorin A. *Journal of Natural Products*, 69(1), 107-112.
- 40 - Harding, W. W., Tidgewell, K., Byrd, N., Cobb, H., Dersch, C. M., Butelman, E. R., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2005). Neoclerodane diterpenes as a novel scaffold for mu opioid receptor ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(15), 4765-4771.

- 41 - Munro, T. A., Rizzacasa, M. A., Roth, B. L., Toth, B. A., & Yan, F. (2005). Studies toward the pharmacophore of salvinorin A, a potent kappa opioid receptor agonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(2), 345-348.
- 42 - Lee, D. Y., Yang, L., Xu, W., Deng, G., Guo, L., & Liu-Chen, L. Y. (2010). Synthesis and biological evaluation of C-2 halogenated analogs of salvinorin A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(19), 5749-5752.
- 43 - Beguin, C., Richards, M. R., Li, J. G., Wang, Y., Xu, W., Liu-Chen, L. Y., Carlezon, W. A., Jr., & Cohen, B. M. (2006). Synthesis and in vitro evaluation of salvinorin A analogues: effect of configuration at C(2) and substitution at C(18). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(17), 4679-4685.
- 44 - Holden, K. G., Tidgewell, K., Marquam, A., Rothman, R. B., Navarro, H., & Prisinzano, T. E. (2007). Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: exploration of the 1-position. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(22), 6111-6115.
- 45 - Harding, W.W., Schmidt, M., Tidgewell, K., Kannan, P., Holden, K.G., Dersch, C.M., Rothman, R.B., and Prisinzano, T.E. (2006) Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: Selective modification of the furan ring. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 16, 3170-3174.
- 46 - John, T. F., French, L. G., & Erlichman, J. S. (2006). The antinociceptive effect of Salvinorin A in mice. *European Journal of Pharmacology*, 545(2-3), 129-133.
- 47 - Capasso, R., Borrelli, F., Capasso, F., Siebert, D. J., Stewart, D. J., Zjawiony, J. K., & Izzo, A. A. (2006). The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A inhibit enteric cholinergic transmission in the guinea-pig ileum. *Neurogastroenterology & Motility*, 18(1), 69-75.
- 48 - Capasso, R., Borrelli, F., Zjawiony, J., Kutrzeba, L., Aviello, G., Sarnelli, G., Capasso, F., & Izzo, A. A. (2008). The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A reduce inflammation-induced hypermotility in mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 20(2), 142-148.
- 49 - Braida D, Limonta V, Capurro V, Fadda P, Rubino T, Mascia P, Zani A, Gori E, Fratta W, Parolaro D, Sala M. (2008). Involvement of kappa-opioid and endocannabinoid system on Salvinorin A-induced reward. *Biological Psychiatry*. 63(3):286-292.
- 50 - Zawilska, J., & Wojcieszak, J. (2013). *Salvia divinorum*: from Mazatec medicinal and hallucinogenic plant to emerging recreational drug. *Human Psychopharmacology*, 28(5), 403-412.
- 51 - Mowry, M., Mosher, M., & Briner, W. (2003). Acute Physiologic and Chronic Histologic Changes in Rats and Mice Exposed to the Unique Hallucinogen Salvinorin A. *Journal of Psychoactive Drugs*, 35(3), 379-382.
- 52 - Mendelson, J. E., Coyle, J. R., Lopez, J. C., Baggott, M. J., Flower, K., Everhart, E. T., Munro, T. A., Galloway, G. P., & Cohen, B. M. (2011). Lack of effect of sublingual salvinorin A, a naturally occurring kappa opioid, in humans: a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(4), 933-939.
- 53 - Addy, P. H. (2012). Acute and post-acute behavioral and psychological effects of salvinorin A in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 220(1), 195-204.
- 54 - Maqueda, A. E., Valle, M., Addy, P. H., Antonijuan, R. M., Puentes, M., Coimbra, J., Ballester, M. R., Garrido, M., González, M., Claramunt, J., Barker, S., Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Riba, J. (2015). Salvinorin-A induces intense dissociative effects, blocking external sensory perception and modulating interoception and sense of body ownership in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-14.

55 - Zhang, Y., Butelman, E. R., Schlussman, S. D., Ho, A., & Jeanne, M. (2005). Effects of the plant-derived hallucinogen salvinorin A on basal dopamine levels in the caudate putamen and in a conditioned place aversion assay in mice : agonist actions at kappa opioid receptors. *Psychopharmacology*, 551-558.

Anexo II - Modelo de receita médica prescrita por via eletrónica e guia de tratamento

GOVERNO DE PORTUGAL		Receita Médica N°	
		(representação em código de barras e caracteres)	
Utente:	(N° do utente em código de barras e caracteres)		
Telefone:	R. G.:		
Entidade Responsável:			
N° de beneficiário:	(representação em código de barras e caracteres)		
(N° da cédula profissional em código de barras e caracteres ou número de prescrição)	(Nome profissional) Especialidade Telefone	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)	
R	DCI/nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	M.º	Extensão Identificação Ótica
1			
2			
3			
4			
Validade: 30 dias		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Pretendo exercer o direito de opção (assinatura do/da utente)	
Data: aaaa-mm-dd			

Guia de tratamento para o utente	
Receta Médica N°:	(representação em código de barras e caracteres)
Local de Prescrição:	
Prescritor:	Telefone:
Utente:	
Código Acesso:	Código Direito opção:
<small>(informação a utilizar para dispensa de medicamentos, farmácia...)</small>	
DCI/nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N°
1	
2	
3	
4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1	(*)
2	(*)
3	(*)
4	(*)
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> • Consulte «Pesquisa Medicamentos», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09:00-13:00 e 14:00-17:00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico. 	
Data: aaaa-mm-dd	
Processado por computador - software versão - empresa	

Anexo IV - Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfartamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo do movimento. f) Higiene oral e da orofaringe. g) Endoparasitoses intestinais. h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites. i) Odontalgias. j) Profilaxia da cárie dentária. k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio. l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral. m) Estomatite aftosa.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal. d) Tosse e rouquidão. e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hiperssecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1º grau, incluindo as solares. b) Verrugas. c) Acne ligeiro a moderado. d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas. e) Micoses interdigitais. f) Ectoparasitoses. g) Picadas de insectos. h) Pitiríase capitis (caspa). i) Herpes labial. j) Feridas superficiais. l) Dermatite das fraldas. m) Seborreia. n) Alopecia. o) Calos e calosidades. p) Frieiras. q) Tratamento da pitiríase versicolor. r) Candidíase balânica. s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal. t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.
Nervoso/psique	<ul style="list-style-type: none"> a) Cefaleias ligeiras a moderadas. b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar. c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio. d) Ansiedade ligeira temporária. e) Dificuldade temporária em adormecer.
Muscular/ósseo	<ul style="list-style-type: none"> a) Dores musculares ligeiras a moderadas. b) Contusões. c) Dores pós-traumáticas. d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite).

	<p>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</p> <p>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</p> <p>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</p>
Geral	<p>a) Febre (menos de três dias).</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada.</p> <p>c) Prevenção de avitaminoses.</p>
Ocular	<p>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.</p> <p>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p> <p>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p>
Ginecológico	<p>a) Dismenorreia primária.</p> <p>b) Contraceção de emergência.</p> <p>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</p> <p>d) Higiene vaginal.</p> <p>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal.</p> <p>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exarcebação pré-menstrual.</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génitourinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.</p>
Vascular	<p>a) Síndrome varicoso—terapêutica tópica adjuvante.</p> <p>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</p>