



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Drogas sintéticas e seus precursores: revisão sistemática de canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, efedrina e dimetilamina**

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

**Carlos Manuel Carrilho Henriques**

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

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba

**Covilhã, abril de 2018**

## **Dedicatória**

Este momento não teria chegado se a minha família não me tivesse apoiado para chegar até aqui, ao meu tio e a minha avó onde quer que estejam sei que se iriam orgulhar deste momento e por isso apesar de não estarem presentes este trabalho é dedicado a eles.

# Agradecimentos

Agradeço a Prof. Doutora María Eugenia Gallardo Alba, por ter aceitado a orientação deste trabalho, por todo o apoio, sobretudo nas alturas mais difíceis, pela confiança em mim depositada e como não poderia deixar de ser pelo seu conhecimento técnico-científico e experiência profissional essenciais para a realização deste trabalho.

A Dra. Estela Rito e toda a restante equipa da Farmácia Higiene, no Soito, pela disponibilidade e simpatia com que me acolheram no estágio curricular e também pelos conhecimentos que me transmitiram durante a duração do mesmo.

Aos meus amigos André, Manuel, Ricardo e João, pelo incentivo e companheirismo não só ao longo deste trabalho, mas também de todo o meu percurso académico.

À minha família em especial ao meu pai Jacques, a minha mãe Emília e ao meu irmão Rafael pelos valores que me ensinaram, pela motivação que me deram e pela paciência que demonstraram, sem os quais não teria chegado até aqui.

# Resumo

O presente relatório encontra-se inserido na unidade curricular intitulada Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e no âmbito da qual realizei um estágio referente à componente de farmácia comunitária, bem como um trabalho de revisão bibliográfica no campo das novas substâncias psicoativas que cada vez mais frequentemente são usadas como drogas de abuso, devido à sua natureza sintética, bem como a sua facilidade de fabrico, transporte e aquisição.

Como tal, tive a oportunidade de aplicar, em contexto prático, todos os conhecimentos adquiridos ao longo deste curso, permitindo-me não só tomar contacto com todas as tarefas e responsabilidades que um Farmacêutico possui no contexto da Farmácia Comunitária.

No que concerne ao trabalho de revisão bibliográfica (Capítulo 1) foi escolhido este tema pois o consumo de novas substâncias psicoativas (NSP) tem sido uma tendência crescente a nível europeu e mundial, sendo atualmente a compreensão do fenómeno e a atuação sobre ele uma das grandes preocupações quer dos governos, quer das instâncias internacionais responsáveis pelo acompanhamento e regulação da atuação na problemática das drogas na vertente da redução da procura e da redução da oferta.

As drogas sintéticas, contrariamente às drogas naturais, são produzidas quimicamente em laboratório. A sua estrutura química pode ser idêntica ou diferente das drogas de origem natural, e os seus efeitos são projetados para imitar ou até mesmo aumentar o das drogas naturais.

Neste documento procurou-se abordar aquelas substâncias que são mais consumidas, sendo elas: os canabinóides sintéticos, as catinonas sintéticas, a efedrina, a dimetimetilamina e seus derivados.

Sobre as mesmas é feita uma breve introdução histórica, a forma como são apresentadas para consumo, os seus efeitos e como tratar a dependência destas. É também abordada a sua farmacocinética, o efeito que provocam a nível cerebral e a forma como são metabolizadas.

Todas elas têm em comum o facto de serem estimulantes e atuar a nível do sistema nervoso central (SNC), alterando o nível normal de monoaminas cerebrais, o que explica os efeitos que provocam e que faz com que cada vez haja um consumo maior das mesmas.

Relativamente ao estágio realizado em Farmácia Comunitária (Capítulo 2), este decorreu na Farmácia Higiene, no Soito, entre os dias 11 de setembro e 19 de janeiro. Este estágio permitiu-me desenvolver competências em diversas áreas de responsabilidade de um farmacêutico comunitário, nomeadamente no que se refere às instalações, recursos humanos e materiais que uma farmácia deve possuir, aprovisionamento e armazenamento de medicamentos, interação com os utentes, dispensa de medicamentos e outros produtos de

saúde, prestação de outros cuidados de saúde, manipulação de medicamentos e tarefas referentes à contabilidade e gestão de uma farmácia.

### **Palavras-chave**

Drogas sintéticas; Canabinóides sintéticos; Catinonas; Efedrina; Dimetilamina; Farmácia comunitária.

# Abstract

The present essay is part of the last curricular module, entitled Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences Internship, for which I have performed an internship in Community Pharmacy, as well as a review article in the field of new psychoactive drugs, which are increasingly used as drugs of abuse, given their synthetic nature and ease of manufacture, transportation and purchase.

As so, I have had the opportunity to apply, in practice, all the knowledge acquired throughout this course, allowing me not only to be in contact with all the tasks but also with all the responsibilities that a Pharmacist faces in the context of Community Pharmacy.

In what concerns the review article, I have chosen this theme since I verified that the consumption of New Psychoactive Substances (NPS) has been growing both at European and worldwide levels, and the knowledge and actions towards them have become a major concern both for governments and international authorities responsible for accompanying and regulation in the field of drug policy, as regards the reduction in demand and offer.

Synthetic drugs, in contrast to natural drugs, are chemically produced in laboratory. Their chemical structure can be identical or different from naturally occurring compounds, and their effects are intended to replicate or even increase those presented by their natural counterparts.

In this thesis I have tried to approach the most consumed synthetic drugs, such as synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, ephedrine, amphetamines, and dimethylamine and derivatives.

For each one of them a brief historical introduction is presented, as well as how they are presented for consumption, their effects and respective treatment for addiction. Their pharmacokinetics, effects on the brain and metabolism have been addressed as well. All of these drugs have stimulant properties, and act on the central nervous system, altering the normal levels of brain monoamines, which explains their effects and the growing trend in their consumption.

Regarding the internship in a Community Pharmacy (Chapter Two), this has taken place at Farmácia Higiene, Soito, between the 11th September 2017 and 10th January 2018. This internship has allowed me to develop competences in many of the responsibility fields that a community pharmacist must have concerning infrastructure, human resources and materials, provisioning and storage of drugs, drug and other health products' disposal, provision of health care, drug manipulation and tasks regarding the financial accounting and management of a pharmacy.

## **Keywords**

Synthetic drugs; synthetic cannabinoids; cathinones; ephedrine; dimethylamine; Community Pharmacy.

# Índice

Capítulo 1 - Drogas sintéticas e seus precursores: revisão sistemática de canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, efedrina e dimetilamina .....	1
1 - Introdução teórica.....	1
1.1.  Objetivo.....	1
1.2.  Material e métodos.....	1
1.3.  Contextualização sobre o consumo de drogas de abuso .....	1
2 - Drogas Sintéticas.....	10
2.1.  Principais drogas sintéticas.....	10
2.1.1.  Canabinóides sintéticos.....	10
2.1.2.  Naturais vs. Sintéticos .....	13
2.1.3.  Apresentação e consumo .....	13
2.1.4.  Mecanismo de ação, Toxicocinética e Efeitos.....	16
2.1.5.  Tratamento .....	18
2.2.  Catinonas.....	19
2.2.1.  Introdução .....	19
2.2.2.  Apresentação e consumo .....	22
2.2.3.  Mecanismo de ação, Toxicocinética e Efeitos.....	24
2.2.4.  Tratamento .....	28
2.3.  Efedrina .....	29
2.3.1.  Introdução .....	29
2.3.2.  Apresentação e consumo .....	31
2.3.3.  Mecanismo de ação, Toxicocinética, e Efeitos .....	31
2.3.4.  Tratamento .....	33
2.4.  Dimetilamina / Alternativa a efedrina.....	33
2.4.1.  Apresentação.....	33
2.4.2.  Apresentação e consumo .....	35
2.4.3.  Mecanismo de ação, Toxicocinética e Efeitos.....	35
2.4.4.  Tratamento .....	39
3. Conclusão .....	40
Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária .....	40
1 - Introdução .....	40
2 - Localização geográfica, contextualização da farmácia e utentes .....	42
2.1.  Recursos humanos.....	42



2.2.	Sistemas informáticos .....	43
2.3.	Organização Física da Farmácia.....	43
2.4.	Área de atendimento ao público e de exposição .....	44
2.5.	Área de verificação de encomendas / Armazém .....	45
2.6.	Escritório/Sala de atendimento personalizado .....	46
2.7.	Equipamento informático .....	47
2.8.	<i>Stocks</i> e critérios de aquisição .....	47
2.9.	Fornecedores.....	48
2.10.	Encomendas .....	48
2.11.	Receção de encomendas .....	48
2.12.	Etiquetas de códigos de barras e preços .....	50
2.13.	Controlo de prazos de validade.....	51
2.14.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	51
2.15.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica .....	53
2.16.	Receituário .....	54
2.17.	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial .....	55
2.18.	Estupefacientes e psicotrópicos.....	55
2.19.	Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e Automedicação .....	56
2.20.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	57
2.21.	Produtos para alimentação especial e dietética .....	58
2.22.	Produtos dietéticos infantis.....	58
2.23.	Fitoterapia e suplementos nutricionais .....	59
2.24.	Medicamentos de uso veterinário .....	59
2.25.	Dispositivos médicos .....	60
2.26.	Cuidados de Saúde Prestados .....	61
2.27.	Preparação de medicamentos .....	62
2.28.	Contabilidade e Gestão.....	63
3 -	Conclusão .....	66
	Bibliografia .....	68
	Anexos.....	77

# Lista de Figuras

- Figura 1- Número de NPS notificadas pelo sistema europeu de alerta desde 2005 ate 2014. (Adaptado de EMCDDA). 4
- Figura 2- Número de apreensões de novas substâncias psicoativas por país (mapa) e por categoria de substância. (Adaptado de Pie Chart, 2013). 4
- Figura 3- Mecanismo de neurotransmissão na presença de cocaína e suas alterações nos receptores dopaminérgicos. 8
- Figura 4- Principais mecanismos de atuação de drogas agonistas e antagonistas na neurotransmissão. (Adaptado de Sutapa & Deeptanshu 2015). 9
- Figura 5- Estrutura química do composto JWH-018, canabinóide agonista sintético. (Adaptado de Dennis, Aaron & Brent 2013). 11
- Figura 6- Estrutura química do composto AM2201. (Fonte: Dennis, Aaron & Brent, 2013). 12
- Figura 7- Estruturas químicas do  $\Delta^9$ -THC e do JWH-018 (Olga Malyshevskaya , Kosuke Aritake, Mahesh K. Kaushik, Nahoko Uchiyama, Yoan Cherasse , Ruri Kikura-Hanajiri & Yoshihiro Urade- Natural ( $\Delta^9$ -THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids). 13
- Figura 8- Embalagens de canabinóides sintéticos, apresentados como incenso e misturas de ervas. Estes produtos são vendidos em sob vários nomes, sendo os mais comuns “Spice”, “K2”, “Yucatan Fire”, “Sence”, “Smoke”, “Genie” e “Algerian Blend” (EMCDDA, 2013). 14
- Figura 9- Esquema representativo dos diversos canabinóides sintéticos existentes. Os canabinóides sintéticos constituem o maior grupo de compostos atualmente monitorizados a nível europeu pelo EMCDDA. (Adaptado de Behonick et al., 2014). 15
- Figura 10- Atuação dos canabinóides ao nível neurológico. (Adaptado de Antsyborov Andrey Viktorovich et al.,2017). 17
- Figura 11- Esquema representativo das diversas catinonas sintéticas e a sua estrutura bas. (Fonte: Adaptado de Valente et al. (2014)). 20
- Figura 12- Estrutura química das diversas catinonas clássicas. (Fonte, <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/descricao-quimica> consultado dia (16/04/2018).) 21
- Figura 13 - Estrutura química dos diversos derivados da pirrolidinopropiofenona. (Fonte: <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/descricao-quimica> consultado dia (16/04/2018)). 21
- Figura 14 - Estrutura química dos diversos derivados 3,3-Metoxienedioxilo catinona. (Fonte, <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/descricao-quimica> consultado dia (16/04/2018)). 22
- Figura 15- Estrutura química das diversas catinonas mistras. (Fonte, <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/descricao-quimica> consultado dia (16/04/2018). 22
- Figura 16 - Embalagens de catinonas sintéticas. (Fonte: <https://www.findatopdoc.com/Healthy-Living/What-Do-Synthetic-Cathinones-Look-Like> (consultado dia 17/04/2018)). 23
- Figura 17- Representação esquemática das diversas formas de consumo de catinonas.

(Fonte: <a href="http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/tendencia-das-substancias-psicoativas">http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/tendencia-das-substancias-psicoativas</a> consultado dia (17/04/2018)).	24
Figura 18 - Metabolismo da catinona adaptado de (Valente <i>et al.</i> 2014)	25
Figura 19 - Metabolismo de fase 1 da mefedrona (adaptado de Valente <i>et al.</i> 2014)	26
Figura 20 - Metabolismo de Fase II da mefedrona adaptado de (Valente <i>et al.</i> 2014)	27
Figura 21- Estrutura química da epinefrina. (Fonte: Limberger <i>et al.</i> 2012)	30
Figura 22- Embalagens de efedrina. (Fonte: <a href="http://www.zonamuscular.org/2008/09/la-efedrina-el-nuevo-suplemento-del.html">http://www.zonamuscular.org/2008/09/la-efedrina-el-nuevo-suplemento-del.html</a> (consultado dia 17/04/2018)).	31
Figura 23 - Estrutura química da Dimetilamina. (Fonte: <a href="http://educacao.globo.com/quimica/assunto/quimica-organica/compostos-nitrogenados.html">http://educacao.globo.com/quimica/assunto/quimica-organica/compostos-nitrogenados.html</a> -consultado dia 10/04/2018).	34
Figura 24-Estrutura química de $\beta$ recetores com DMAA. (fonte: (Fábregas <i>et al.</i> , 2010)).	35

# Lista de Tabelas

Tabela 1- Consumo de substâncias psicoativas no festival NOS ALIVE. (Adaptado de SICAD). 7

Tabela 2- Manifestações clínicas provocadas pela toxicidade das catinonas sintéticas. Adaptado de Prosser and Nelson (2012). 28

Tabela 3- Diferentes amins e suas funções. Fonte: adaptado de European Journal of Food Research & Review, 2(4): 93-100, 2012. 37

# Lista de Acrónimos

AIM: Autorização de Introdução no Mercado  
ANF: Associação Nacional de Farmácias  
APICA: N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indole-3-carboxamida  
APINACA: N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazole-3-carboxamida  
BZP: 1-benzilpiperazina  
Ca<sup>2+</sup>: cálcio  
CB: Recetores Canabinóides  
CCF: Centro de Conferências de Faturação  
CM: Manejo de contingências  
CNPEM: Código Nacional para a Prescrição Eletrónica do respetivo Medicamento  
CYP450: Citocromo P450  
CYP2D6: Citocromo P450 2D6  
DA: Dopamina  
DEA: Órgão para o Controle/Combate das Drogas nos EUA (do inglês- *Drug Enforcement Administration*)  
DIM: Delegados de Informação Médica  
DMAA: Dimetilamina  
DT: Diretora Técnica.  
EMA: Agência Europeia do Medicamento  
EMCDDA: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência  
FH: Farmácia Higiene  
GABA: Ácido gama-aminobutírico  
INE: Instituto Nacional de Estatística.  
INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.  
IPSS: Instituições Particulares de Solidariedade Social  
IVA: Imposto sobre o Valor Acrescentado  
K<sup>+</sup>: Potássio  
MDEA: 3,4-metilenodioxil-N-etilamfetamina  
MDMA: 3,4-metilenodioximetamfetamina  
MDPV: metilenodioxipirovalerona  
MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica.  
MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.  
NE: Norepinefrina  
NPS: Novas substâncias psicoativas  
PVA: Preço de Venda ao Armazenista  
PVF: Preço de Venda à Farmácia  
PVP: Preço de Venda ao Público

RCM: Resumo das Características do Medicamento.

SNC: Sistema Nervoso Central.

SNS: Serviço Nacional de Saúde

TCC: terapia cognitivo - comportamental

THC: Tetrahydrocannabinol

$t_{1/2}$ : Tempo de semivida

UNODC: *United Nations Office on Drugs and Crime*

5-HT: Serotonina

$\Delta^9$ -THC: trans- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol

# Capítulo 1 - Drogas sintéticas e seus precursores: revisão sistemática de canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, efedrina e dimetilamina

## 1. Introdução Teórica

### 1.1. Objetivo

No presente trabalho de investigação propõe-se a execução de uma revisão bibliográfica referente ao conhecimento atual sobre as novas substâncias psicoativas como os canabinóides sintéticos, as catinonas, a efedrina, e a dimetilamina; devido à sua cada vez mais crescente utilização enquanto drogas de abuso.

### 1.2. Material e métodos

Para a execução do presente trabalho procedeu-se a uma pesquisa sistemática no Google, no Google académico e na base de dados PubMed e Google académico com base nos seguintes termos: “novas drogas psicoativas”, “canabinóides sintéticos”, “efedrina”, “dimetilamina” e a sua conjugação com “consumo”, “efeitos”, “usos” e “tratamento”.

A pesquisa foi realizada em Português e em Inglês, tendo sido incluídos artigos de investigação, de revisão bibliográfica e casos clínicos. A pesquisa foi realizada entre Setembro de 2017 e Abril de 2018 sendo restringida a artigos “full text”.

### 1.3. Contextualização sobre o consumo de drogas de abuso

Historicamente os gregos recorriam a substâncias como o ópio e vinho para tratar os doentes, o que estava relacionado com alguns rituais judaicos e cristãos [1]. Atualmente, o consumo de drogas é utilizado igualmente para fins terapêuticos, religiosos e culturais, embora a sua utilização esteja relacionada com a transmissão cultural e reprodução social de cada país [2].

Na Idade Média, o uso de substâncias psicoativas fazia parte de rituais diversos e regulado essencialmente, pela moral e religião, passando após alguns anos para o domínio da medicina e farmacologia [1].

Porém com o avançar dos anos e devido à problematização social da toxicod dependência que ocorreu nos finais do século XVIII o uso de substâncias psicoativas manifestou-se como uma preocupação. No ano de 1909, em Xangai, realizou-se a primeira conferência internacional sobre a toxicod dependência, por iniciativa dos Estados Unidos (EUA) e com a participação de 14 países [3].

A aplicação das leis da droga em Portugal não foi aleatória e revela uma associação com o cenário social interno e as diversas modalidades legislativas sobre a droga. A evolução aplicativa das leis da droga ao nível nacional pode ser agrupada em cinco quadros de referência, as Leis de 1927, de 1970, de 1983, de 1993 e de 2002 [3].

Embora importe ressaltar que as leis que foram criadas em Portugal são o espelho de alguns movimentos internacionais, considera-se que a droga é “colocada como mercadoria comercial e fiscal, cujo comércio deve ser fiscalizado pelo Estado, sem que haja procedido ao desenho jurídico-social do perfil do consumidor e, limitando-se o legislador a prever a posterior regulamentação dos aspetos em que a droga se situa no contexto farmacêutico, nomeadamente no que concerne à venda e distribuição de produtos psicoativos como por exemplo morfina, cetamina...” [3].

Após o século XIX, as várias tentativas de regular o consumo passaram a ser mais frequentes, apesar da premissa central ser acabar com o consumo de drogas, optou-se por modelos de regulamentação que criminalizam a produção, o comércio e consumo das substâncias determinadas como ilícitas [4].

O decreto-lei nº 430/83, de 13 de dezembro implementou inicialmente o paradigma de intervenção, introduzindo as intervenções de carácter preventivo e, no ano de 1988, as Nações Unidas aprovaram a convenção contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas, que foi, entretanto, ratificada por Portugal e deu origem ao decreto-lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro.

Como tal e sabendo que desde a antiguidade que o Homem consome substâncias que, na maioria dos casos não apresentam necessidade clínica comprovada, nesta revisão bibliográfica tentou abordar-se a matéria relativa sobre as novas drogas consumidas atualmente. Estas são de origem sintética e a sua síntese, tráfico e consumo tem vindo a aumentar exponencialmente e como tal têm aparecido um grande número de” novas substancias psicoativas”. Sendo que estas têm sido usadas para fins recreativos como alterações de



humor, da percepção e do comportamento, podendo inclusivamente causar alterações de parâmetros fisiológicos [5].

Entende-se por "Novas Substâncias Psicoativas- (NPS)" um novo estupefaciente ou um novo psicotrópico, puro ou numa preparação, que não seja controlado pela Convenção Única das Nações Unidas de 1961 sobre os estupefacientes, nem pela Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, mas que possa constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias enumeradas nessas convenções [6].

O termo "novo" não se refere unicamente a substâncias recém-inventadas ou recém-sintetizadas, mas também às recentemente disponíveis no mercado ou às que são usadas de forma imprópria (onde se incluem os fármacos psicoativos). De uma forma geral, as NPS atualmente sintetizadas, são criadas para imitar os efeitos das existentes naturais ou sintéticas já controladas no âmbito da legislação e lista das referidas convenções. Outras são quimicamente semelhantes às substâncias psicoativas controladas, mas ao mesmo tempo suficientemente diferentes em termos da sua estrutura molecular para não serem incluídas nas referidas listas. Tem-se verificado que à medida que o controlo é exercido sobre as NPS, são criadas variantes das mesmas [7].

Como tal recentemente o mercado das NPS, tem tido um crescimento exponencial pois segundo o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA), constata-se que nos últimos cinco anos, houve um aumento sem precedentes do número, tipo e disponibilidade de novas substâncias psicoativas na Europa, continuando esta tendência, durante 2014 um total de 101 novas substâncias foram comunicadas pela primeira vez à União Europeia (EU). Entre 2008 e 2013 houve um aumento de sete vezes no número de apreensões de NPS comunicadas em toda a Europa. Os canabinóides sintéticos que são vendidos como substitutos legais para *cannabis*, representaram a maioria destes valores, com mais de 21.000 apreensões, de quase 1,6 toneladas. As catinonas sintéticas, que são vendidas como substitutos legais de estimulantes como anfetaminas e 3,4, metilendioximetanfetamina o ecstasy (MDMA), foram o segundo maior grupo, com quase 11.000 apreensões com peso superior a 1,1 toneladas. Juntos, os canabinóides sintéticos e catinonas representaram quase 70% do número total de apreensões e mais de 85% do peso apreendido de NPS durante 2013 [8]. Anualmente são emitidos alertas bem como relatórios anuais sobre a problemática das drogas e do seu consumo em Europa, exemplo disso são as figuras 1 e 2.

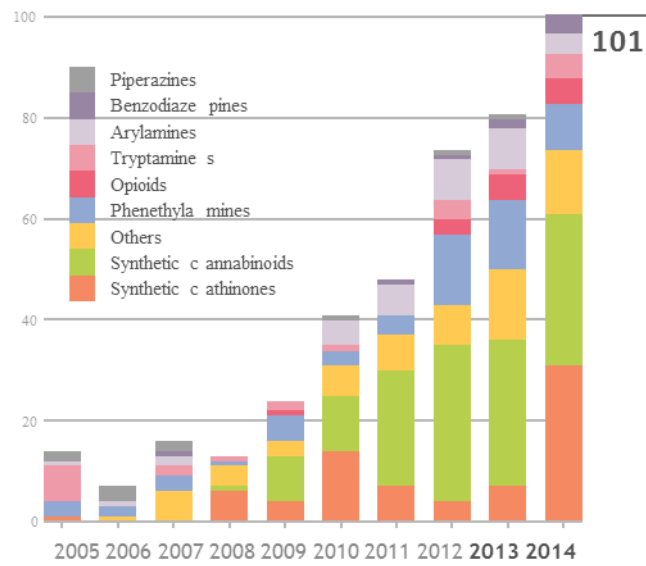


Figura 1- Número de NPS notificadas pelo sistema europeu de alerta desde 2005 ate 2014. (Adaptado de EMCDDA).

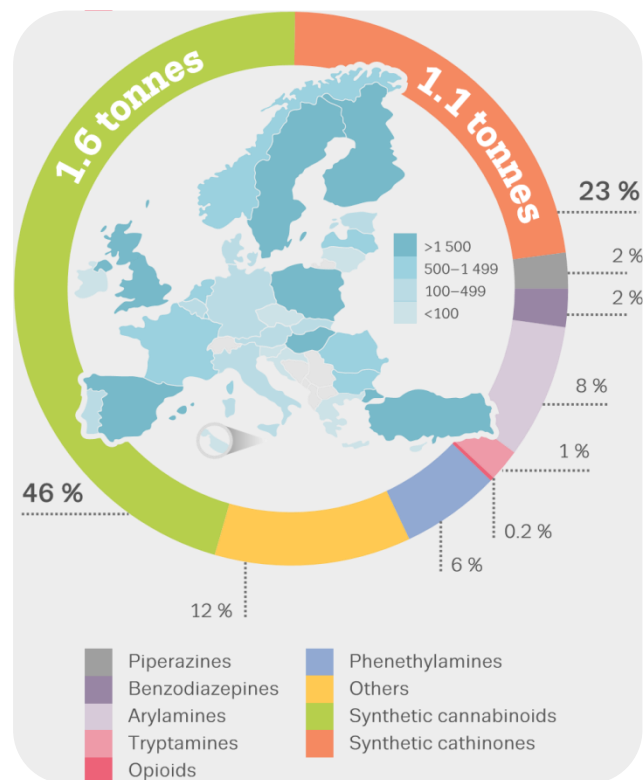


Figura 2- Número de apreensões de novas substâncias psicoativas por país (mapa) e por categoria de substância. (Adaptado de Pie Chart, 2013).

A última avaliação global de drogas sintéticas, informou que o fabrico destas drogas se dispersou para além dos mercados estabelecidos, na Europa, América do Norte e Oriente, Ásia, África Ocidental e América Central e do Sul.

O risco do fabrico de drogas sintéticas em vários países também foi intensificado pela extensa disponibilidade de produtos químicos, os quais são precursores destas substâncias. As drogas sintéticas quando são produzidas clandestinamente, não são tipicamente substâncias farmacêuticas controladas e destinadas para uso médico. Os medicamentos de *design* são uma forma de drogas sintéticas, que contêm estruturas moleculares modificadas de substâncias ilegais e controladas, contudo estas são modificadas para cumprir as leis de drogas existentes [9].

Durante mais de três décadas, tem existido atenção a nível mundial sobre o uso e abuso de drogas sintéticas. O *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)* alertava já para o abuso de drogas de desenho desde os inícios dos anos 80, pois evidenciou-se que estava a ocorrer o desvio de substâncias controladas, destinadas a uso médico, para o mercado negro. Esta preocupação foi essencialmente, para com os efeitos na saúde e segurança dos cidadãos que começaram a usar e abusar das drogas criadas sob o ponto de vista farmacêutico, bem como de outros produtos sintéticos modificados. Devido à falta de pesquisa sobre muitas dessas substâncias sintéticas e seus derivados, o alcance total dos seus efeitos e perigos potenciais ainda não é bem conhecido. Consequentemente a preocupação com o aumento relatado no uso de drogas sintéticas como estimulantes levou alguns investigadores a suspender temporariamente as substâncias específicas.

A nível legislativo, também se começou a ter uma preocupação maior como tal, o Conselho da Europa nos finais dos anos 90 reuniu-se para se debruçar sobre as substâncias psicoativas que não se enquadravam dentro das regras definidas pelas convenções internacionais sobre drogas [7]. Pois, apesar de já existir legislação referente a substâncias controladas, como eram substâncias novas e desconhecidas estas conseguiam ser "invisíveis" aos olhos da lei.

Em termos histórico-legais uma das primeiras leis que surgiu a nível histórico foi a a Lei de Substâncias Controladas (CSA) que foi promulgada como: Abuso Integral de Drogas, Lei de Prevenção e Controlo 1970 [10]. Esta lei regula o fabrico, posse, uso, importação e distribuição de certos medicamentos, substâncias e produtos químicos precursores. Sob o controlo da CSA, as substâncias podem ser classificadas através de diversos fatores [10]:

- Potencial real ou relativo de abuso;
- Evidências científicas conhecidas de efeitos farmacológicos;
- Conhecimento científico atual da substância;
- Histórico e padrão atual de abuso;
- Objetivo, duração e significado do abuso;

- Risco para a saúde pública,
- Possibilidade de dependência psíquica ou fisiológica.

Em Portugal relativamente às NPS, apenas foram tomadas, em 2012, novas medidas relativamente à expansão do fenómeno das Novas Substâncias Psicoativas, através da Lei n.º 13/2012 de 26 de março, o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que aprova o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas. Nesta sequência, a Assembleia da República aprovou a Resolução n.º 5/2013 de 28 de janeiro, na qual recomendou ao Governo "a aprovação de normas para a proteção da saúde pública e a tomada de medidas neste âmbito". Face à existência do "consenso formado em torno da perigosidade de novas substâncias psicoativas já conhecidas e da suscetibilidade de, assim, prever novas contraordenações, julgou-se indispensável estabelecer medidas sanitárias de efeito imediato contra as NSP" [7].

Apesar de ainda não haver um grande conhecimento do uso de NSP a nível europeu, sobretudo no que diz respeito a frequências e padrões de consumo. Um estudo promovido há dois anos pelo Eurobarómetro [11], permitiu comparar, pela primeira vez, a situação de diferentes países da Europa em relação às NSP (descritas no relatório como "novas substâncias que imitam os efeitos de drogas ilícitas").

De acordo com o estudo, 5% dos jovens inquiridos (15-24 anos, N=12.000) em vinte sete países europeus, já consumiu NSP alguma vez na vida. Portugal apresenta uma prevalência um pouco superior à média (6%). Sendo os países com maiores prevalências são Irlanda (16%), Polónia (9%), Letónia (9%) e Reino Unido (8%). Como acontece com outras substâncias psicoativas, as prevalências de consumo (neste caso, ao longo da vida) são maiores nos grupos etários mais jovens: 1% entre os indivíduos com idades compreendidas entre 15 e 24 anos, e 0.8% para o grupo etário dos 25 aos 34 anos [12]. Mais recentemente, o Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD) promoveu um estudo (Ribeiro *et al.*, 2013) entre estudantes de universidades de Lisboa (N=500). Os autores concluíram que 29% dos inquiridos já tinha consumido NSP alguma vez na vida. No que toca aos últimos 12 meses, a prevalência apurada foi 18.6% (SICAD, 2018). Segundo um inquérito realizado em julho de 2017 no festival "NOS ALIVE", que resulta de uma parceria entre o SICAD, a Cooperativa de Ensino Superior, C.R.L Egas Moniz e o Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P, constata-se que (6%) dos inquiridos (N=1500), já tinham experimentado pelo menos uma vez na vida alguma NPS [7]. Estes dados encontram-se apresentados na Tabela 1.

Tabela 1- Consumo de substâncias psicoativas no festival NOS ALIVE. (Adaptado de SICAD).

	P48H		P30D		P12M		PLV (consumiu pelo menos uma vez na vida)	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Binge	191	21.5	504	56.8	680	76.7	735	82.9
Embriaguez	76	8.6	306	34.5	513	57.8	638	71.9
NSP	4	0.5	6	0.7	9	1.0	56	6.3
Cannabinoides sintéticos	3	0.3	4	0.5	6	0.7	38	4.3
Catinonas sintéticas	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	0.8

P48H, prevalência de consumo ao longo das últimas 48 horas; P30D, prevalência de consumo ao longo dos últimos 30 dias; P12M, prevalência de consumo ao longo do último ano.

Pode-se então constatar que, a distribuição e o consumo de substâncias ilegais são atualmente um problema em muitas partes do mundo, particularmente entre a população mais nova que procura por tais substâncias devido aos efeitos que as mesmas têm sobre a mente humana e o corpo e que os consumidores tanto desejam. No entanto, ninguém deseja os efeitos negativos que as drogas têm na mente e no corpo. Um desses efeitos negativos é a psicose [13]. O uso das drogas é um tema de grande interesse por um conjunto de razões, a distribuição e o consumo de substâncias ilegais são um problema em muitas partes do mundo. O uso de drogas, de uma forma ou de outra, esteve sempre presente em todos os países [14]. Estas drogas são populares pelos efeitos que produzem e da velocidade com que os produzem. Todas as drogas psicoativas, sintéticas ou naturais, afetam o cérebro ao interagir com a presença de recetores de neurotransmissores [15].

Todas as drogas em geral produzem certos efeitos como alucinações ou delírios, e são usadas principalmente para obter ações excitantes nos sistemas de recompensa cerebral [16]. Do mesmo modo, o consumo excessivo de drogas pode acabar por diminuir a atividade dos sistemas de recompensa, o que faz com que os consumidores necessitem cada vez de uma dose maior para obterem os mesmos efeitos e estas lhe causem uma grande dependência [15]. Um dos neurotransmissores mais importantes é a dopamina. A dopamina (figura 3) desempenha um papel importante no sistema de recompensa do cérebro humano [17]. E, por esta razão, níveis maiores de dopamina conduzem a um maior nível de prazer e níveis mais altos de confiança. Os consumidores viciados em cocaína demonstram sintomas de abstinência fortes, incluindo desejo, depressão, fadiga, irritabilidade, agitação e pensamentos suicidas. Alguns destes sintomas podem durar meses após a cessação do uso a longo prazo [18].

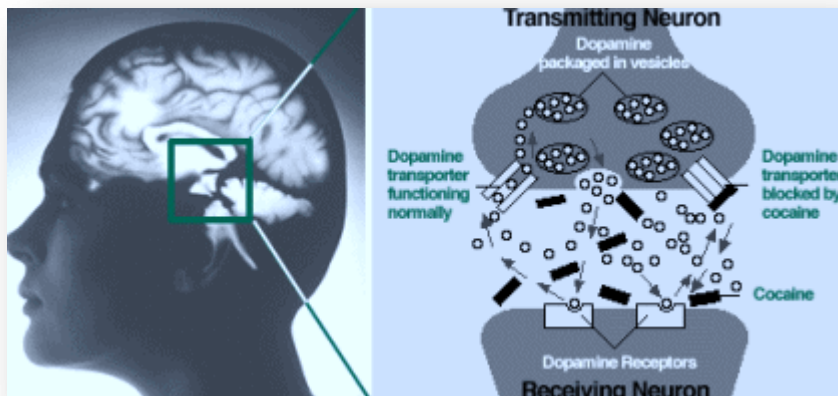


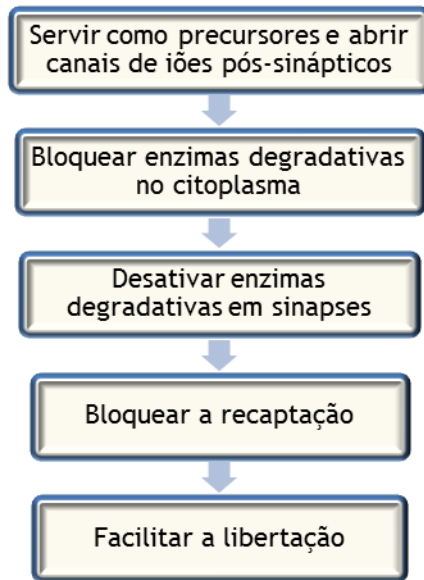
Figura 3- Mecanismo de neurotransmissão na presença de cocaína e suas alterações nos recetores dopaminérgicos.

NOTA: na presença de cocaína, esta bloqueia o sistema de recaptação (1) o que leva a um aumento na quantidade de DA no espaço sináptico potencializando os efeitos metabólicos no neurónio pós-sináptico. [19]

Além disso, os sistemas de dopamina desempenham papéis importantes na motivação, na excitação, cognição e recompensa e a sua libertação tem um efeito estimulante. Este facto é responsável pelo alerta cognitivo [20]. As drogas podem aumentar ou diminuir a libertação de dopamina, resultando em efeitos variados. A serotonina é outro dos neurotransmissores que tem um papel importante no mecanismo de ação das drogas, mas por sua vez tem também um papel importante na regulação do humor, aprendizagem, apetite e sono.

Cada droga possui um efeito diferente (figura 4). A estimulação do centro de prazer pode levar à dependência. O indivíduo quer experimentar uma sensação de euforia uma e outra vez.

### Drogas agonistas



### Drogas antagonistas

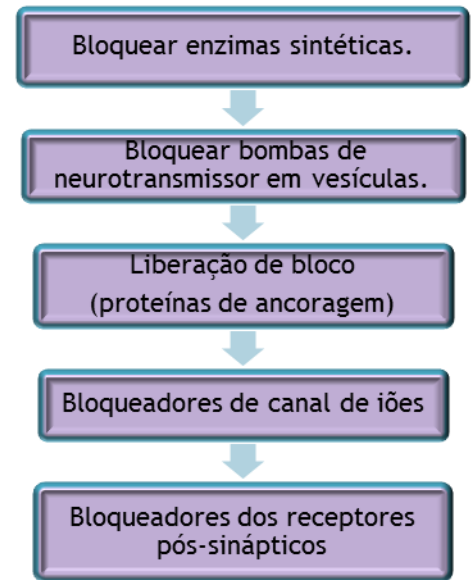


Figura 4- Principais mecanismos de atuação de drogas agonistas e antagonistas na neurotransmissão. (Adaptado de Sutapa & Deeptanshu 2015).

## 2 - Drogas Sintéticas

### 2.1. Principais drogas sintéticas

Como referido anteriormente no presente trabalho de investigação realizar-se-á uma breve revisão bibliográfica referente ao conhecimento atual sobre os canabinóides sintéticos, as catinonas, a efedrina, e a dimetilaminadevido à sua cada vez mais crescente utilização enquanto drogas de abuso.

#### 2.1.1. Canabinóides sintéticos

Os canabinóides sintéticos foram desenvolvidos na tentativa de procura dos efeitos benéficos reivindicados pela *cannabis* de origem natural, como a estimulação do apetite, propriedades anti-náuseas e alívio da dor, limitando os efeitos psicoativos [21].

Como tal desde 1960, diversos análogos sintéticos ao  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) () foram desenvolvidos de entre eles: HU-210 (100 vezes mais potente que o THC)[22], nabilona (Cesamet®), e dronabinol, o qual está atualmente sob controle internacional (WHO2011).

Nos anos de 1980, o laboratório Pfizer®, na tentativa de desenvolver novos analgésicos, criou a série ciclo-hexilfenol (CP) a partir do canabinóide sintético (-)-9-nor-9B-hidroxi-hexa-hidrocanabinol (HHC).

Embora, os desenvolvimentos destes compostos nos laboratórios de pesquisa em todo o mundo tenham tido como reverso o facto de fornecer novos químicos clandestinos. Consequentemente, existe um aumento, ainda que moderado, destas substâncias sintéticas comercializadas como “ervas” [23].

O canabinoide sintético e mais comercializado é o naftoilindole JWH-018 (figura 5), este surgiu em produtos, confiscados no ano de 2010 nos EUA, embora tenha sido rapidamente suplantado o seu análogo fluoropentilo AM2201 [24]. Este composto foi sintetizado em 1994 por J. W. Huffman *et al.* e criaram uma série de compostos indólicos, designados como JWH em sua homenagem. De entre eles o anteriormente assinalado (JWH-018), o JWH-015 (homólogo n-pentil do JWH-018), o JWH-073 (homólogo alquil do JWH-018) e o JWH-250, identificado em produtos Spice na Alemanha.

Durante muito tempo forma os canabinóides sintéticos mais procurado e consumidos mas posteriormente o tetrametilciclopropil-indol XLR-11 tornou-se mais prevalente do que o JWH-018 ou o AM2201 [25].



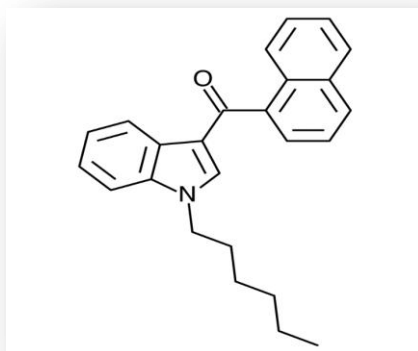


Figura 5- Estrutura química do composto JWH-018, canabinóide agonista sintético. (Adaptado de Dennis, Aaron & Brent 2013).

Contudo, o JWH 018 é um padrão de referência analítico categorizado como um canabinóide sintético. Este foi encontrado nas misturas à base de plantas de tipo Spice/K2 e pode destinar-se a pesquisas e aplicações forenses, embora se saiba que tem propriedades neurotóxicas [26].

Um outro canabinóides sintético é o AM-2201 (figura 6), é um aminoalquilindol e um agonista do recetor canabinóide tipo 1 (CB 1) e tipo 2 (CB 2). Os dados de estudos *invitro* demonstram que é mais potente do que o THC a nível dos recetores CB1 e CB2 e possui cerca de 40 e 18 vezes maior afinidade do que THC para recetores CB1 e CB2, respetivamente. Os efeitos humanos observados com o uso de AM-2201 são sedação, disfunção cognitiva, taquicardia, hipotensão postural, boca seca, ataxia, imunossupressão e efeitos psicotrópicos. Esses efeitos são muito semelhantes aos da estimulação do recetor CB 1. No entanto, alguns dados pré-clínicos foram claros sobre os efeitos da AM2201 no sistema nervoso central, neuro-comportamental incluindo cognição, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, fígado, rins e sistemas geniturinários [27].

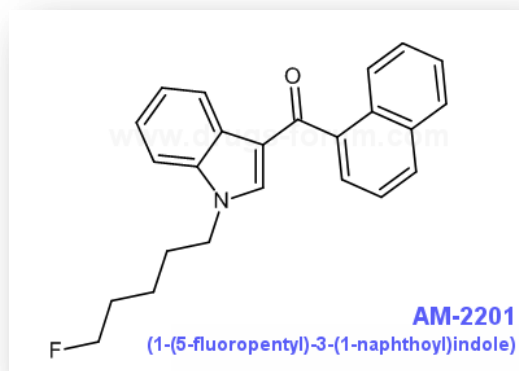


Figura 6- Estrutura química do composto AM2201. (Fonte: Dennis, Aaron & Brent, 2013).

Os exemplos mais comuns de compostos dessa série incluem CP-59,540 e CP-47,497 e seus n-álquil homólogos. Esses produtos nunca chegaram a ser comercializados, mas são frequentemente utilizados para o estudo do sistema endocanabinoide [28].

Posto isto, sabe-se que canabinóides sintéticos são então um grupo de substâncias que imitam os efeitos do THC, substância esta que é a principal responsável pela maioria dos efeitos psicoativos da canábis<sup>1</sup>. É por este motivo que estas substâncias são utilizadas para criar uma vasta gama de produtos «legal high» («drogas legais») vendidos como substitutos legais da canábis. De facto, devido a esta similitude, os canabinóides sintéticos em ocasiões são designados erradamente como "marijuana sintética" (ou "fake weed").

Hoje em dia, os canabinóides sintéticos constituem o maior grupo das novas substâncias psicoativas monitorizadas pelo Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência [8]. De facto, constituem o maior grupo de compostos atualmente monitorizados através do mecanismo de alerta rápido da UE. Este mecanismo verificou que em 2008 estava comercializado 1 canabinóide, 9 em 2009, 11 em 2010, 23 em 2011, 30 em 2012, 29 em 2013, 30 em 2014, 25 em 2015 e 11 em 2016. No total, foram notificados ao EMCDDA, até dezembro de 2016, 169 canabinóides sintéticos [8].

A sua prevalência na Europa e em Portugal não é ainda conhecida detalhadamente; contudo segundo os mais recentes dados da prevalência nos EUA provêm do inquérito à população estudantil, realizado neste país, em 2014, e intitulado «Monitoring the Future» [29], o qual sugere que a prevalência do consumo no último ano, entre os estudantes de 17/18 anos de idade, de 5,8 % em 2014, comparativamente a 7,9 % em 2013 e 11,3 % em 2012. Em 2011, de

<sup>1</sup> American Association of Poison Control Centers (n.d.), 'Synthetic cannabinoids', AAPCC, Alexandria, VA.

acordo com o mesmo inquérito, a «marijuana sintética» era a segunda droga mais consumida a seguir à canábida, com uma prevalência no último ano de 11,4 % [8]. Como tal é necessária uma preocupação cada vez maior em relação ao consumo de estas substâncias.

### 2.1.2. Naturais vs. Sintéticos

Apesar de terem estruturas químicas distintas (figura 7), tanto o THC como os canabinóides sintéticos possuem ação agonista sobre os recetores canabinóides. No entanto, enquanto o THC só expressa atividade agonista parcial nos recetores, os canabinóides sintéticos possuem uma ação agonista total, ativando os recetores ao máximo, mesmo quando se encontram em concentrações significativamente inferiores ao composto da marijuana [30].

Os metabolitos dos canabinóides sintéticos, contrariamente aos metabolitos do THC, apresentam diversas atividades biológicas, podendo atuar como agonistas, antagonistas neutros e agonistas inversos dos recetores CB<sub>1</sub>, como é o caso do JWH-018 [31].

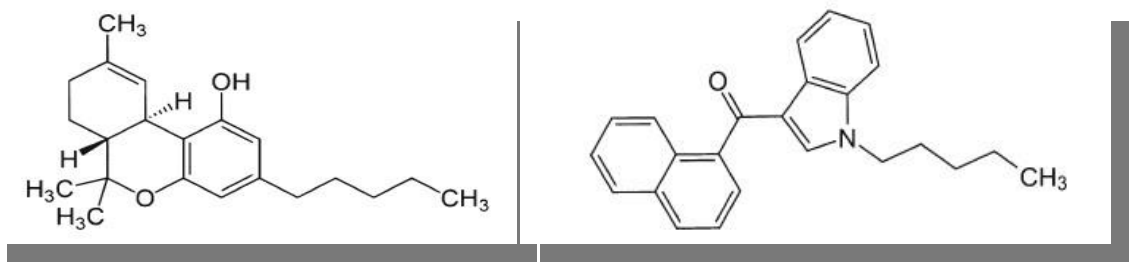


Figura 7-Estruturas químicas do Δ9-THC e do JWH-018 (Olga Malyshevskaya , Kosuke Aritake, Mahesh K. Kaushik, Nahoko Uchiyama, Yoan Cherasse , Ruri Kikura-Hanajiri & Yoshihiro Urade- Natural (Δ9-THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids).

### 2.1.3. Apresentação e consumo

Atualmente, tem-se tentado criar uma vasta gama de produtos «*legal high*» vendidos como substitutos legais da canábida [32].



Figura 8- Embalagens de canabinóides sintéticos, apresentados como incenso e misturas de ervas. Estes produtos são vendidos em sob vários nomes, sendo os mais comuns “Spice”, “K2”, “Yucatan Fire”, “Sence”, “Smoke”, “Genie” e “Algerian Blend” (EMCDDA, 2013).

Os canabinóides sintéticos são comercializados na forma de ervas depois de estas terem sido processadas juntamente com produtos químicos, como por exemplo, plantas contendo canabinóides sintéticos impregnados ou seja, estes compostos são misturados com o material vegetal ou polvilhados sobre este, normalmente numa escala industrial, utilizando solventes como a acetona ou o metanol para dissolver os pós [33]. Estas apresentam-se como incensos e misturas de ervas (figura 8), são vendidos em “smart shops” e na Internet sob vários nomes, sendo os mais comuns “Spice”, “K2”, “Yucatan Fire”, “Sence”, “Smoke”, “Genie” e “Algerian Blend” (EMCDDA, 2013).

Estes produtos constituem uma mistura de ervas exóticas e extratos de plantas aromáticas. É possível identificar, pelo rótulo, que as embalagens contêm entre 0,4 e 3,0 g de diferentes espécies vegetais, entre as quais se podem citar [34]: *Canavalia maritima* (feijão-de-praia); *Nymphaea alba* (lírio-d’água), *Nymphaea caerulea* (lótus-azul), *Scutellaria nana* (solidéu ou escutelária anã), *Pedicularis densiflora* (índio guerreiro), *Leonotis leonuru* (rabo-de-leão), *Zornia latifolia* ou *Zornia diphylla* (maconha brava), *Nelumbo nucifera* (flor de lótus), *Leonurus sibiricus* (erva-de-macaé ou rubim), *Althaea officinalis* (malvarisco) e *Rosa canina* (rosa-selvagem ou rosa-mosqueta).

A escolha destas plantas foi propositada, pois algumas são tradicionalmente reconhecidas como substitutas da canábida em virtude de suas propriedades psicoativas, como é o caso da erva *P. densiflora* (índio guerreiro) e da *L. leonuro* (rabo-de-leão) [8]. Contudo em nenhuma das embalagens é indicado o tipo de canabinóide ou mistura deles que se encontra.

A maioria dos canabinóides sintéticos utilizados são fabricados por empresas químicas com sede na China e, são expelidos sob a forma de pós para a Europa. Um estudo realizado registou níveis de pureza de entre 75 a 90% nas amostras de pó a granel [33]. Muitos canabinóides sintéticos (figura 9) recebem agora nomes de código obtidos a partir das suas longas denominações químicas, por exemplo, APICA, de N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indole-3-carboxamida, e APINACA, de N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazole-3-carboxamida<sup>2</sup>, podendo ser divididos em sete grandes grupos estruturais: naftoindoles (JWH-018 e JWH-073); naftilmetilindoles; naftoilpirrolos; naftilmetilindenos; fenilacetilindoles (JWH-250); ciclohexilfenóis (CP47, 497) e canabinóides clássicos (HU-210) [35].

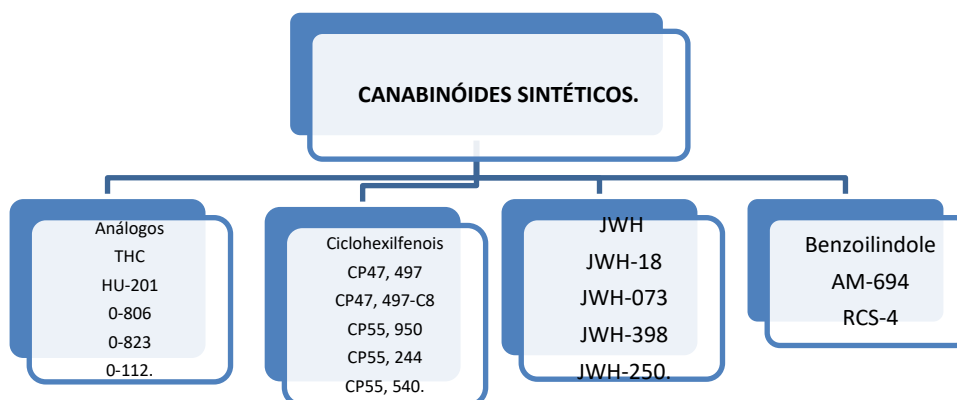


Figura 9- Esquema representativo dos diversos canabinóides sintéticos existentes. Os canabinóides sintéticos constituem o maior grupo de compostos atualmente monitorizados a nível europeu pelo EMCDDA. (Adaptado de Behonick *et al.*, 2014).

A inalação é a forma de administração mais comum, manifestando-se os efeitos psicotrópicos entre segundos a minutos. Concentrações máximas de cerca de 10 µg/mL são atingidas rapidamente no sangue, decaindo rapidamente, podendo, no entanto, ser detetáveis por horas ou dias. Por exemplo, o composto JWH-018 (1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole) é detetável até 48 horas após consumo [13].

<sup>2</sup> Behonick, G., Shanks, K.G., Firschau, D.J., Mathur, G., Lynch, C.F., Nashelsky, M., Jaskierny, D.J., Meroueh, C. (2014), 'Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22', *Journal of Analytical Toxicology* 38:8, pp. 559-62.

#### 2.1.4. Mecanismo de ação, Toxicocinética e Efeitos

O THC possui atividade agonista parcial nos recetores canabinóides CB<sub>1</sub>, localizados no sistema nervoso central (gânglios basais, cerebelo, hipocampo e córtex), e CB<sub>2</sub>, localizados na periferia (glóbulos sanguíneos, tecidos imunológicos e baço) [36]. No entanto, existe uma evidência cada vez maior de que os recetores CB<sub>2</sub> também possam estar presentes no SNC [37].

Os recetores canabinóides CB<sub>1</sub>, encontram-se entre os mais abundantes recetores acoplados à proteína G expressos no cérebro. Estes desempenham uma importante função na mediação da neurotransmissão do glutamato e do ácido gama-aminobutírico (GABA) [38].

Os recetores canabinóides CB<sub>2</sub>, localizados maioritariamente na periferia, são principalmente expressos em células do sistema imunitário. Pensa-se que a ação destes recetores esteja relacionada com a mediação da imunossupressão causada pela indução da apoptose em células do sistema imunológico do baço [39].

Como já foi referido, os canabinóides sintéticos têm afinidade para recetores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> (figura 10). Sabe-se então que estes recetores estão acoplados à proteína G, cuja ativação resulta numa hiperpolarização pré-sináptica pelas alterações do influxo de Ca<sup>2+</sup> e do efluxo de K<sup>+</sup>. Tal situação leva a uma hiperpolarização neuronal e diminuição da libertação de neurotransmissores [36].

Os recetores canabinóides são os mais expressivos de qualquer recetor agregado à proteína G no organismo. São os únicos a desempenhar um papel direto em quase todos os aspetos do corpo humano, no sistema imunológico, na fenda pré-sináptica e pós-sináptica. O sistema endocanabinóide modula a neurotransmissão envolvida na função motora, particularmente no interior dos gânglios basais [40].

As principais propriedades farmacocinéticas dos canabinóides sintéticos são semelhantes e, as formas de administração dos canabinóides podem ser por inalação e ingestão oral [41].

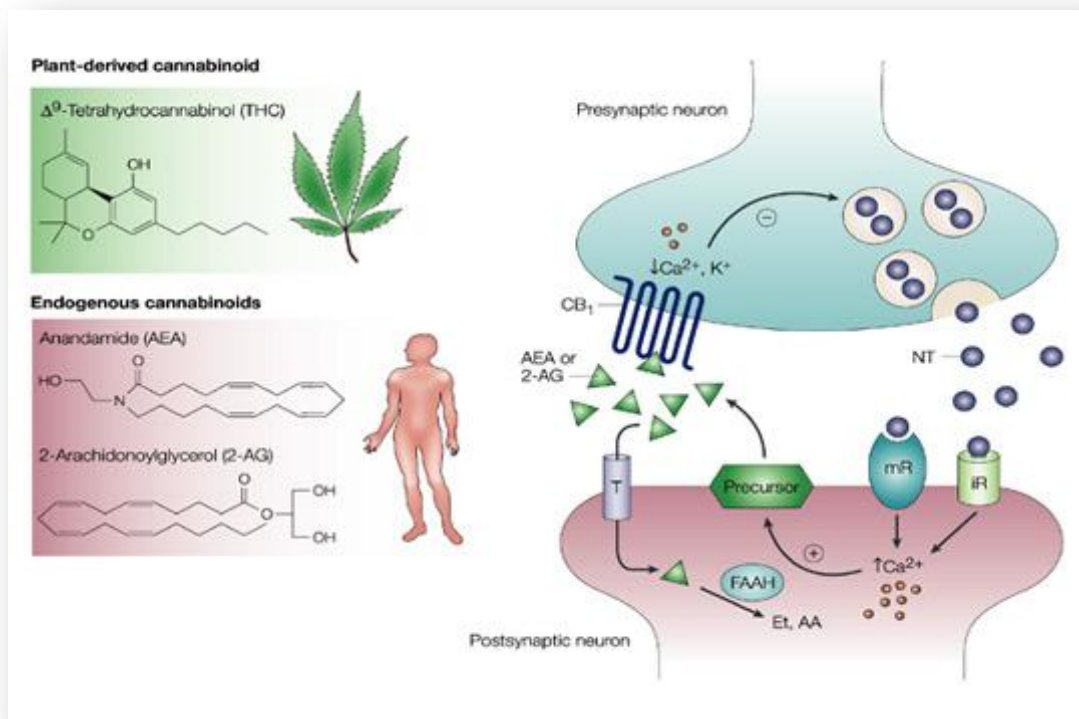


Figura 10- Atuação dos canabinóides ao nível neurológico. (Adaptado de Antsyborov Andrey Viktorovich et al.,2017).

Quanto ao metabolismo sabe-se que, o fígado é o principal local responsável pelo metabolismo das drogas. Em resultado desse metabolismo por vezes formam-se metabolitos farmacologicamente ativos, nalguns casos ainda mais do que o composto original [42]. O metabolismo que se encontra inerente á transformação de drogas no organismo, pode dividir-se em 2 fases: [43] *as reações de fase I*, que envolvem a formação de um grupo funcional novo ou modificado são as chamadas reações de: oxidação, redução ou hidrólise sendo que estas reações não são sintéticas; e *as reações de fase II*, que envolvem conjugação com uma substância endógena (por exemplo, ácido glucurónico, sulfato ou glicina); essas reações são sintéticas. Seja qual for o processo, o objetivo é facilitar o processo de excreção. As enzimas envolvidas no metabolismo estão presentes em muitos tecidos, mas geralmente estão mais concentradas no fígado. As taxas de metabolismo também variam entre os pacientes. Em alguns pacientes o composto é metabolizado tão rapidamente que as concentrações no sangue e tecidos não chegam a atingir as concentrações terapêuticamente eficazes; noutros, o metabolismo pode ser tão lento que as doses usuais têm efeitos tóxicos. As taxas individuais de metabolismo de drogas são influenciadas por fatores genéticos, distúrbios coexistentes (particularmente distúrbios hepáticos crônicos e insuficiência cardíaca avançada) e interações

medicamentosas (especialmente aquelas que envolvem indução ou inibição do metabolismo) [43]. Os metabolitos formados em reações sintéticas são mais polares e, portanto, mais facilmente excretados pelos rins (na urina) e no fígado (na bÍlis) do que aqueles formados em reações não sintéticas. Algumas drogas, sofrem apenas reações de fase I ou fase II; assim, os números de fase refletem uma classificação funcional e não sequencial [42]. Além disso, as enzimas CYP450 podem ser induzidas ou inibidas por muitos fármacos e substância, o que resulta em interações medicamentosas nas quais um composto aumenta a toxicidade ou reduz o efeito de um outro composto [42].

Posto isto, os canabinóides sintéticos não fogem a regra e também passam por um metabolismo bifásico, são extensamente metabolizados, perdendo partes substanciais da sua estrutura e, em geral, estes sofrem reações de hidroxilação e desalogenação (Fase I) e os metabolitos de fase II são quase exclusivamente glucuronídeos, fazendo com que a hidrólise seja considerada uma etapa obrigatória em amostras de urina analisadas por espectrometria de massa para detetar metabolitos na fase I [13]. Em casos fatais, foram detetadas concentrações de substâncias no sangue de 0.1-199 ng/mL para o JWH-018, 0.1-68.3 ng/mL para o JWH-073, 12 ng/mL para o AM-2201, 1,1-1,5 ng /mL para o 5F-PB-22, e 12.4 ng/ml para o MAM-2201 [44].

O THC bem como os restantes canabinóides presentes na *cannabis*, produzem efeitos físicos indesejados, embora geralmente sejam toleráveis. Os sintomas por abuso dos canabinóides podem resolver-se espontaneamente sem intervenção e variam, incluindo leve a moderada intoxicação, sintomas de náuseas, emese, fraqueza, taquicardia, hipertensão e agitação [45]. Vários artigos científicos têm descrito que os utilizadores de canabinóides apresentam estados de "delírio excitado", chegando a rasgar as suas roupas e a suar profusamente. Os sintomas graves incluem significantes arritmias cardíacas, enfarte do miocárdio, psicose, depressão respiratória, paralisia flácida, hipertermia, convulsões, coma e até a morte [45].

Atualmente, não se conhecem ainda casos de intoxicação provocada pelo uso de canabinóides sintéticos [45]. Os sintomas observados em indivíduos hospitalizados após consumo de produtos contendo canabinóides sintéticos foram espasmos musculares generalizados e/ou perda de consciência e incapacidade respiratória, necessitando de ventilação artificial [46].

### 2.1.5. Tratamento

As benzodiazepinas são a primeira linha no tratamento para ansiedade / agitação que ocorre nas fases iniciais da restrição física [47].

Os canabinóides sintéticos emergiram nos últimos anos como um problema que resulta em muitas idas aos serviços de urgência hospitalar e outras unidades de saúde e até mortes. Para



combater este problema, é imperativo que os profissionais de saúde estejam atentos a estas substâncias perigosas e aos seus efeitos sobre os pacientes [47].

## 2.2. Catinonas

### 2.2.1. Introdução

A catinona é um alcaloide encontrado nas folhas do arbusto khat (*Catha edulis*) [48]. Esta planta está localizada numa grande parte do Corno de África e da Península Arábica [49]. Este composto começou a consumir-se por mastigação, pois verificou-se que esta provocava um efeito de euforia se mastigava folhas e raízes da planta *Catha edulis* [50]. Esta prática foi descrita na literatura médica no século XI, continuando presente hoje em dia, principalmente no Iémen e em vários países do Este Africano. Em 2006, estimou-se que existiam 10 milhões de consumidores de khat no mundo. Houve um aumento no consumo de khat regional durante as últimas décadas, e a disponibilidade de khat também se expandiu para muitos outros lugares. A Organização Mundial de Saúde e outros organismos estimam que mais de 20 milhões de pessoas consomem khat regularmente em todo o mundo. Foi determinado que folhas de khat contêm mais de 40 compostos diferentes. Destes, a catinona é a mais eficaz, contribuindo para quase todos os efeitos do khat no sistema nervoso central, para os quais esta é consumida [51]. Como tal manipulou-se as folhas de khat de forma a criar diversos análogos sintéticos da catinona através de uma pequena substituição biomolecular o que resultou numa nova classe de drogas. A primeira catinona sintética, produzida em 1928 foi a metilcatinona [52].

As catinonas sintéticas derivam das fenilalquilaminas e estão diretamente relacionadas com as anfetaminas. A diferença deste grupo reside no grupo cetona introduzido na posição B da cadeia aminoalquílica ligada ao anel fenilo. Devido a este facto, estas novas drogas são designadas por  $\beta$ -anfetamina, sendo análogos da catinona natural e, sintetizados pela adição de vários substituintes. O grupo  $\beta$ -ceto aumenta a polaridade de uma molécula, estes compostos tendem a ser mais hidrofílicos, o que diminui a capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica fazendo com que sejam menos potentes do que as anfetaminas [52].

Todas as catinonas sintéticas têm a mesma estrutura como base (figura 11), consistindo esta num anel benzeno e uma cadeia lateral aminoalquílica. Atualmente são conhecidos cerca de 30 derivados da catinona [8].

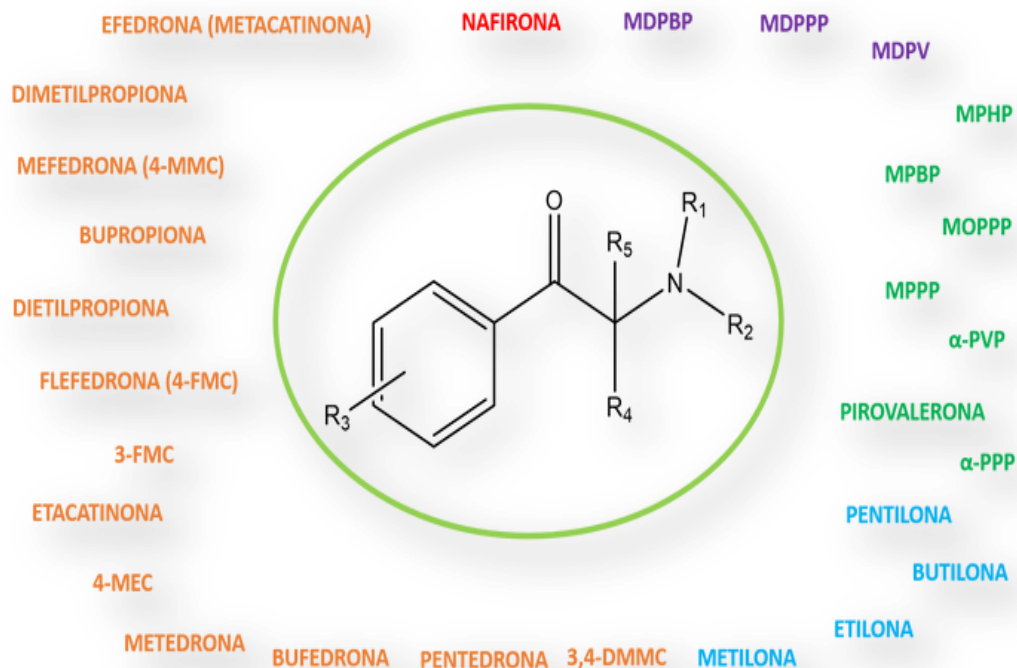


Figura 11- Esquema representativo das diversas catinonas sintéticas e a sua estrutura bas. (Fonte: Adaptado de Valente *et al.* (2014)).

Apesar da sua estrutura, as catinonas sintéticas podem ser quimicamente organizadas em quatro grupos [51]:

- Catinonas clássicas, estas consistem num anel benzénico, substituído ou não, e uma cadeia lateral linear. Nomeadamente, a mefedrona e a bufedrona, representadas na Figura 12.
- Derivados pirrolidinopropiofenona, estes caracterizam-se por uma substituição pirrolidinil no átomo de azoto, podendo o anel benzénico estar ou não substituído. Nomeadamente, a MPPP (metil- $\alpha$ -pirrolidinopropiofenona) e a MPBP (metil- $\alpha$ -pirrolidinobutiofenona), como se encontra representado na Figura 13.
- 3,3-Metoxienedioxilo catinonas, estas são formadas por um anel 3,4-metilenedioxifenil e uma cadeia lateral linear. Exemplos de catinonas sintéticas pertencentes a esta classe incluem a metilona, butilona e pentilona, como se encontra representado na Figura 14.
- Catinonas Mistas que resultam da combinação dos dois grupos anteriores surge a família de catinonas que contém um anel 3,4-metilenedioxifenil e a porção N-pirrolidinil. A esta classe pertencem o MDPV (3,4-metilenedioxipirovalerona), MDPPP (3,4-metilenedioxi- $\alpha$ -pirrolidinopropiofenona) e MDPBP (3,4-metilenedioxi- $\alpha$ -pirrolidinobutiofenona), como se encontra representado na Figura 15.

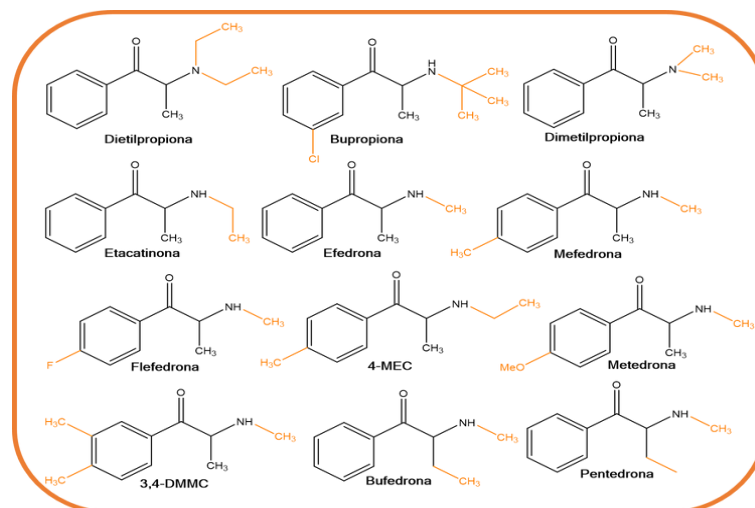


Figura 12- Estrutura química das diversas catinonas clássicas. (Fonte, <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/descricao-quimica> consultado dia (16/04/2018).)

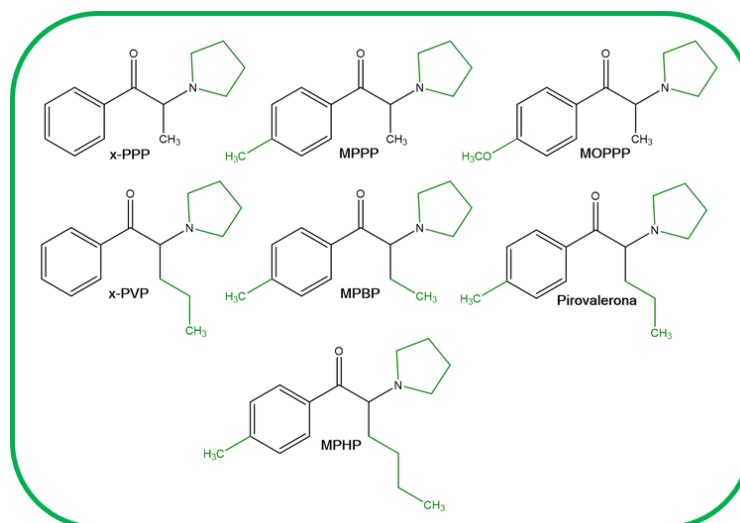


Figura 13 - Estrutura química dos diversos derivados da pirrolidinopropiufenona. (Fonte: <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/descricao-quimica> consultado dia (16/04/2018)).

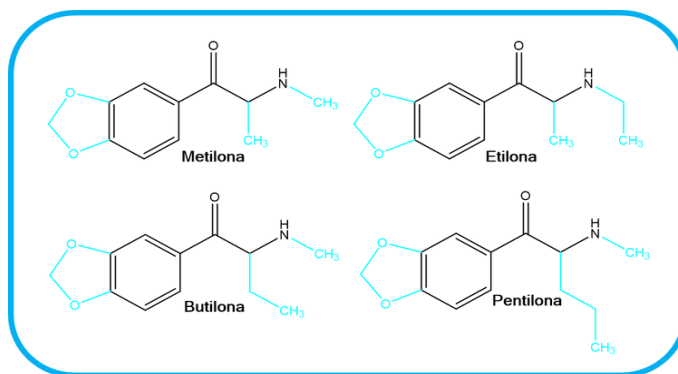


Figura 14 - Estrutura química dos diversos derivados 3,3-Metoxienedioxilo catinona. (Fonte, <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/descricao-quimica> consultado dia (16/04/2018)).

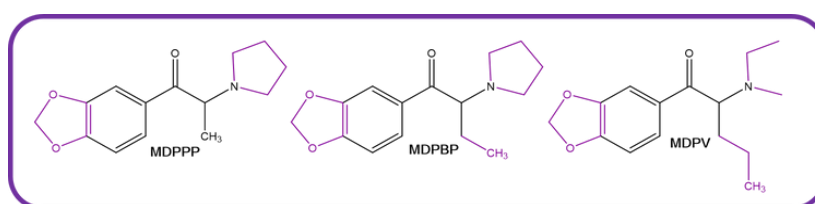


Figura 15- Estrutura química das diversas catinonas mistas. (Fonte, <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/descricao-quimica> consultado dia (16/04/2018)).

## 2.2.2 Apresentação e consumo

As catinonas sintéticas são comercializadas através de embalagens de produtos muito atrativas, com nomes sugestivos - “Bliss”, “Bloom”, “Blast”, “Kick”, e são vendidas como sais de banho, fertilizantes ou inseticidas (figura 16) para que possam ser comercializadas livremente de uma forma legal [53]. Nas embalagens existe sempre a advertência de que estes produtos não são para consumo humano, de modo a contornar a legislação, mas não é indicado qual o composto presente [8].



Figura 16 - Embalagens de catinonas sintéticas. (Fonte: <https://www.findatopdoc.com/Healthy-Living/What-Do-Synthetic-Cathinones-Look-Like> (consultado dia 17/04/2018)).

Estas substâncias começaram a consumir-se devido às suas propriedades estimulantes e alucinogênicas, numa tentativa de substituir o consumo de cocaína, pois estas potenciam efeitos semelhantes e têm a vantagem de ter um custo menor e de o seu acesso ser muito mais fácil. Os consumidores típicos de catinonas são jovens adultos (com uma idade média de aproximadamente 25 anos), na sua maioria homens (77%) que trabalham ou estudam (86%) e geralmente com um historial ligado ao consumo de estimulantes [54].

A mefedrona é a catinona mais consumida, geralmente num contexto de festas ou clubes noturnos, sendo que por vezes se mistura com álcool ou canábis [54].

São consumidas geralmente por via oral ou inalada, embora também já foram descritas outras vias de administração, como a administração retal, intramuscular e intravenosa (figura 17) [55]. Em 2009, Newcombe descreve um método de “bonbing” que consiste em enrolar o pó num papel de cigarro que é depois engolido. A via intravenosa tem sido descrita principalmente na comunidade homossexual, em eventos de natureza sexual [56].

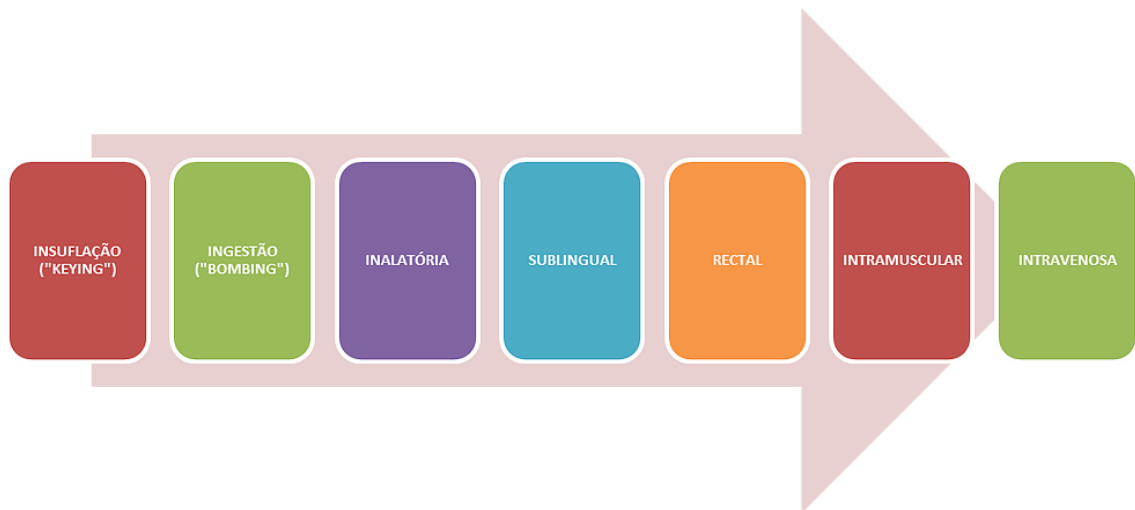


Figura 17- Representação esquemática das diversas formas de consumo de catinonas. (Fonte: <http://catinonas2015.wixsite.com/bathsalts/tendencia-das-substancias-psycoativas> consultado dia (17/04/2018)).

### 2.2.3. Mecanismo de ação, Toxicocinética e Efeitos

Até ao momento não se efetuaram muitos estudos clínicos sobre a farmacologia, toxicologia ou sobre os efeitos fisiológicos do consumo das catinonas sintéticas.

A farmacologia de todas as catinonas sintéticas não é inteiramente conhecida, mas os diversos autores, apontam que estas podem inibir o transporte de noradrenalina, serotonina e dopamina; pois têm afinidade de ligação ao recetor de monoaminas [57]. Esta inibição vai impedir a depuração destas catecolaminas, aumentando assim a concentração sináptica, [58]. É descrito igualmente que as catinonas sintéticas podem aumentar a libertação destas catecolaminas, mas em menor escala.

O transportador de dopamina e de serotonina (5-HT), regula a quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica. A perda de função do transportador está relacionada com os efeitos agudos e com as deficiências a nos sistemas de dopamina e serotonina, após a exposição a níveis tóxicos de catinonas [59]. A curto prazo esta perda de função, está associada a uma neurotoxicidade dopaminérgica e serotoninérgica, aquando da exposição a outros estimulantes [60]. Constatando-se que défices persistentes no sistema serotoninérgico promovem hipertermia [61].

Em relação à toxicocinética, sabe-se que os compostos do Khat são absorvidos pela mucosa oral e ao nível do estômago e intestino delgado. Na mucosa oral dá-se a absorção de cerca de 60% dos componentes libertados pelo mascar as folhas de Khat. Na urina, apenas se deteta 7% da dose ingerida, sugerindo que a sua eliminação é principalmente sob a forma dos seus metabolitos, catina e norefedrina [51]. No caso das catinonas sintéticas, o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico está dependente do grau de pureza, da concentração e natureza de outros compostos presentes no produto “Bath Salt” consumido. Assim sendo, é difícil prever quais os riscos associados à exposição de cada composto [61].

Após a absorção, a catinona inicia-se o processo de metabolização na Fase I, e perante a ação de enzimas microssomais e obtêm-se os metabolitos catina e norefedrina (figura 18). A estereoseletividade da catinona determina o metabolito obtido, ou seja, na presença de S-(-)-catinona forma-se a catina enquanto que na presença do estereoisómero o produto deste metabolismo é a norpedefrina [51].

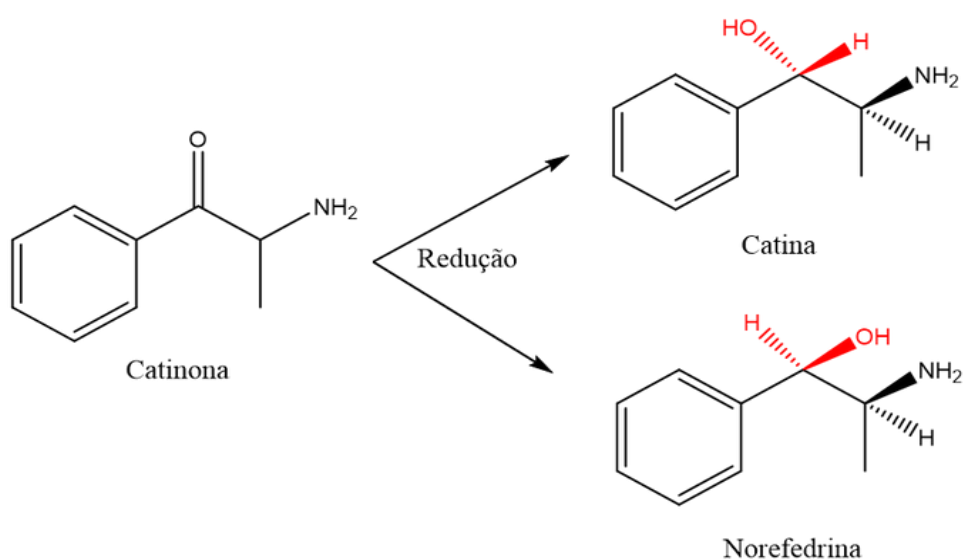


Figura 18: Metabolismo da catinona adaptado de (Valente et al. 2014)

O metabolismo das catinonas sintéticas pode variar pois devido a diversidade e diferente grau de complexidade dos derivados os processos enzimáticos, este varia bastante. Contudo abaixo descreve-se o processo de metabolização da mefedrona que é a catinona sintética mais consumida [51].

A Fase I do metabolismo (figura 19), é mediado pelo CYP2D6 nos microsomas hepáticos, a mefedrona pode sofrer uma oxidação no grupo metilo do anel benzênico, originando um grupo álcool que por sua vez é oxidado a ácido carboxílico ao mesmo tempo que o grupo cetona da cadeia lateral da feniletilamina é reduzido a álcool. Uma segunda via é a N-desalquilação, com a remoção do metilo ligado ao átomo de azoto, ao que segue uma oxidação do metilo ligado ao anel ou uma redução ao grupo β-cetônico [51].

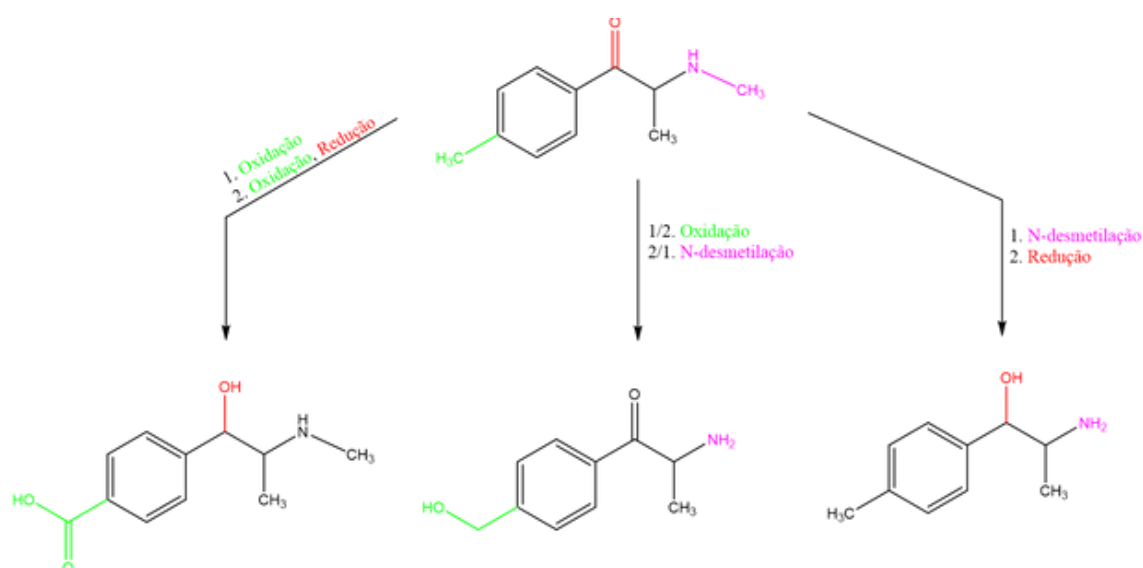


Figura 19: Metabolismo de fase 1 da mefedrona (adaptado de Valente *et al.* 2014).



Na Fase II (figura 20), por sua vez surgem 7 metabólitos da mefedrona que resultam de reações de glucuronidação e/ou acetilação [51].

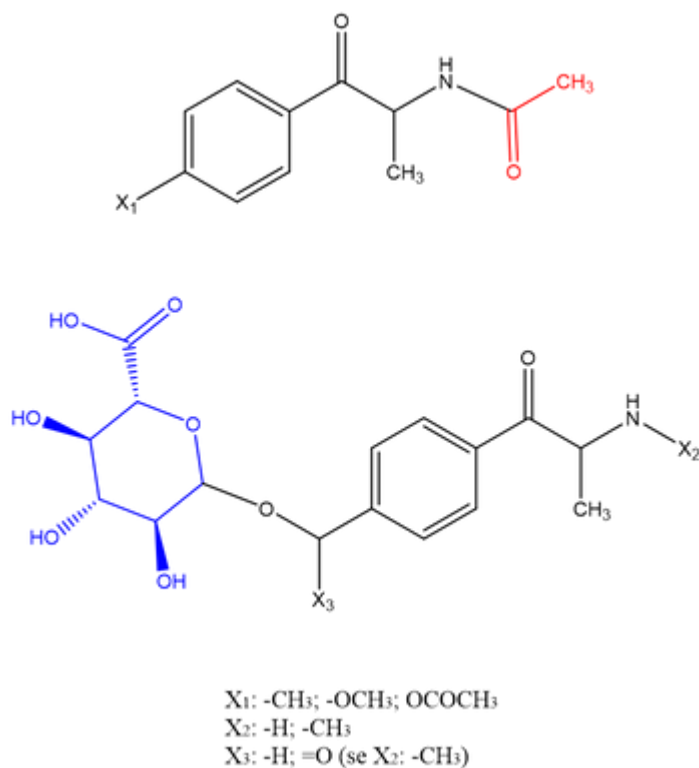


Figura 20: Metabolismo de Fase II da mefedrona adaptado de (Valente *et al.* 2014).

Relativamente aos efeitos tóxicos, existem descritos casos de intoxicação fatal envolvendo catinonas sintéticas, designadamente a metcatinona, a mefedrona, a MDPV e a metedrona [62]. No entanto, em muitos desses casos, a análise *postmortem* revelou a existência de outras drogas de abuso no organismo das vítimas [63]. James *et al.* [64] referem que os sinais habituais de intoxicação incluem dores de cabeça, náuseas, palpitações, vasoconstrição periférica e convulsões. A hiponatremia e hipertermia são também relatadas em casos de intoxicação por estas substâncias. A hiponatremia está normalmente relacionada com o uso de mefedrona. No entanto, já foi relatado um caso de hiponatremia, seguida de várias convulsões, após o consumo de metilona [65]. A hipertermia está associada ao uso de diferentes catinonas sintéticas, como a mefedrona, a metilona, a butilona, a metedrona e a MDPV [66].

Vários autores afirmam que além dos efeitos referidos até agora, existem outros sinais de intoxicação por catinonas sintéticas. Estes incluem insuficiência hepática aguda, rabdomiólise, insuficiência renal aguda e também sintomas relacionados com a síndrome

serotoninérgica, tais como, hipertensão, tremor e hiperreflexia [66], ou até mesmo situações de automutilação, tentativas de suicídio e psicose paranoica persistente [67].

Os efeitos das catinonas sintéticas procurados pelos consumidores são principalmente, a euforia, intensificação dos sentidos sensoriais, maior sociabilidade, maior energia, estimulação mental, empatia, maior percepção sensorial e diminuição da inibição [68].

Contudo por vezes os consumidores sofrem efeitos negativos provocados por estas drogas, nomeadamente ataques de pânico prolongados, tremores, agitação, insónias, náuseas, dores de cabeça, zumbidos, vertigens, espasmos musculares, tonturas, aumento da frequência cardíaca, visão alterada, confusão e dificuldade em memorizar a curto prazo [69]. Estas também induzem alterações profundas da atividade locomotora, descritos como episódios de atividade "explosiva", tendo o indivíduo necessidade de se mover, seguindo-se depois períodos de descanso [70]. Alguns dos comportamentos mais estereotipados associados a catinonas sintéticas são movimentos aleatórios com a cabeça e um aumento do tônus muscular [71]. Tal como as outras drogas, as catinonas sintéticas têm a capacidade de provocar dependência e tolerância. Dos consumidores de mefedrona, 30% descrevem sintomas de dependência, como a tolerância, abstinência e desejo intenso pelas mesmas [64]. Na tabela 2 encontram-se resumidas as principais manifestações clínicas.

Tabela 2- Manifestações clínicas provocadas pela toxicidade das catinonas sintéticas. Adaptado de Prosser and Nelson (2012).

<b>Manifestações clínicas das catinonas sintéticas</b>		
<b>EFEITOS PERIFÉRICOS</b>	Cardiovasculares	Palpitações, dificuldades em respirar, dor no peito
	ENT (orelhas, nariz e garganta)	Boca seca, epistaxis, dor nasal, dor orofaríngea, zumbido
	Gastrointestinais	Dor abdominal, anorexia, náuseas e vômitos
	Genitourinários	Anorgasmia, disfunção erétil, aumento da libido
	Músculoesqueléticos	Artralgias, entorpecimento, formigueiro, tensão muscular, câibras
	Oftalmológicos	Visão turva, midríase
	Outros	Sudorese, febre, insónia, pesadelos, erupção cutânea
<b>EFEITOS NEUROLÓGICOS</b>	Neurológico	Agressividade, bruxismo, vertigens, perda de memória, tremores e convulsões
	Psicológicos	Ansiedade, alucinações visuais e auditivas, depressão, disforia, empatia, euforia, fadiga, aumento e diminuição da concentração, pânico, paranoia, desorientação

#### 2.2.4. Tratamento

Tal como acontece com as drogas tradicionais de abuso, os "saís de banho" podem ter diferentes graus de toxicidade, conduzindo a efeitos potencialmente adversos, que podem colocar a vida em risco [72].

Ainda não existe nenhum antídoto específico para casos de *overdose* por catinonas sintéticas e ainda existem poucos dados publicados sobre estratégias de prevenção e tratamento específicos [73]. As práticas atuais são baseadas na experiência com outros agentes simpaticomiméticos. O tratamento é de suporte e dirigido para os sinais e sintomas [74]. Assim, pode ser necessário recorrer a sedação, com o recurso a benzodiazepinas, para controlar sintomas como a agitação, convulsão, taquicardia ou hipertensão. Se a hipertensão é persistente, devem-se usar vasodilatadores como a nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio, evitando-se o uso de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos que poderiam exacerbar a hipertensão, devido a estimulação  $\alpha$ -adrenérgica [73]. De facto, agentes bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, como o propranolol, não são contraindicados, mas devem ser usados com precaução. Como os “sais de banho” causam geralmente uma resposta adrenérgica forte, inibir os recetores adrenérgicos poderia conduzir a uma estimulação esmagadora dos outros recetores [74].

De acordo com o *American College of Emergency Physicians*, as benzodiazepinas são o agente de primeira linha, uma vez que têm um início de ação rápido e são de curta duração. Como várias doses de benzodiazepinas podem ser necessárias para atingir o efeito clínico desejado, o paciente pode vir a sofrer de depressão respiratória [74].

Quando o paciente é hipertérmico, a própria sedação pode ter um efeito benéfico, pois diminui a hiperatividade muscular e as necessidades metabólicas do corpo [73]. Depois de receber várias doses de sedativos e medicamentos anti psicóticos, a psicose, delírios e alucinações dos pacientes começam a resolver-se, porém são logo substituídos por sintomas de depressão, tristeza e pensamentos suicidas. Pacientes com pensamentos suicidas devem ser avaliados por um psiquiatra, de modo urgente [74].

## 2.3.Efedrina

### 2.3.1. Introdução

A efedrina é um composto químico com ação estimulante que pode ter diversas aplicações, como parte de um medicamento, como *doping*, como parte de suplementos dietéticos para emagrecer ou mesmo como droga de abuso.

Este composto pode ser encontrado em várias espécies de plantas como *Ephedra sinica*, *E. intermédia* e *E. equisetina*, coletivamente conhecidas como efedra chinesa ou Ma huang, e na *Sida cordifolia* [75].

Os extratos à base de efedrina têm sido um produto básico na medicina chinesa tradicional usados para tratar febre, asma e congestão nasal. Esta foi introduzida na cultura ocidental em 1885, quando o químico japonês Nagayoshi Nagai isolou a efedrina da planta *ephedra*. A descoberta de Nagai era desconhecida até 1923, quando os cientistas KK Chen e Carl F

Schmidt consultaram as descobertas de Nagai e decidiram fazer mais experiências com este composto. Nas suas experiências, estes descobriram que a efedrina poderia ser tão eficaz quanto a adrenalina em relação ao alívio da asma. Ao contrário da adrenalina, a efedrina pode ser administrada por via oral, como tal esta tornou-se o tratamento de primeira linha para episódios relacionados com asma [76].

Porém, o uso de efedrina no tratamento da asma começou a declinar no final dos anos 1950 e o composto tornou-se mais prevalente tanto nas drogas de rua como nos suplementos nutricionais. No início dos anos 90, a efedrina era um ingrediente principal em muitas ajudas dietética e com a sua crescente popularidade, havia quem abusa-se desses produtos. Como resultado, os consumidores que abusavam do consumo de suplementos à base de efedrina tiveram efeitos colaterais adversos (*Ephedrine ban*). As propriedades estimulantes da efedrina são responsáveis pela maioria dos seus usos, visto que os alcaloides são agentes simpaticomiméticos que atuam nos recetores alfa e beta adrenérgicos (*Ephedrine ban*). A história da efedrina já é muito longa e conseguiu passar imune a imensas regulamentações sobre drogas de abuso e suplementos alimentares. Durante cerca de 60 anos após as primeiras alegações de toxicidade, a efedrina foi usada e “abusada” pelas mais diversas maneiras, com destaque particular para o seu uso como *doping* [77].

A efedrina (1R-2S-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol) é uma amina adrenérgica (figura 21) presente em vários tipos de preparações farmacêuticas, obtidas por síntese ou de fontes naturais. Estruturalmente tem um núcleo b-feniletilamina [78] e está intimamente relacionada com os derivados do tipo anfetamina que incluem estimulantes, psicadélicos e entérgicos, bem como anoréxicos, broncodilatadores, descongestionantes e antidepressivos [79]. Este composto e os seus análogos pseudoefedrina, norefedrina (fenilpropanolamina) e norpseudoefedrina (catina), bem como a metilefedrina e metilpseudoefedrina [80] não podem ser considerados alcalóides típicos, uma vez que não possuem azoto como parte do sistema de anel heterocíclico, sendo chamados de protoalcalóides na classe *sensu lato alcaloid* [78].

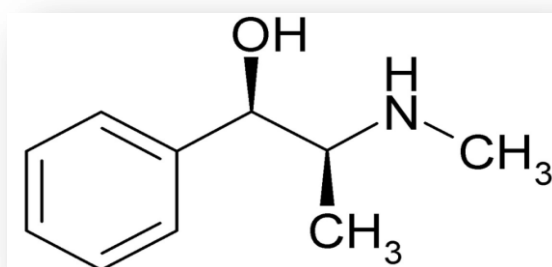


Figura 21- Estrutura química da epinefrina. (Fonte: Limberger *et al.* 2012)

Como referido anteriormente, a efedrina estimula os recetores  $\alpha$ -,  $\beta_1$ -, e  $\beta_2$ -adrenérgicos através de efeitos indiretos sobre os recetores adrenérgicos. Os seus efeitos adrenérgicos resultam da inibição de adenilciclase [81]. Considerando a estrutura química da efedrina, observa-se a falta de grupo fenólico, característico das catecolaminas. No entanto, a efedrina tem a capacidade de estimular o recetor  $\alpha$ - e  $\beta$  diretamente e deslocar a norepinefrina (NE), ao mesmo tempo, que liberta estas catecolaminas nas áreas sinápticas no cérebro e no coração. Estas substâncias libertadas, atuam assim sobre os recetores promovendo o efeito adrenérgico [82].

### 2.3.2. Apresentação e consumo

Este composto apresenta-se como um pó ou um cristal sólido de cor branca ou incolor com um sabor amargo e um odor leve ou inodoro, solúvel em água, álcool, clorofórmio, éter, glicerol e parafina líquida (figura 22). Pode ser consumida pelas seguintes vias: oral, nasal, tópica, ocular e parenteral (intramuscular ou subcutânea) [83].



Figura 22- Embalagens de efedrina. (Fonte: <http://www.zonamuscular.org/2008/09/la-efedrina-el-nuevo-suplemento-del.html> (consultado dia 17/04/2018)).

### 2.3.3. Mecanismo de ação, Toxicocinética, e Efeitos

Como referido, este composto é simpaticomimético que atua nos recetores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos, seja de forma direta ou indireta. O seu mecanismo de ação indireto consiste na libertação de noradrenalina dos neurónios simpáticos periféricos e, possivelmente, a inibição da recaptção da noradrenalina [84]. Como tal, o seu principal mecanismo de ação depende da sua ação no sistema adrenérgico, que faz parte do sistema nervoso simpático. A efedrina aumenta a atividade do recetor noradrenérgico pós-sináptico ativando (fracamente) diretamente os recetores  $\alpha$  e  $\beta$  pós-sinápticos, mas a maior parte do seu efeito provém do

neurônio pré-sináptico sendo este incapaz de distinguir entre adrenalina ou efedrina. A efedrina, misturada com noradrenalina, é transportada através do complexo de recaptção de noradrenalina. A ação da efedrina como um agonista na maioria dos recetores principais de noradrenalina e sua capacidade de aumentar a libertação tanto da dopamina quanto, da serotonina (embora em menor grau), explica a grande maioria dos seus efeitos e o porquê de os consumidores a procurarem [85].

Aquando da estimulação de recetores  $\alpha$  no músculo liso pela efedrina esta, provoca vasoconstrição; já a estimulação de recetores  $\beta_1$  que se encontram no tecido cardíaco, provoca um aumento da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio. Desta forma, a efedrina aumenta a pressão arterial tanto pelo aumento da frequência cardíaca como pela vasoconstrição periférica [85].

A estimulação de recetores  $\beta_2$  no músculo liso brônquico por sua vez causa broncodilatação. A efedrina consegue atravessar a barreira hemato-encefálica, sendo um estimulante do sistema nervoso central, estimulando a libertação de noradrenalina, dopamina e em menor grau a serotonina, conduzindo a um aumento da vigiância, agitação, excitação e numa diminuição do cansaço [85].

A estimulação dos recetores  $\beta_{1,2}$  e  $\beta_3$  adrenérgicos, responsáveis por exercerem a sua atividade no tecido adiposo, provoca perda de peso, sendo este um dos grandes usos da efedrina. Os efeitos colaterais comuns observados com o uso da efedrina incluem nervosismo, ansiedade, tonturas e dor de cabeça. Além disso, os consumidores também podem sentir náuseas, diminuição do apetite e podem ter problemas em conseguir dormir. O uso de efedrina também pode causar retenção urinária e disúria. Em casos de sobredose os consumidores podem ter ataques de taquicardia.

Relativamente a sua toxicocinética, após a ingestão a efedrina é rapidamente absorvida, uma vez que a efedrina é uma base fraca, ela estará na forma ionizada no baixo pH gástrico, pelo que a absorção ocorrerá maioritariamente no intestino delgado, onde o pH é mais alcalino [86]. O seu tempo semivida é de 3-6 horas podendo ser prolongado com o aumento do pH da urina [85]; já em relação á sua clearance esta é de 0.34 L/min e o seu volume de distribuição é de 3L/kg [86]. A efedrina é metabolizada no fígado e excretada como fenilpropanolamina, o que envolve uma N-desmetilação e uma desaminação oxidativa da cadeia lateral da efedrina. É excretada na sua maioria a nível renal, na urina; contudo 80% desta é eliminada inalterada na urina após as primeiras 48 horas[86]. No entanto a eliminação da efedrina é dependente do pH desta ultima, havendo uma correlação inversa entre o pH da urina e a eliminação renal da efedrina. Se a urina apresentar um pH muito elevado, a efedrina estará na forma não ionizada, sendo por isso facilmente reabsorvida nos túbulos renais. Pelo contrário, se o pH da urina for baixo, a efedrina estará na forma ionizada, sendo assim rapidamente eliminada [86].

O uso prolongado de efedrina pode aumentar significativamente as probabilidades de os consumidores adquirirem anormalidades na frequência cardíaca. Suplementos que contêm efedrina podem causar danos ao músculo cardíaco, o que pode levar aos seguintes problemas, tais como, irregularidades da frequência cardíaca, inflamação do músculo cardíaco e ataque cardíaco ou paragem cardíaca. O abuso da efedrina tornou-se comum e tem sido associado a diversas mortes. O uso crónico pode levar a tolerância e dependência e por consequência, podem surgir efeitos prejudiciais. Esses efeitos colaterais da efedrina potencialmente fatais também podem ocorrer em conjunto com dificuldades respiratórias graves ou retenção de líquidos nos pulmões (*Ephedrine ban*).

De salientar que, se for utilizada para fins terapêuticos com controlo da dose, a efedrina não possui potencial de toxicidade. No entanto, a toxicidade desta amina pode ser expressa nas sobredoses, o que pode levar a psicose paranoica, delírios e alucinações. As doses amplas de efedrina podem causar hipertensão, dor de cabeça, tonturas, palpitações, vômitos, nervosismo e insónia [87].

#### 2.3.4. Tratamento

Até ao momento ainda não foi encontrada nenhuma medicação eficaz, como tal o tratamento deve ser sintomático com benzodiazepinas e antipsicóticos quando tal for necessário [88].

### 2.4. Dimetilamina / Alternativa a efedrina

#### 2.4.1. Apresentação

A dimetilamina (DMAA), também conhecida como *N*-metilmetanamina, é um composto orgânico com fórmula molecular  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  (figura 23). Esta amina encontra-se presente em diversos animais e plantas, e pode ser encontrada em vários alimentos na ordem de alguns miligramas por quilograma. Pode-se encontrar disponível no mercado como solução aquosa em concentrações até 40%. Este produto químico também é referido como metilhexaneamina, metilhexamina, 4-metil-2-hexanamina, 1,3-dimetilpentilamina e por IUPAC 4-metilhexan-2-amina [89].

É uma amina secundária incolor e com um odor amoniacal e a peixe, característico das aminas substituídas. Trata-se de um composto inflamável e corrosivo, mesmo quando dissolvida em água (solubilidade em água de 3,540 Kg / L), formando soluções alcalinas fortes ( $\text{pK}_a = 10,71$ ). É também solúvel em álcoois e em éteres. Embora estável, esta reage com agentes oxidantes fortes, cloro, mercúrio, acraldeído, fluoretos, alumínio, cobre e zinco.

É um estimulante neurológico que causa um pico rápido de energia semelhante à cafeína e outros estimulantes clássicos [90]. Alguns estudos referem a DMAA como uma alternativa de baixo efeito colateral da efedrina. Os suplementos nutricionais incluem a DMAA como um dos seus elementos principais. O seu uso como droga de abuso tornou-se predominante em alguns países como a Nova Zelândia, após a 1-benzilpiperazina (BZP) ter sido erradicada<sup>3</sup>.

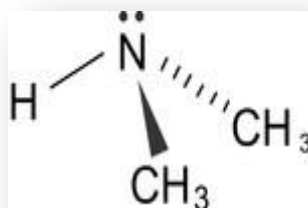


Figura 23 - Estrutura química da Dimetilamina. (Fonte: <http://educacao.globo.com/quimica/assunto/quimica-organica/compostos-nitrogenados.html> - consultado dia 10/04/2018).

Foi introduzida inicialmente no mercado como um descongestionante nasal como "Extrato de óleo de germânio", mas, mais recentemente, começou a ser usada como estimulante neurológico e é conhecida como a "pílula da felicidade" [91]. Devido à sua semelhança estrutural com as anfetaminas, origina por vezes um falso positivo nos testes de pesquisa das mesmas [91]. Como foi dito esta é semelhante à anfetamina, porém a DMAA possui um substituinte metilo sobre o carbono alfa o que prolonga o seu tempo de semivida. Este substituto também aumenta a sua capacidade de atuar como um inibidor de recaptação das catecolaminas. O grupo 2Cs<sup>4</sup> é uma das classes de drogas atualmente mais promovidas e disseminadas no mercado da internet. A estrutura base de feniletilamina é equivalente à estrutura base das anfetaminas, catecolaminas, cationas e muitas outras drogas. Estas são um grupo de alucinógenos substituídos com grupos metoxi nas posições 2 e 5 no anel, diferenciando-se do maior grupo de compostos à base de feniletilamina que inclui a epinefrina, dopamina, bupropiona, MDMA, metanfetamina, cationas e uma multiplicidade de outros agentes comumente conhecidos e estruturados [92].

Existe ainda pouca informação disponível sobre a farmacologia dos 2Cs alucinógenos, embora tenha sido demonstrado que estes têm afinidade para os receptores serotoninérgicos (5HT-2) e receptores alfa-adrenérgicos. Estes compostos podem ser agonistas e antagonistas, dependendo do subtipo de recetor específico [93].

<sup>3</sup> New and nonofficial remedies: methylhexamine; forthane. J. Am. Med. Assoc. 143(13): 1156 (1950).

<sup>4</sup> A terminologia "2Cs" está em referência a um acrônimo inventado por Alexander Shulgin para descrever os dois carbonos entre o grupo amino e o anel de benzeno na estrutura química



Uma vez que, DMAA não possui um substituinte polar distal à amina, não é capaz de interagir com enzimas beta-hidroxilase, o que faz com que a sua capacidade de agonizar diretamente o recetor adrenérgico (figura 24) seja completamente eliminada. Esta característica reduz o seu efeito farmacológico [94].

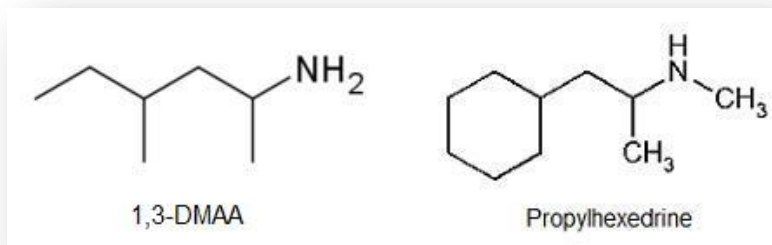


Figura 24-Estrutura química de B recetores com DMAA. (fonte: (Fábregas *et al.*, 2010)).

#### 2.4.2. Apresentação e consumo

O consumo de dimetilamina pode ser por via oral, ingerido, fumada ou até mesmo por via intravenosa contudo a grande maioria das vezes o consumidor opta pela ingestão em forma de comprimidos ou capsulas [95].

#### 2.4.3. Mecanismo de ação, Toxicocinética e Efeitos

Este composto foi pela primeira vez investigada em 1948, devido aos seus efeitos na pressão sanguínea [95]. Os resultados demonstraram que a dosagem de 2 mg/kg produzia aumentos na pressão arterial sistólica e diastólica de 22 mm Hg, e uma diminuição da frequência cardíaca de 8 batimentos por minuto, no caso de uma dose de 3 mg/kg esta produziu efeitos colaterais intoleráveis, bem como uma frequência cardíaca irregular [96].

Como precursor de libertação, a dimetilamina estimula o sistema nervoso simpático, resultando uma vasoconstrição generalizada, um efeito cronotrópico negativo (redução da frequência cardíaca), foi então demonstrado pela DMAA. [97]. Devido a estes factos a DMAA recentemente tem ganho muita atenção internacional como substância potencialmente perigosa e uma droga emergente de abuso [97]. A identificação da DMAA como um composto sintético causou diversas questões significativas de regulamentação. Estas questões, estão também relacionadas com a sua proibição em desportos de competição devido ao facto de poder ser usada como substancia dopante devido as características supramencionadas. O perfil farmacológico de DMAA não foi intensamente estudado desde que Eli Lilly registou a sua patente [98]. O autor declarou que o DMAA possui efeitos estimulantes menores aos da anfetamina e efedrina [99]. A toxicidade sistémica da DMAA é maior do que a de efedrina e

menor do que a da anfetamina. A DMAA tem um aspeto semelhante na estrutura e mecanismo de ação das anfetaminas e da propilhexedrina.

O Comitê Consultivo Especializado em Drogas considerou o risco da DMAA e recomendou que esta substância seja considerada como uma substância restrita. O primeiro relatório hospitalar grave de um caso envolvendo DMAA foi publicado em dezembro de 2010 e descreveu um jovem neozelandês que sofreu uma grande hemorragia cerebral, pouco depois da ingestão de aproximadamente 576 mg de DMAA juntamente com 150 mg de cafeína e uma cerveja [100]. No dia 8 de maio, 2012, três hemorragias cerebrais adicionais foram relatadas em adultos neozelandeses após a ingestão DMAA [100].

Um aspeto importante da DMAA que não foi considerado é, que esta é um composto quiral com dois centros estereogénicos. Daí o nome DMAA não se referir a um único composto, mas a uma mistura potencial de quatro compostos estéreo-isoméricos (dois pares de enantiómeros, com configuração S, S-, R, R-, R, S- e S, R, respetivamente). Os pares de enantiómeros sintéticos DMAA devem ser racémicos a menos que resultem de um processo de assimetria. Além disso, terão uma característica de relação diastereomérica do processo sintético. A DMAA é um simpaticomimético indireto com propriedades vasoconstritoras e cardiovasculares. Estas propriedades são comuns entre muitas outras aminas alifáticas. [101].

Por outro lado, o potencial terapêutico (tabela 3) das aminas alifáticas foi amplamente investigado na indústria farmacêutica na primeira metade do século e, pelo menos 4 aminas alifáticas diferentes foram comercializadas como um ingrediente ativo de um medicamento, tais como, o tuaminoheptano, octina, ometil e propilhexedrina. O Forthane® era um inalador nasal de múltiplo uso que contém carbonato de DMAA adsorvido com um algodão (equivalente a 250 mg de DMAA como base livre). A tabela seguinte demonstra estas quatro aminas e as suas funções.

Tabela 3- Diferentes aminas e suas funções. Fonte: adaptado de European Journal of Food Research & Review, 2(4): 93-100, 2012.

Componente	Descrição e função
Tuaminoheptano	Comercializado como descongestionante nasal. Cada inalador contém 325 mg de tuaminoheptano adsorvido num tampão de algodão. A dosagem do <i>spray</i> era de cerca de 0,25 mg por pulverização (Thevis <i>et al.</i> , 2007)
Octina ou Isometheptene	Comercializado como um descongestionante nasal, mas ainda em uso para o controlo da pressão sanguínea durante a anestesia e tratamento de enxaqueca e câibras musculares (Swetman <i>et al.</i> , 2009)
Oenethyl	Comercializado como um descongestionante nasal e também usado para o controlo da pressão arterial durante a anestesia (Swetman <i>et al.</i> , 2009)
Propilhexedrina	Comercializada como descongestionante nasal e também utilizada como droga para a perda de peso com baixo potencial de abuso (Swetman <i>et al.</i> , 2009)

A farmacologia da DMAA é mais conhecida após a aplicação intranasal para o alívio da congestão nasal (Forthane®) [101]. O uso medicinal baseia-se nos efeitos vasoconstritores no nariz após a aplicação local, no entanto, a literatura demonstra que a exposição sistémica pode causar uma vasoconstrição dos vasos sanguíneos dos pulmões e do coração. A este aspeto, o artigo de Perrenoud *et al.* [102] demonstrou que a DMAA é absorvida relativamente lentamente no corpo (4 a 12 horas) e a excreção urinária é muito lenta ( $t_{1/2}=24$  horas).

Apesar de ainda não estar a ser usada para o tratamento da bradicardia, sabe-se que a propilhexedrina (Benedrex®, B.F Ascher), um análogo do DMAA, é usado nos Estados Unidos, para o tratamento da congestão nasal. Os inaladores emitem 0,4-0,5 mg de propilhexedrina por 800 mL de ar inalado e constatou-se que a propilhexedrina tem um efeito terapêutico sobre a bradicardia [103] tanto após inalação, como após a aplicação oral. A DMAA por sua vez consegue que haja um aumento de pressão arterial cerca de 3 vezes superior ao do efeito da propilhexedrina, contudo esta tem uma absorção oral mais pobre [102]. O efeito quando administrada por via oral na pressão arterial é relativamente baixo, contudo após aplicação intravenosa, o efeito passa a ser 4 vezes maior. [102].

Entre os derivados de metilamina podemos encontrar as mais variadas anfetaminas, contudo estas diferem em certa medida dos seus efeitos. A substância mais comum neste grupo é o MDMA, mas análogos tais como 3,4-metilenodioxo-N-etilamfetamina (MDEA) também são

bastante usados nos dias correntes [104]. O uso de MDMA surgiu no mercado europeu em meados da década de 1980, depois de se tornar popular em festas. O seu uso para fins recreativos expandiu-se primeiro nos EUA e depois para o resto do mundo [105]. Os principais precursores do grupo das anfetaminas são a efedrina, norefedrina, pseudoefedrina, 1-fenil-2-propanona (P-2-P) e ácido fenilacético (um precursor de P-2-P). No que diz respeito aos precursores de substâncias do grupo MDMA, as tendências e os desenvolvimentos concentram-se em safrole (incluindo safrolerich óleos), isosafrole, piperonal e 3,4-metilenodioxifenil-2-propanona (3,4-MDP-2-P), estando todos sob o controlo internacional [106].

De acordo com diversos autores, existem evidências de que os derivados de anfetaminas e creatinina em conjunto possam contribuir para a desidratação e insolação, deslocando a água do espaço extracelular para as células musculares, causando deste modo uma hipertrofia muscular [107].

Uma das únicas fontes conhecidas de DMAA nos EUA são produtos comercializados como suplementos dietéticos. No estudo de Greenway *et al.* [108] realizado em atletas de alta competição, foi encontrado níveis de cafeína e DMMA no sangue. De acordo com os autores, a presença da associação de cafeína e DMAA pode produzir um efeito tóxico elevado. Sobre este aspeto, Gee *et al.* [109] publicaram três casos de hemorragia após a ingestão de DMAA, apresentando valores de 0,75, 1,09 e 2,31 mg/L de DMAA plasmática em comparação com os valores normais de 0,22 e 0,2 mg/L. Ou seja, o ponto crítico para a toxicidade é ainda desconhecido.

A um dos pacientes de um estudo realizado por Anzalone *et al.* [110], foi associado a um acidente vascular cerebral fatal e rabdomiólise depois do consumo de dimetilamina. A DMAA e a cafeína poderiam ter contribuído para a persistência de neurotransmissores de catecolaminas e antagonismo dos recetores de adenosina neste paciente, bem como a existência de efeitos estimulantes que pode ter resultado na produção excessiva de calor metabólico [110].

Em síntese a DMMA está presente naturalmente em fluidos biológicos, como consequência de processos metabólicos endógenos. É sintetizado pela reação de amoníaco e álcool, e é usado como acelerador da vulcanização da borracha, em solventes, surfactantes, sabonetes, inseticidas, fungicidas e em muitos outros produtos. A DMMA é rapidamente absorvida após a exposição oral ou inalatória, mas mostra uma baixa toxicidade sistémica. O efeito crítico é irritação do trato respiratório superior, em especial das narinas. A irritação ocular ocorre em níveis mais elevados de exposição.

#### 2.4.4. Tratamento

Até ao momento ainda não foi encontrada nenhuma medicação eficaz, como tal o tratamento deve ser sintomático com benzodiazepinas e antipsicóticos quando tal for necessário [88].

### 3. Conclusão

O consumo de substâncias estimulantes ilícitas, não é um fenómeno novo pois desde a antiguidade que o consumo de drogas é conhecido. O recurso a estas substâncias psicoativas foi, em várias culturas, a ponte de ligação entre a vida real, as divindades e os mortos. Com o passar do tempo estas começaram a ser usadas para fins terapêuticos e sacramentais até os dias de hoje onde seu consumo é meramente de índole recreativa.

O surgimento e conseqüente consumo de novas substâncias psicoativas (NSP) tem sido uma tendência crescente a nível europeu e mundial, sendo atualmente a compreensão do fenómeno e a atuação sobre ele uma das grandes preocupações quer dos governos, quer das instâncias internacionais responsáveis pelo acompanhamento e regulação da atuação na problemática das drogas na vertente da Redução da Procura e da Redução da Oferta, designadamente o *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) e o *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC).

As NPS surgiram como uma alternativa às drogas clássicas de origem natural, devido à sua facilidade de fabrico e criam desafios inesperados na área de saúde pública. Constituem um vasto grupo de substâncias sintéticas e são vendidas como alternativas lícitas a drogas controladas bem conhecidas, normalmente através da Internet ou em lojas especializadas. As catinonas sintéticas e os canabinóides sintéticos são os que têm maior procura e consumo no mundo, tendo já sido reportados vários casos de intoxicações e mortes associados ao consumo destas drogas, com padrões clínicos comparáveis aos das drogas estimulantes clássicas, como a cocaína e a heroína.

Nesta revisão bibliográfica, teve como alvos os canabinóides sintéticos, as catinonas a efedrina e a dimetilamina pois são as NPS, mais consumidas pela população. A dimetilamina, apesar de ter o seu consumo pouco expresso, foi também abordada devido ao facto de ser cada vez mais uma alternativa de baixo efeito colateral à efedrina. Ao longo da pesquisa foi perceptível os efeitos nefastos destas substâncias utilizadas como estimulantes são os mais variados pois estas tanto podem provocar uma simples náusea como acabar por levar à morte devido a problemas respiratórios ou cardíacos.

São então urgentes campanhas de sensibilização, sobretudo em escolas e outros locais frequentados por jovens, alertando para a toxicidade provocada por estas substâncias.

No entanto, contrariamente ao que acontece com as drogas clássicas, há pouca ou nenhuma informação disponível sobre os efeitos tóxicos a médio e longo prazo, tanto a nível físico como mental, para as novas substâncias psicoativas, criando um importante desafio para as autoridades de saúde pública. Esta informação é crucial para revelar os riscos para a saúde da exposição a estas drogas psicoativas emergentes, podendo também influenciar mudanças de comportamento de consumidores de todo o mundo.

# Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

Considera-se o século XIX, como o do nascimento da historiografia farmacêutica, com o aparecimento, logo após 1800, de várias introduções históricas em livros de texto alemães. A primeira obra ibérica dedicada à História da Farmácia apareceu em Espanha em 1847, devida a C. Mallaina e Q. Chiarlone [111].

A esta seguiu-se, em 1853, aquela que é geralmente considerada como a primeira obra de fôlego sobre esta disciplina, escrita pelo francês A. Phillippe [112], que deu origem dois anos depois a uma versão alemã, desenvolvida por J. F. H. Ludwig (1855).

Em Portugal, a primeira grande obra de investigação sobre a História da Farmácia, da autoria de Pedro José da Silva (1834-1878), começou a ser publicada em 1863, poucos anos, portanto, após as suas congéneres espanhola e francesa.

A História da Farmácia começou por ganhar um reconhecimento institucional e académico na Alemanha, nos finais do século passado e princípios do atual, principalmente com o trabalho de Julius Berendes (1837-1914) [113], Hermann Peters (1847-1920) [114] e Hermann Schelenz (1848-1922) [115].

Com a evolução do conceito de saúde e da população em geral, o farmacêutico tem um papel cada vez mais ativo na sociedade, não se cingindo apenas à dispensa de medicamentos, mas a todo um rol de bem-estar e qualidade de vida dos indivíduos. Torna-se, por isso, fundamental a existência de um corpo farmacêutico com aptidão própria para gerir a informação a transmitir aos doentes. O que, conseqüentemente, torna vital a aprendizagem do exercício da prática farmacêutica enquanto estudantes [116].

Após o término das unidades curriculares dei início ao estágio curricular, estágio esse que me permitiu aplicar bastantes conhecimentos adquiridos ao longo da minha caminhada como estudante do Mestrado integrado de ciências farmacêuticas.

Decidi efetuar o meu estágio na farmácia Higiene (FH) localizada na vila do Soito onde pude conhecer o dia-a-dia de uma farmácia comunitária e acima de tudo crescer como farmacêutico e como pessoa.

A farmácia Higiene, apesar da crescente diminuição populacional que afeta o interior e das cada vez menores margens no setor dos medicamentos, tem conseguido manter-se como a primeira linha de cuidados de saúde à população da vila do soito e arredores primando sempre por um elevado profissionalismo e ética adequada às boas práticas farmacêuticas, na medida em que a saúde das pessoas deve vir sempre em primeiro lugar.

O meu estágio deu início a 11 de setembro e terminou a 19 de janeiro, perfazendo um total de 800 horas.



## 2. Localização geográfica, contextualização da farmácia e utentes

A FH localiza-se na Avenida de Santo António nº Soito, concelho do Sabugal e distrito da Guarda. A sua abertura data de 25 de março de 1947, A vila do Soito, segundo os últimos censos efetuados pelo INE em 2011, tem cerca de 1200 habitantes.

A grande maioria da população e, conseqüentemente, de utentes são idosos. Por sua vez, in loco, os clientes apenas rondam uma média de 50 utentes por dia, efetuando-se o grosso do negócio a partir de lares de terceira idade e de instituições de solidariedade social para doentes psiquiátricos onde os utentes afetos às mesmas rondam os 500 utentes.

No que concerne ao período de funcionamento, a FH abre ao público das 9h às 13 e das 13e30 às 19h de segunda a sábado, sendo que aos domingos ou a partir da hora de expediente, um funcionário fica em regime de disponibilidade, podendo ser chamado à farmácia a qualquer hora da noite.

### 2.1. Recursos humanos

A farmácia em Portugal tem vindo a sofrer uma série de alterações legislativas que a elevaram a um novo padrão, tornando-se um sector mais competitivo do que anteriormente. Isto levou a que determinados aspetos de gestão se tornassem mais valorizados, nomeadamente a Gestão de Recursos Humanos e de marketing, para um futuro sucesso da farmácia sem interferir com os propósitos iniciais de serviço ao público.

A FH possui no seu total 4 trabalhadores a tempo total e 1 a tempo parcial. Explicitando: a diretora técnica e proprietária, Dr.<sup>a</sup> Estela Rito, farmacêutica e orientadora de estágio; a Dr.<sup>a</sup> Sónia Robalo, farmacêutica; o Dr. Tiago Rito, técnico de farmácia e a Dr.<sup>a</sup> Ana Gralha; técnica de farmácia.

De realçar ainda que o estabelecimento em questão cumpre todos os requisitos de carácter legal, presentes no artigo 23º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, o qual indica que as farmácias devem apresentar, no seio da sua componente de recursos humanos, pelo menos um farmacêutico, devendo esta classe constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia [117].

A DT assumiu todas as responsabilidades e orientou o meu estágio dentro do espírito de trabalho em equipa que desde sempre supervisionou e que garante que as atividades

desenvolvidas são efetuados dentro das normas das boas práticas farmacêuticas e assegura que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados na ausência deste documento aos utentes, em casos de exceções e de força maior, devidamente justificados

Para o desenvolvimento das suas atividades é muito importante que o farmacêutico se mantenha atualizado e participe em formações continuadas [116].

## 2.2. Sistemas informáticos

Atualmente, os sistemas informáticos são sem dúvida uma ferramenta muito útil, que facilita desde a gestão de *stocks* até à administração financeira da farmácia. O *software* informático implementado na FH é o *SIFARMA 2000*, comercializado pela *Glintt*. Este programa encontra-se instalado em todos os terminais de computador, possibilitando uma otimização da gestão de *stocks*, emissão de documentos e acesso a informações relacionadas com os medicamentos e com os utentes que estão registados como clientes, o que permite dar uma resposta mais rápida e eficiente aos utentes sempre que seja solicitado algum aconselhamento mais específico. O *SIFARMA 2000* potencia um atendimento de qualidade, com segurança e informação constantemente atualizada. Caso ocorra algum problema ou anormalidade, a *Glintt*, fornece apoio contante na resolução de qualquer problema de *software*, tendo eu feito vários contactos com os técnicos devido a algumas situações ocorridas durante o estágio.

Na FH todos os equipamentos informáticos estão sujeitos a manutenção de forma a assegurar as condições ambientais e de funcionamento. Existem ainda sistemas que evitam a perda de informação em caso de avaria informática ou acidente e um plano de contingência em caso de falha no sistema informático.

A FH conta ainda com ligação telefónica e fax para uso diário, tanto para uso com clientes, como para uso com os fornecedores (encomendas telefónicas, reclamações, etc.).

## 2.3. Organização Física da Farmácia

As farmácias devem possuir uma área útil total mínima de 95 m<sup>2</sup> e devem ser constituídas pelas seguintes divisões: área de atendimento ao público, laboratório e zona de verificação, escritório, instalações sanitárias e armazém [117, 118].

A FH, por sua vez, tem cerca de 120m<sup>2</sup> de área útil. É constituída por uma zona de atendimento bastante ampla, respeitando a privacidade e conforto dos seus utentes. Dispõe de 2 postos individuais de atendimento, contendo ainda um posto de atendimento na zona de armazenamento onde são aviadas as diversas receitas provenientes de lares e outras

instituições com as quais a FH trabalha, cada um dos quais devidamente munido de todas as ferramentas conducentes a um atendimento da mais elevada distinção.

Note-se que o acesso ao referido espaço respeita todas as recomendações e requisitos legais, constantes nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, bem como os dispostos contemplados no Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, uma vez que todos os cidadãos, incluindo crianças, idosos e indivíduos portadores de deficiência, encontram o seu acesso garantido [117].

Atrás dos balcões encontram-se prateleiras, expositores e gavetas onde são expostos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), produtos de higiene oral, produtos de fitoterapia, suplementos vitamínicos, etc. A FH dispõe de uma gaveta comum aos 2 postos de atendimento que está localizada entre os balcões para facilitar o acesso a toda a equipa técnica. Possui também um circuito de vigilância interno utilizado com a finalidade de aumentar a segurança na farmácia.

Há ainda uma sala de atendimento personalizado que serve para consultas de audiologia, bem como para um atendimento livre de perturbações para utentes que assim o desejarem, bem como para reuniões sobre os mais variados assuntos; existe ainda uma casa de banho para os utentes e uma zona de avaliação da pressão arterial e de recolha de parâmetros bioquímicos, como a glicose e colesterol total.

A zona de espera e circulação é ampla, equipada com 2 cadeirões de modo a possibilitar aos utentes uma espera confortável, onde se podem sentar ou consultar os vários folhetos de produtos de higiene e cosmética aí existentes.

#### 2.4. Área de atendimento ao público e de exposição

A área de atendimento ao público, com cerca de 50 metros quadrados, caracteriza-se por ser uma área com bastante espaço e de boa luminosidade, onde se encontram os balcões de atendimento e gavetas com produtos diversos como: pensos, adesivos, testes de gravidez, batons, entre outros.

Na zona atrás dos balcões de atendimento estão dispostos alguns MNSRM, com boa visibilidade para o utente e rápido acesso aos trabalhadores, que podem com facilidade indicar e aconselhar sobre os diversos produtos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Na restante área de exposição e perpendicularmente aos balcões de atendimento encontram-se os produtos dermocosméticos, produtos de higiene oral, produtos pré-mamã e pós-parto, produtos de higiene íntima, produtos dietéticos, produtos capilares e calçado ortopédico.

Dentro da secção dermocosmética a FH trabalhava com algumas marcas tais como: ADN, MUSTELA, La Roche-Posay; neutrogena, Uriage; Vichy, A-derma; sendo os mais frequentemente vendidos os pertencentes aos grupos Vichy e os da La Roche-posay, muitos dos quais aconselhados para a pele seca que caracteriza a altura do ano em que eu estagiei.

Na secção de ortopedia e geriatria estavam presentes diversas marcas comerciais tais como: DR. Scholl, ISDIN-Ureadin, URGO, PEDI-RELAX, THERMACARE, VIDACTIVA, entre outros, com os mais diversos produtos tais como: cadeiras de rodas, andarilhos, bengalas, muletas, cintas, almofadas anatomicamente adaptáveis, meias de compressão, colares cervicais, sistemas transdérmicos, os mais diversos pensos etc...

Estes produtos acima mencionados têm na FH um grande volume de vendas pois a grande maioria dos clientes já tem mais de 65 anos de idade, o que, por sua vez, faz com que necessitem dos mesmos.

## 2.5. Área de verificação de encomendas / Armazém

Na FH não existe uma separação física entre a zona destinada ao público e o armazém, existindo apenas um grande armário a separar os dois espaços. Contudo, nesta zona, podemos encontrar uma bancada de trabalho que dispõe de um computador, um leitor ótico, uma impressora e uma impressora de etiquetas. É neste local que se procede à entrada das encomendas, confirmam-se preços e validades, marcam-se preços em embalagens e efetua-se a arrumação dos medicamentos provenientes da encomenda. Neste espaço destinado à arrumação e acondicionamento dos medicamentos, encontra-se um enorme armário com gavetas deslizantes, devidamente segmentadas, de onde fazem parte formas farmacêuticas como comprimidos, suspensões, produtos inalatórios, gotas orais, colírios, produtos de uso vaginal, injetáveis. Nesta secção podemos encontrar também 3 armários com prateleiras metálicas cada um destinado a diferentes apresentações de formas farmacêuticas, sendo um para pomadas, cremes e géis, o outro para grânulos e pós, e, finalmente, outro para xaropes e ampolas.

Os medicamentos, dispostos nas gavetas de cada um dos armários, encontram-se devidamente organizados por ordem alfabética e dosagem e apresentação farmacêutica. Nesta zona existe ainda um frigorífico cuja temperatura é rigorosamente controlada por um termohigrometro e registada diariamente e onde se podem encontrar os medicamentos termolábeis, por forma a manterem a sua estabilidade, segurança e eficácia terapêutica tais como as diversas insulinas e alguns injetáveis.

Existe também um armário por cima da bancada de trabalho onde se encontram os produtos de uso veterinário e diversos materiais de uso médico como seringas, sondas, copos de urina e

fezes, luvas, compressas, entre outros. Cabe-me ainda salientar neste espaço a existência de uma área de trabalho destinada a todos os registos diários, onde se arquiva alguma documentação como faturas, notas de devolução e notas de crédito dos fornecedores.

Paralelamente, encontra-se o laboratório de manipulados, destinado à preparação de fórmulas magistrais e preparados oficinais. Este local consta de uma bancada com exaustor, um lavatório, um local de armazenamento de matérias-primas, material de laboratório, *dossiers* onde são registados todos os manipulados, fichas de preparação e toda a legislação relativa ao laboratório e procedimentos laboratoriais.

Na verdade, a farmácia FH dispõe de todo o material e condições necessárias à preparação dos manipulados. Contudo, na prática, são cada vez menos as vezes em que estes são realizados, por falta de prescrição médica.

Após a receção das encomendas os produtos podem ser arrumados diretamente nas gavetas deslizantes ou na área de exposição. No entanto, quando os produtos são adquiridos numa quantidade avultada, por falta de espaço e por uma questão de organização, existe uma pequena arrumação / armazém onde são guardados todos os excedentes. Este espaço é caracterizado por um conjunto de prateleiras metálicas, com uma extensão bastante ampla, onde todos os produtos estão devidamente organizados alfabeticamente.

## 2.6. Escritório/Sala de atendimento personalizado

Neste local, podemos encontrar uma sala equipada com um computador e uma pequena "biblioteca", da qual constam algumas publicações atualizadas, como o Manual de Boas Práticas da Farmácia Comunitária, Formulário Galénico Português, Índice Nacional Terapêutico, Dicionário de Termos Médicos, farmacopeia Portuguesa.

Como referido anteriormente na biblioteca da farmácia constata-se a existência da Farmacopeia Portuguesa 9.0 que, de acordo com o artigo nº 37 do Decreto-Lei nº 172/2012, que procede à segunda alteração do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, refere que a farmácia deve possuir a Farmacopeia Portuguesa em edição papel, formato eletrónico ou *online*, a partir de sítio da Internet reconhecido pelo INFARMED; o Prontuário Terapêutico 10, de carácter obrigatório e ainda o Resumo das Características do Medicamento (RCM) - disponível no *site* do INFARMED.

A existência de centros de documentação e informação torna-se fulcral na farmácia de oficina pois permite ao farmacêutico apostar numa formação contínua, com uma atualização constante dos seus conhecimentos e, conseqüentemente, poder a qualquer momento que seja necessário proceder ao esclarecimento de dúvidas que possam surgir.

Neste local é também possível disponibilizar aos utentes um atendimento personalizado por forma a garantir a confidencialidade e privacidade dos utentes que assim o desejem. Este local destina-se sobretudo à realização de testes bioquímicos (colesterol total, glicemia). Realizam-se também com marcação prévia consultas de audiologia.

## 2.7. Equipamento informático

O sistema informático é, na atualidade, uma das ferramentas que maior valor e importância adquire em toda e qualquer farmácia. O *software* utilizado na FH é o SIFARMA 2000 desenvolvido pela empresa GLINNT. Este ajuda a aumentar a produtividade dos colaboradores pois o *software* minimiza o tempo de trabalho e facilita, deste modo, as tarefas diárias realizadas na farmácia, como a realização e receção de encomendas, monitorização dos *stocks* dos produtos existentes na farmácia, etiquetagem de produtos de venda livre, devoluções, controlo de prazos de validade, entre muitos outros.

O sistema é atualizado diariamente no que diz respeito aos produtos farmacêuticos, planos de participação e outras funções que possam ser úteis aos utilizadores do sistema informático. Cada elemento da equipa da farmácia possui um código de acesso próprio. Importa ainda realçar que a nível de atendimento ao público, o sistema oferece-nos uma panóplia de funções que auxiliam no aconselhamento ao utente, como sendo as reações adversas de cada medicamento, o grupo ao qual pertencem, contraindicações, doses, posologias, entre outros. Caso ocorra algum problema, a GLINNT fornece suporte telefónico e informático, que nos ajuda a resolver as mais diversas situações, tendo eu contactado os técnicos da mesma por diversas situações.

## 2.8. *Stocks* e critérios de aquisição

A gestão de *stocks* é feita através do programa Sifarma2000® em que na ficha do produto é atribuído um *stock* mínimo e máximo, sendo que quando são efetuadas vendas este vai diminuindo e quando alcançar o *stock* mínimo emite um alerta e faz uma proposta de encomenda que posteriormente é avaliada pela pessoa responsável por esta área. Deve evitar-se que o produto esteja acima do *stock* máximo e abaixo do *stock* mínimo sendo que na FH se tenta sempre ter em stock pelo menos uma unidade de todos os medicamentos para se poder sempre servir as mais diversas situações até mesmo as menos comuns.

A gestão de *stocks*, permite também controlar o fluxo de cada medicamento na farmácia e gerir o volume de encomendas consoante as vendas, pois o mesmo permite ver as vendas mensais. Através da gestão de *stocks* conseguiu-se despistar um erro que eu cometi durante o meu estágio, pois no stock dizia que havia mais medicamentos do que efetivamente havia na farmácia devido ao facto de o leitor não ter lido o código de barras o que me fez aviar um

medicamento sem dar baixa no stock levando o utente um medicamento o qual não lhe foi debitado.

## 2.9. Fornecedores

Na FH trabalha-se maioritariamente com os fornecedores cooprofar e plural, para encomendas diárias e para encomendas mensais trabalha diretamente com o grupo Alter, Aurovitas, Generis e Teva. A escolha dos fornecedores tem em consideração os preços praticados, condições de pagamento, a rapidez de entrega das encomendas (número de fornecimentos por dia) e o tipo de produtos. Na FH e como referi anteriormente as encomendas diárias são pedidas diretamente aos armazenistas, pois estes são mais rápidos e podem encomendar-se produtos em pequenas quantidades que chegam no mesmo dia ou no dia seguinte. O distribuidor preferencial é a Cooprofar sendo que esporadicamente fazem-se encomendas à plural. As encomendas feitas diretamente aos laboratórios por norma trazem mais vantagem à farmácia porque as bonificações são maiores devido a quantidade também ser maior, mas têm a desvantagem do tempo de entrega. Neste tipo de encomenda os delegados de informação médica (DIM) têm um papel essencial aquando da sua visita à farmácia.

## 2.10. Encomendas

Existem vários tipos de encomendas: encomendas diárias (feitas ao armazenista), realizadas pelo telefone e diretamente aos laboratórios.

As encomendas diárias são realizadas com base nos *stocks* mínimo e máximo anteriormente definidos na ficha do produto no Sifarma2000®, bem como nas vendas diárias; a pessoa responsável por esta tarefa (que na FH é a diretora técnica) tem isso em consideração, elaborando a encomenda e enviando por *modem* diretamente ao fornecedor.

As encomendas aos laboratórios são feitas em intermédio com os DIM aquando da sua visita à farmácia.

Quando um determinado produto não está disponível nesse momento pode-se sempre efetuar uma encomenda diretamente por telefone ao armazenista, ou pelo gadject que no caso da FH é o método mais usado.

## 2.11. Receção de encomendas

Após se efetuar a encomenda para os armazenistas ou para os laboratórios, estes enviam os medicamentos ou produtos de saúde encomendados. Como referido anteriormente a entrega de encomendas enviadas para os armazenistas ocorre várias vezes por dia, vindo estas acondicionadas em contentores de plástico ou em caixas de cartão, excetuando o caso dos medicamentos que necessitam de refrigeração, os quais vêm acondicionados em caixas de esferovite. A acompanhar as encomendas vem uma guia de remessa e uma fatura, emitida em

duplicado, onde consta o nome, morada, contactos e número de identificação fiscal do fornecedor e da farmácia; o número de identificação da guia de remessa ou da fatura e a data; o código nacional para a prescrição eletrónica do respetivo medicamento (CNPEM) e a sua respetiva designação, a forma farmacêutica, a dosagem e a apresentação, a quantidade encomendada, a quantidade fornecida, o preço de venda à farmácia (PVF), a percentagem de imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e o preço de venda ao público (PVP), com exceção dos produtos cujo preço é definido pela FH; no final da guia aparece o valor total da encomenda.

Este documento comprova que os produtos encomendados foram enviados e permite fazer a verificação manual da encomenda.

Após a chegada da mesma é necessário dar-se entrada no sistema Sifarma 2000. Para tal seleciona-se a opção “Receção de encomendas”, onde se pode aceder a todas as encomendas enviadas para os fornecedores e que ainda não foram rececionadas ou se encontram em receção. Daí que seja necessário criar manualmente no sistema encomendas que são feitas por via telefónica ou através dos DIM. Numa dessas ocasiões, quando estava a rececionar a encomendando reparando que estava em falta uma unidade de um medicamento pedido, prontamente contactei o armazenista que assumiu o erro e se prontificou a enviá-lo.

Na FH (e penso que seja uma norma padronizada aquando da receção de encomendas) o primeiro passo é o armazenamento dos medicamentos que necessitam de refrigeração, como as insulinas, vacinas e alguns colírios.

Depois seleciona-se no programa Sifarma 2000 a encomenda que se pretende rececionar e preenche-se o número da guia de remessa que no final tem de ter exatamente os mesmos valores que a fatura. É por isso necessário um extremo cuidado na receção dos mesmos.

Para os produtos que não necessitam de refrigeração vão-se retirando os produtos dos contentores de plástico e dispendo-os em cima da bancada do armazém. Seguidamente faz-se a leitura ótica do código de barras de todos os medicamentos e outros produtos encomendados, confirmando-se se o número de produtos enviados corresponde ao que vem na guia de remessa, o estado de conservação dos produtos e o prazo de validade. No caso de um medicamento cujo *stock* seja igual a zero, o prazo de validade registado no Sifarma 2000 é alterado para o que vem impresso na cartonagem do medicamento rececionado; já no caso de medicamentos existentes em stock na farmácia apenas se altera o prazo de validade se os que estão a ser rececionados tiverem um prazo de validade inferior aos que já se encontram em stock, de maneira que esteja sempre registado no sistema informático o prazo de validade mais curto dos produtos em *stock*, o que, a meu ver, dificulta um pouco a verificação dos prazos de validade dos produtos pois apesar de os produtos com prazo de validade inferior estarem na parte inferior para serem primeiramente escoados, é necessário sempre verificar todos os produtos para se saber o valor total de unidades que estão prestes a expirar.



Verifica-se também se o PVF e o PVP que aparecem indicados no Sifarma 2000 correspondem aos valores que estão na fatura e impressos na cartonagem, alterando-os no caso serem diferentes.

Neste ponto é importante ressaltar que, aquando da receção de medicamentos psicotrónicos, estupefacientes e benzodiazepinas, para além destes virem mencionados na guia de remessa, o fornecedor também envia, mensalmente e em duplicado, uma nota de confirmação de requisição. Tanto o original como o duplicado da nota de confirmação de requisição são assinados e carimbados pelo Diretor Técnico da FH, sendo o duplicado devolvido ao fornecedor, como garantia da receção, enquanto o original é arquivado na farmácia por um período mínimo de três anos.

## 2.12. Etiquetas de códigos de barras e preços

O processo de etiquetagem é necessário para todos os medicamentos de venda livre não comparticipados pelo estado, como alguns dos MNSRM e outros produtos que não são sujeitos a comparticipação pelo Estado. É necessário por isso imprimir uma etiqueta em que consta o seu código de barras e o PVP, sendo este sujeito a um regime de preço livre salvaguardando, no entanto, as regras da concorrência [119,120].

Na FH o processo de etiquetagem é realizado no final da receção das encomendas, uma vez que ao dar-se por terminada a receção, o Sifarma 2000 emite um aviso em como foram rececionados produtos marcados para impressão de etiquetas de códigos de barras, permitindo a impressão imediata de uma etiqueta com a designação do produto, o preço deste e o código de barras específico.

O preço atribuído tem em conta o PVF, a percentagem de IVA (6,...e 23) e a margem de lucro que é definida pelo Diretor Técnico da FH. Depois de impressas as etiquetas estas são colocadas nas embalagens de cada produto. Nos MSRM comparticipados e não comparticipados, mas que já têm o seu preço pré definido, o PVP, impresso na cartonagem é composto pelo preço de venda ao armazenista (PVA), a margem de comercialização do distribuidor grossista, a margem de comercialização do retalhista, a taxa de comercialização de medicamentos e o IVA. As margens máximas de comercialização, que diminuem à medida que o PVA aumenta, são as que constam no artigo 11º do Decreto-Lei nº 112/2011, de 29 de novembro, com a redação que lhe é dada pelo Decreto-Lei nº 19/2014, de 5 de fevereiro.

### 2.13. Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade de todos os produtos é crucial para garantir um serviço de qualidade e a segurança dos utentes.

Na FH faz-se o controlo de prazos de validade aquando do ato de receção da encomenda e, posteriormente, no armazenamento dos produtos. Contudo, para garantir este controlo mensalmente, emite-se uma listagem dos produtos cujos prazos de validade podem expirar nos 3 meses seguintes. Para facilitar o processo deve selecionar-se todos os produtos a expirar com pelo menos uma unidade em *stock*, pois caso contrário iriam aparecer muitos mais produtos que não se encontram em *stock*. A conferência destes produtos requer que nos desloquemos à prateleira correspondente e se retirem para outra especialmente destinada a produtos cujo prazo de validade expira dentro de 3 meses; pode acontecer que os prazos de validade não coincidam com o gerado na listagem e, neste caso, procede-se à sua atualização no Sifarma.

Após este processo inicia-se o processo de devolução dos mesmos, justificando o motivo da devolução. Pedido este que foi sempre aceite, á exceção de uma vez pois os produtos já tinham as etiquetas colocadas, normalmente era fornecido uma nota de crédito que a farmácia acabava por usar para encomendar outros produtos.

### 2.14. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

A farmácia e o farmacêutico vão servir como elo de ligação entre o utente e a terapêutica, tendo a responsabilidade de fomentar um uso racional, eficaz e seguro do medicamento. A consciência social e o código deontológico devem sempre imperar na relação com qualquer utente, devendo sempre sobrepor-se aos interesses pessoais ou comerciais da farmácia.

Deve existir uma responsabilidade do farmacêutico para com saúde do utente e promover o acesso ao medicamento com segurança [121]. É também uma responsabilidade e dever do farmacêutico a formação técnica e científica contínua de modo a ter conhecimentos sempre atualizados. Desta forma, há uma elevada probabilidade de melhorar e aperfeiçoar a atividade profissional porque a sociedade necessita e deve exigir um farmacêutico com conhecimento e ética [116] [121]. O sigilo profissional, que deverá manter-se após o fim da atividade profissional, está previsto pelo código deontológico. Este refere que os farmacêuticos são obrigados ao sigilo relativo a todos os factos que tomem conhecimento aquando do exercício da sua profissão, excetuando as situações previstas por lei. A aproximação ao cliente e a clareza e adaptação do discurso são fatores determinantes no desempenho da profissão, facto bastante notório na FH pois esta está localizada numa vila onde com o passar do tempo e como farmácia única no raio de 15 quilómetros se acaba por

conhecer bem todos os utentes assim como o seu estado clínico. O utente precisa do seu farmacêutico para fazer um uso racional dos medicamentos [116].

Devo ressaltar uma situação ocorrida durante o estágio: fui alertado pela diretora técnica, para o facto de que, apesar do medicamento Valdispert 450 ser um MNSRM, eu ter de passar a pedir a receita médica do mesmo a um utente que o mesmo, durante várias semanas seguidas, comprava o referido medicamento, pois o utente em caus tinha problemas relacionados com o álcool e drogas.

Aquando dos atendimentos, procurei perceber se o utente já conhecia a posologia e o modo de administração do medicamento e, em caso de resposta negativa, facultei-lhe essas informações, as quais por vezes eu próprio tive de pesquisar para fornecer uma informação técnico-científica válida e quando me era solicitado escrevia essa informação nas caixas dos medicamentos. No atendimento ao público tentei sempre adaptar-me ao nível sociocultural do utente, procurando sempre certificar se o mesmo percebia a posologia dos mesmos e, caso contrário tentava esclarecer todas as dúvidas. Procurei também garantir que o utente conservasse corretamente os medicamentos, alertando sempre que um medicamento necessitava de refrigeração, como por exemplo as insulinas.

A Farmacovigilância, tal como é definida pela Organização Mundial de Saúde é a ciência e as atividades relacionadas com a identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos e outros problemas relacionados com medicamentos [122].

O Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado no ano de 1992, sendo atualmente constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P., responsável pela sua coordenação e por quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância: Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Sul.

Este sistema é responsável pela monitorização da segurança de qualquer medicamento com autorização de introdução no mercado (AIM) português, avaliando possíveis problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança para cada caso específico [123]. Uma reação adversa é qualquer reação nociva e não intencional a um medicamento [124]. Os objetivos deste sistema são: a recolha permanente de

informações sobre os riscos dos medicamentos para os doentes ou para a saúde pública; a avaliação científica dessa informação; a ponderação de medidas de segurança adequadas à prevenção ou minimização dos riscos; a adoção de medidas regulamentares necessárias respeitantes à AIM; a comunicação a outros estados membros e à Agência Europeia do Medicamento (EMA) das informações recolhidas; comunicação de informação pertinente aos profissionais de saúde, aos doentes e ao público em geral [125]. Posto isto e como o farmacêutico comunitário tem uma grande proximidade com o utente, este deve notificar

qualquer reação adversa, grave ou inesperada, a um medicamento e na dúvida qualquer caso de suspeita de reação adversa que preocupe o farmacêutico deve ser notificado. Importa realçar também que o novo portal de reações adversas a medicamentos do INFARMED, criado em 2012 em cumprimento da legislação europeia permite também aos utentes notificar suspeitas de reação adversa diretamente ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, existindo dois formulários distintos, um para profissionais de saúde e outro para utentes. A suspeita de reação adversa deverá ser notificada o mais rapidamente possível e para além da utilização do portal do INFARMED, a notificação também poderá ser feita imprimindo e preenchendo os formulários de notificação e remetê-los por fax ou por correio para a Direção de Gestão de Risco do Medicamento do INFARMED ou para uma das Unidades Regionais de Farmacovigilância [123].

Devo realçar que durante o meu período de estágio não notifiquei nem soube que alguém da FH e os seus utentes tenha feito qualquer notificação de uma reação adversa à Direção de Gestão do Risco de Medicamentos.

Uma tarefa que também realizei, principalmente aquando das entregas de medicamentos às várias IPSS, foi alertar o utente para o correto encaminhamento dos medicamentos que este já não utiliza, porque já ultrapassaram o prazo de validade ou porque o tratamento já terminou, e que os mesmos podem ser entregues na farmácia pois a indústria farmacêutica em colaboração com os distribuidores e as farmácias criaram a Valormed, uma vez que este tipo de resíduo especial deve ser recolhido seletivamente e sob controlo farmacêutico para depois ser processado em estações de tratamento adequadas [126].

Na FH está disponível um contentor onde são colocados as embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Quando os contentores ficam cheios, estes são selados.

A maioria das vezes os contentores eram trocados de 3 em 3 dias, contudo a FH recebia por vezes vários contentores das várias IPSS com a qual a farmácia trabalhava o que fazia com que a farmácia gerasse uma elevada quantidade de contentores Valormed.

## 2.15. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

De acordo com a legislação portuguesa, estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham 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, sem vigilância médica;

- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde quando sejam utilizados frequentemente em quantidades consideráveis para fins diferentes daqueles a que se destinam;
- Conttenham substâncias ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Medicamentos que se destinem a ser administrados por via parentérica (injetável) [125].

## 2.16. Receituário

As receitas médicas caracterizam-se por serem um documento através do qual são prescritos um ou mais medicamentos, por um médico [125]. Atualmente encontram-se em vigor três modelos disponíveis no que concerne ao receituário. Assim, tem-se:

- **Receitas sem papel/Desmaterializadas (Anexo 1)** - São cada vez mais usadas hoje em dia e na FH também são as mais comumente usadas. Estas consistem num conjunto de dados numéricos (numero da receita, código e código de opção), que podem ser remetidos via *e-mail*, pelo telemóvel ou constantes num Guia de Tratamento, da qual os utentes se fazem acompanhar.
- **Receitas em papel manuais (Anexo 2 e 3)** - com uma utilização cada vez menor, devido aos claros avanços da tecnologia, como tal deve indicar-se na mesma o porquê da sua utilização. Deve ter-se também especial atenção á sua validade.
- **Receitas em papel eletrónicas (Anexo 4 e 5)** - Apresentam a vantagem de, geralmente, exibirem o plano de comparticipação associado, bem como toda a medicação prescrita inserida informaticamente, levando a uma redução significativa de eventuais erros.

Como referido anteriormente, é necessário ter algumas precauções antes de aviar as receitas acima descritas. As receitas em papel manuais possuem uma validade de 30 dias. Estas são prescritas no caso de falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou se o médico prescrever apenas até um máximo de 40 receitas/mês.

Necessitam da vinheta respetiva à identificação do prescriptor e, no caso de a prescrição ser realizada em instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS) ou instituições com acordos com as administrações regionais, é necessária a presença de uma vinheta identificativa do local ou, caso contrário, deverá conter um carimbo de consultório particular [127,128].

Como referido anteriormente e apos a análise cuidada da receita, esta é enviada para o Centro de Conferências de Faturação (CCF) onde o farmacêutico deve verificar a quem se

destina, confirmar sintomatologia, verificar a existência de contraindicações, efeitos adversos, interações com outros medicamentos e preocupações especiais na toma da medicação.

Paralelamente importa também perceber se o utente vai iniciar a terapêutica pela primeira vez ou se está a dar continuidade a um tratamento [128].

Por último e como referido anteriormente estão as receitas em papel eletrónicas. Estas podem possuir um prazo de validade de 30 dias ou, no caso de se destinarem a tratamentos de longa duração, podem ser renováveis através de três vias, com uma validade de seis meses desde a data da sua emissão.

Estas receitas apresentam a grande vantagem de ser tudo efetuado informaticamente, sem ser necessário colocar planos de comparticipação, vinhetas, assinatura do médico prescriptor, entre outras. Na minha opinião, mesmo na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica é importante o farmacêutico perguntar ao comprador a quem se destinam os medicamentos e qual o motivo da compra, pois durante o meu estágio ocorreu uma situação que poderia ter originado um caso grave que passo a expor: uma senhora dirigiu-se á farmácia para comprar o medicamento EDARCLOR (Azilsartan medoxomilo + Clorotalidona) explicando que o mesmo tinha sido prescrito pelo médico para uma criança de 7 anos que estava constipada. Após eu lhe ter explicado que o mesmo é usado para tratamentos de hipertensão decidiu não levar o medicamento aconselhando o utente a desfazer o equívoco com o médico.

## 2.17. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

Na farmácia existem fármacos sujeitos a legislação especial e, conseqüentemente, a sua dispensa rege-se por regras específicas.

Segundo o Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto, caracterizam-se por medicamentos que contenham em dose não dispensada de receita uma substância classificada como estupefaciente e que possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou serem utilizados para fins ilegais; ou que contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, incluída nas situações previstas na alínea anterior. [125]

## 2.18. Estupefacientes e psicotrópicos

Este grupo de medicamentos, pela sua natureza psicotrópica, tem algumas particularidades legais, as quais devem requerer a nossa atenção.

No que se refere ao ato da dispensa destes medicamentos, a primeira etapa passa pela introdução do plano de participação associado, no caso de não ser assumido automaticamente. Posteriormente, será necessário preencher uma série de informações que surgem no ambiente de trabalho, uma vez que o sistema obriga ao registo dos dados do médico prescritor, do utente e do adquirente, sendo solicitado sempre o documento de identificação do adquirente.

Após esta etapa, é emitido um documento correspondente ao psicotrópico dispensado, que deverá ser anexado à cópia do receituário de origem depois de devidamente rubricada pelo adquirente. Esta documentação deve ser conferida, sendo posteriormente arquivada. Por fim, arquivam-se cronologicamente, os quais têm de ser guardados durante um prazo de 5 anos.

O grupo das benzodiazepinas é também sujeito a controlo e é, por isso, necessário o envio ao INFARMED do balanço anual das entradas e saídas na farmácia.

## 2.19. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e Automedicação

Uma parte bastante importante da farmácia comunitária são os MNSRM. É nestes onde na minha opinião o farmacêutico pode demonstrar o que de realmente sabe pois parte dele o aconselhamento de entre uma panóplia de produtos que tem ao seu dispor na farmácia, tal como alertar para o uso responsável do medicamento e prevenir a automedicação.

Contudo, esta prática tem vindo a aumentar nos últimos anos, já que os utentes têm cada vez maior acesso à informação sobre medicamentos. No entanto, a prática da automedicação pode causar alguns problemas aos utentes devido a alguma dessa informação ser inadequada e insuficiente. Desta forma, a responsabilidade pela utilização de MNSRM deve ser partilhada pelas autoridades, utentes, profissionais de saúde e indústria farmacêutica [129]. Em primeiro lugar e antes de aconselhar um MNSRM, o farmacêutico deve reunir informação suficiente sobre o problema de saúde do utente, quais os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados medicamentos. Caso entenda que os respetivos sintomas podem estar associados a uma patologia grave ou em idades de maior risco devem ser tomadas as devidas precauções. Aquando do meu estágio pediram-me um antipirético para uma criança de 7 semanas e eu achei por bem aconselhar uma ida as urgências pois é uma idade ainda precoce.

Posto isto, a automedicação está limitada a situações clínicas bem definidas, como sintomatologia associada a gripes e constipações, diarreia, dores musculares ligeiras a moderadas, entre outras, devendo efetuar-se sempre de acordo com as especificações

estabelecidas para o medicamento, para que não ocorra uma utilização indiscriminada de medicamentos com consequentes riscos para a saúde de cada utente.

As principais situações de aconselhamento farmacêutico ocorridas durante o meu estágio tiveram a ver, sobretudo, com gripes e constipações, como é natural da época durante a qual decorreu o meu estágio. Aconselhei desde os mais variados xaropes (perguntando, sobretudo, se as pessoas tinham diabetes pois alguns têm açúcar) e umas pastilhas sempre para a dor de garganta. Uma situação que me suscitou alguma intriga é o facto de o medicamento paracetamol com a dosagem de 0,5 g ser um MNSRM e o mesmo medicamento com a dosagem de 1 g já não o ser, visto que, caso o utente assim o deseje, pode tomar exatamente a mesma dosagem necessitando apenas de tomar 2 unidades em vez de uma.

## 2.20. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Com a crescente preocupação da imagem e do bem-estar, bem como o aumento de informação sobre a pele e os cuidados a ter com a mesma, os cosméticos deixaram de ser considerados supérfluos e passaram a ser produtos imprescindíveis na sociedade atual. Os produtos dermofarmacêuticos, apesar de não serem considerados MSRM, contêm substâncias ativas na sua composição e podem ser prescritos para a reparação de problemas cutâneos e tratamento de várias dermatoses que cada vez mais são prescritas pelos mais variados dermatologistas.

Por outro lado, os cosméticos definem-se como “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, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. É por isso cada vez mais importante que nós, enquanto farmacêuticos, estarmos familiarizados com os mais diversos produtos, para que possamos aconselhar e informar acerca dos mesmos, algo que, na minha opinião, devia ser melhorado no nosso plano curricular de modo a evitar o possível surgimento de alergias ou interações com outros medicamentos. Deve ser também capaz de identificar o tipo de pele do utente, por forma a saber qual o tipo de produto a aplicar. A cedência de vastos conteúdos à cerca, não só desta área como dos produtos por parte dos próprios fornecedores, possibilita um aconselhamento mais completo e eficaz. Por exemplo, perante uma pele seca, deve ser aconselhado um produto emoliente, devido ao seu carácter gorduroso capaz de hidratar e reter a água. Contrariamente, perante uma pele oleosa, deve ser recomendado um produto capaz de remover o excesso de sebo, como é o caso das loções. Contudo na FH a venda destes produtos não representava um grande volume apesar de ter vários produtos disponíveis tais como: ADN,



MUSTELA, La Roche-Posay, Uriage; Vichy; sendo os mais frequentemente vendidos os pertencentes aos grupos Vichy e os da La Roche-Posay, a maioria dos quais para a pele seca que caracteriza a altura do ano em que eu estagiei.

## 2.21. Produtos para alimentação especial e dietética

A venda de produtos para alimentação especial eram comum na FH pois, como já referi, esta trabalha com várias IPSS onde a maioria dos seus utentes são idosos. Segundo o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho, considera que os géneros alimentícios destinados a alimentação especial são “géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”. O produto dietético é definido no Decreto-Lei nº315/70 de 8 de Julho como um “produto de natureza alimentar que, possuindo valor nutritivo exclusivo ou predominante, se distingue dos géneros alimentícios correntes pela sua composição particular e para as modificações de ordem física, química ou biológica ou de outras resultantes do seu processo de fabrico e se destina a completar ou substituir parcialmente os alimentos habituais ou a satisfazer as necessidades nutritivas das pessoas, em que o processo normal de assimilação ou o metabolismo estejam perturbados” [130,131]. Como tal e visto que muitos dos nossos clientes tinham grandes dificuldades de deglutição e nutritivas, os produtos da gama RESOURCE da marca NESTLÉ eram bastante vendidos, tendo eu tido a oportunidade de conhecer os mais diversos produtos assim como os da gama para bebés que também tinham alguma procura.

## 2.22. Produtos dietéticos infantis

Esta é uma secção fundamental na farmácia, pois, apesar de estes produtos não terem um fim terapêutico, são essenciais em diversos casos. Apesar de a Organização Mundial de Saúde alertar para o facto de o leite materno ser o alimento ideal para os recém-nascidos, proporcionando-lhes os nutrientes que estes necessitam para um desenvolvimento e crescimento saudável, existem, no entanto, casos em que em alguns recém-nascidos não é possível fazer-se a alimentação com leite materno, quer por opção materna, quer por patologias que impeçam a amamentação. Neste sentido na FH estão disponíveis produtos dietéticos infantis, como leites em pó, que por indicação médica permitem satisfazer as necessidades nutricionais do recém-nascido.

Estes produtos são direccionados para latentes (crianças com idade inferior a 12 meses) e crianças de pouca idade [132]. Estão incluídos neste leque de produtos: os leites para

latentes, as fórmulas de transição, as farinhas e os chás. Os leites para lactentes são direcionados para os primeiros meses de vida, quando a mãe não consegue amamentar. Sabe-se que a decisão de amamentar não é sempre voluntária, pois o leite da mãe, por vezes, pode não ser suficiente para suprir as necessidades do lactente e aí é crucial a introdução de um leite. É claro que a amamentação traz vantagens tanto para o lactente como a mãe. Os produtos deste sector com a qual a FH trabalha são produtos da Nestlé® e Nutribén®.

### 2.23. Fitoterapia e suplementos nutricionais

A palavra fitoterapia é originária do grego (*therapeia* = tratamento e *phyton* = vegetal) é o estudo das plantas medicinais e suas aplicações na cura das doenças. Recorre a plantas ou a partes de plantas com princípios ativos para fins terapêuticos específicos, sendo uma prática cada vez mais procurada pelos utentes.

Habitualmente estes produtos são empregues no alívio de problemas gastrointestinais e circulatórios, para emagrecimento ou para estados de fadiga ou ansiedade. Esta modalidade terapêutica encontra-se legislada pela Lei n.º 45/2003, de 22 de agosto, promovendo o correto e seguro uso destes produtos [133,134].

Os nutracêuticos (ou suplementos nutricionais) são produtos alimentares, ou parte destes, que proporcionam benefícios de saúde. Dentro desta categoria podemos encontrar as vitaminas, os minerais, os antioxidantes, os estimulantes e os ácidos gordos [135].

Na FH estão disponíveis para venda diversos produtos fitoterápicos, das marcas Arkocápsulas®, Bioactivo®, Bioarga®, Moreno Tisana Natural®, entre outros. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de dispensar alguns destes produtos, nomeadamente o chá Midro®, para utentes das diversas IPSS que tinham algumas dificuldades em regularizar o transito intestinal.

### 2.24. Medicamentos de uso veterinário

Numa zona rural como a vila do Soito onde um dos principais meios de subsistência é a agricultura, os medicamentos de uso veterinário assumem um papel importante e são bastante procurados. Um medicamento veterinário 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, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [136].

Quanto à dispensa, estes medicamentos são classificados em medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, medicamentos sujeitos a receita médico veterinária e medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários [136]. Posto isto e com a crescente informação e preocupação com o estado dos animais de campo e de companhia pude na FH dispensar os mais variados medicamentos. Na FH estão disponíveis vários medicamentos, nomeadamente, desparasitantes de uso externo, como o Advantix® e Frontline®, desparasitantes intestinais como o Drontal® e Strongid®, medicamentos para tratar algumas patologias como, por exemplo, penicilina mista para usar no tratamento de mamites em ovinos e caprinos; e também a Terramicina® e a Tenaline, para o tratamento de infeções em animais. Devo ainda ressaltar o facto de ser importante questionar o utente acerca do peso do animal, uma vez que a dose depende sempre do peso. Para além disso, aquando da cedência destes produtos, torna-se importante alertar para que não se administrem em animais medicamentos de uso humano sem acompanhamento clínico, lembrando ainda para a necessidade de visitas periódicas ao veterinário. Durante o estágio, sempre que a situação exigia, nomeadamente em algumas situações de envenenamento, eu aconselhava uma ida ao médico veterinário.

Uma situação que devo ressaltar é que, mesmo que o dono tenha receita para o medicamento, o mesmo em caso algum é participado, algo que, a meu ver deveria ser alterado para preservar o bem-estar dos animais, que, também na minha opinião, podem ser um problema de saúde pública.

## 2.25. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos são caracterizados por serem um, “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico” distinguindo-se um dispositivo médico de um medicamento, devido ao facto de que o efeito que estes alcançam no corpo humano não ser obtido por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora possa ser apoiado por esses meios. Ou seja, tal como os medicamentos, têm como finalidade prevenir, diagnosticar e tratar uma determinada doença, porém, a sua principal diferença prende-se com o facto dos seus resultados não se traduzirem em mecanismos de ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas. Estes produtos classificam-se em função do seu grupo de risco, podendo os mesmos ser classificados em várias classes nomeadamente as classes I, IIa, IIb e III. Os da classe I são classificados como os

de baixo risco onde podemos encontrar os sacos coletores de urina, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticas, fraldas, termómetros, medidores de tensão arterial. Os de classe IIa, classificam-se como os de médio/baixo risco, e englobam compressas de gaze, adesivos, lancetas e luvas cirúrgicas. Os de médio/alto risco, pertencem à classe IIb, como por exemplo as canetas de insulinas que são comumente usadas. Por sua vez, os de classe III são classificados como os de alto risco como, por exemplo os pensos com medicamentos impregnados e dispositivos intra-uterinos que não libertem progestagénios. Neste contexto tive ao longo do meu estágio, oportunidade de contactar com alguns dos dispositivos mencionados. Como já referi anteriormente na FH trabalha-se na maioria com a população idosa, quer a nível de balcão quer a nível de entregas para as mais variadas IPSS, o que faz com que se venda uma elevada quantidade destes produtos, sendo que, no meu caso, uma das principais dificuldades de aconselhamento eram as meias de compressão pois é um produto bastante específico para cada pessoa e somente a mesma sabe qual lhe fica melhor. De entre os dispositivos médicos, as canetas de insulina eram também alvo de uma atenção especial da minha parte. Durante a venda perguntava se era a primeira vez que iriam iniciar a toma da mesma e, em caso afirmativo, explicava como o fazer e quais as partes do corpo onde a poderiam injetar, o que apenas aconteceu em poucos casos pois a maioria dos utentes já conhecia os diferentes locais.

## 2.26. Cuidados de Saúde Prestados

Cada vez mais as farmácias são um ponto de referência para quem necessita de cuidados de saúde primários, ainda mais numa zona rural como a vila do soito onde a grande maioria dos idosos não tem como se deslocar posto isto a FH coloca à disposição dos seus utentes um vasto conjunto de testes de natureza bioquímica, bem como a medição de certos parâmetros físicos, os quais tive oportunidade de realizar sempre que era necessário.

De entre os cuidados prestado na FH, os mais usuais eram os testes de: Colesterol; Glicémia e Pressão arterial.

Nas primeiras vezes que observei os mesmos tive necessidade de voltar a relembrar todos os fundamentos teóricos, bem como os valores de referência correspondentes a cada medição disponibilizada para poder depois explicar posteriormente os resultados aos utentes, quer em caso de valores considerados normais, quer em situações de medições com resultados desviantes. Considero estes cuidados primários de saúde vitais, pois com estes podemos controlar o estado de saúde dos utentes e como tal prevenir as mais variadas patologias, pois o farmacêutico atualmente deve ter um papel cada vez mais alargado na sociedade, onde a promoção da saúde deve ser um imperativo.

O Farmacêutico deve assumir um papel essencial na promoção da saúde. Com este objetivo, a FH oferece aos seus utentes um vasto conjunto de serviços integrados na fomentação da saúde, entre os quais se destaca: Audiologia; Nutrição e Cessação tabágica. Devo salientar que alguns destes serviços necessitam de marcação prévia uma vez que a FH trabalha em regime de prestação de serviços com audiologistas e nutricionistas, não estando, todavia, sempre presentes nas instalações da mesma.

Em casos de necessidade a FH disponibiliza um serviço de entrega de medicação ao domicílio, o que para muitos dos utentes idosos e com problemas de mobilidade é um serviço bastante requisitado. Note-se que a FH não cobra nenhuma taxa acrescida pela entrega dos mesmos.

## 2.27. Preparação de medicamentos

Apesar da decrescente preparação de manipulados que caracterizava a farmácia aquando da sua abertura há quase 50 anos atrás, hoje em dia são raras as vezes que se efetuam, sendo mesmo destinadas a casos especiais, como não existir a fórmula ou dosagem pretendida no mercado.

De acordo com o anexo da portaria nº 594/2004, de 2 de junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” . Segundo o mesmo uma fórmula magistral corresponde a um medicamento preparado na farmácia comunitária ou hospitalar segundo receita específica para o doente a quem o medicamento se destina, enquanto um preparado oficial corresponde a um medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, na farmácia comunitária ou hospitalar, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia [137,138].

Segundo estas, o farmacêutico que assume o cargo de diretor técnico é o responsável pela preparação de manipulados, ou seja, por todas operações de caráter técnico que englobam a elaboração dos mesmos e o seu correto aprovisionamento [138].

No processo de preparação de manipulados exclusivamente se podem utilizar matérias primas inscritas na FP, nas farmacopeias de outros Estados que fazem parte da Convenção Relativa à Elaboração de uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial e desde que nenhum medicamento que as contenha haja sido objeto de suspensão ou revogação da respetiva AIM [137]. Quando se adquire matérias-primas estas vêm acompanhadas de um boletim de análise que comprova que estas estão de acordo com a monografia da Farmacopeia em que estão inseridas.

Durante o meu estágio realizei apenas a preparação de um manipulado apesar de a ter efetuado várias vezes medicamentos manipulados por duas vezes a fórmula magistral: 5 g de ácido salicílico + vaselina pomada para perfazer 100 g.

O acondicionamento da solução foi feito num boião, constando no rótulo a identificação da farmácia e do seu Diretor Técnico, a morada e o contacto; a identificação do médico prescriptor e do doente; a denominação do medicamento, o seu teor em substância ativa e a quantidade dispensada; o número do lote, a data de preparação e o prazo de validade e o aviso a vermelho alertando que a mesma é para uso externo tal como aprendemos nas aulas de farmácia galénica e tecnologia farmacêutica apesar de também estar no rótulo adverti também para as condições de conservação, a via de administração e algumas advertências.

Efetuei o cálculo do PVP seguindo as normas dos mesmos, os quais constam da portaria nº 769/2004, de 1 de julho, que estabelece o cálculo do PVP de medicamentos manipulados, ou seja, o cálculo do PVP do foi baseado na seguinte fórmula:  $1,3 \times (\text{valor dos honorários} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor dos materiais de embalagem}) + \text{valor do IVA à taxa em vigor}$  [138;139].

A ficha de preparação efetuada ao longo do processo de preparação é guardada nas instalações da FH durante um período mínimo de três anos.

Apesar de não serem medicamentos manipulados, mas devido ao facto de necessitarem uma preparação prévia à toma tive por vezes de reconstituir ou ajudar a reconstituir a preparação de uma suspensão de amoxicilina + ácido clavulânico, prescrita para uma criança. Como tal, inicialmente verificava o do selo da tampa, se este estava intacto antes de abrir o frasco, em seguida agitava fortemente o frasco para soltar o pó e adicionava água destilada até um pouco abaixo da marcação no rótulo do frasco, invertia e agitava o frasco. Por fim, perfazia com água até à marcação e voltava a inverter e agitar o frasco, frisando junto do utente que, antes de cada administração, era necessário agitar a suspensão pois a mesma é floclulada e, tal como aprendemos nas aulas práticas de FG, a mesma sedimenta rapidamente o que pode originar uma toma em subdosagem para o utente.

## 2.28. Contabilidade e Gestão

Apesar de a gestão não estar diretamente ligada à essência da saúde, a farmácia é também um negócio e, como tal, gera dinheiro que deve ser bem gerido para que no final se torne um negócio viável. Como tal, para que seja possível a faturação às entidades participadoras dos medicamentos, durante cada atendimento de um MSRM participado e aquando de uma receita manual, é impressa no verso de cada receita a seguinte informação, pela ordem

apresentada, gerada pelo Sifarma 2000: A identificação da FH; data da dispensa; impressão do nome do medicamento em caracteres e código de barras que tem de estar pela mesma ordem apresentada pelo prescriptor; PVP de cada medicamento; montante participado pela entidade responsável, em cada medicamento; montante pago pelo utente, em cada medicamento; montante total da receita; valor total da participação, pela entidade responsável; valor total pago pelo utente; informação do exercício ao direito de opção para cada medicamento.

No final de cada mês realiza-se a faturação às entidades responsáveis; consoante o plano de participação, o programa informático Sifarma 2000 atribui um número de série em cada mês e dentro de cada série vão-se formando lotes. Cada lote é constituído por 30 receitas médicas e a cada receita médica é então atribuído um número de um a trinta, em cada lote; no final do mês tem-se de conferir e organizar as receitas por lotes, verificar se o medicamento prescrito correspondia ao dispensado e também a validade da receita, a assinatura pelo médico prescriptor, a aplicação do plano de participação correto e todas as restantes informações para que a receita fosse aceite por parte do CCF. Devo dizer que num dos primeiros atendimentos, por engano, disse ao utente que podia ficar com a receita o que fez com que no final do mês o lote não estivesse completo. Felizmente consegui contactar o utente e recuperar a mesma.

Aquando da verificação feita por um funcionário e posteriormente confirmada pela DT, se alguém denotar algum erro, tal como aconteceu na situação acima mencionada, deve contactar telefonicamente o utente solicitando-lhe uma nova receita, para que a FH seja ressarcida do valor da participação do medicamento dispensado ao utente, anulando-se a receita inválida na faturação.

No caso das receitas eletrónicas estes problemas não se colocam pois o sifarma 2000 faz a validação da receita, alertando para o caso de receitas fora de validade e a opção de verificação permitia, ao ler o código CNPEM impresso na cartonagem, constatar que o medicamento dispensado correspondia ao prescrito; sendo que nestas apenas verificava se estavam assinadas pelo utente e pelo médico prescriptor e de seguida, assinava, datava e carimbava cada receita com o carimbo da FH.

No dia 5 de cada mês a Administração Central do Sistema de Saúde recolhe as receitas da FH cuja entidade responsável pelo valor da participação dos medicamentos seja o SNS, para que estas sejam conferidas no CCF e a FH seja ressarcida do valor dos medicamentos pago pelo SNS, junto com as receitas e o respetivo verbete de identificação de lote, envia-se também o original e o duplicado da relação resumo de lotes de cada plano de participação, o original, o duplicado e um triplicado da fatura, e o original e o duplicado da nota de crédito, quando no mês anterior vierem receitas devolvidas pelo CCF.

As receitas que vêm devolvidas pelo CCF e nas quais existe possibilidade de correção são enviadas no mês seguinte. Uma cópia da fatura e outra da nota de crédito, quando aplicável, são também enviadas, através de envelope registado, para a Associação Nacional de Farmácia (ANF) para que o reembolso à FH do valor da comparticipação dos medicamentos se efetue de forma célere, reembolsado depois o SNS a ANF.

Para as restantes entidades responsáveis pelo valor da comparticipação dos medicamentos, que não o SNS, as receitas médicas, os verbetes de lote, o original e o duplicado da relação resumo de lotes, o original, duplicado e triplicado da fatura e o original e duplicado da nota de crédito, quando aplicável, são enviadas apenas para a ANF por correio registado, a qual faz o reembolso à FH e reenvia estes documentos para a entidade responsável que depois faz o pagamento à ANF.



### 3. Conclusão

Aquando na minha escolha pelo curso de ciências farmacêuticas, apenas sabia que queria, de certa forma, poder ajudar os outros na área da saúde, área esta que, a meu ver, deveria ser motivo de um especial enfoque, quer por nós enquanto cidadãos, quer por quem nos governa pois é essencial para a melhoria da nossa condição enquanto seres humanos.

Ao longo do curso tive oportunidade de adquirir conhecimentos e desenvolver as minhas capacidades nas mais variadas áreas ligadas a saúde e ao medicamento. Consequentemente, ao chegar a fase final, pude neste estágio na farmácia comunitária da vila do soito aplicar alguns dos fundamentos teóricos que aprendi, e, cumulativamente, aprender a aplica-los no dia-a-dia de uma farmácia.

Ao iniciar o estágio foi um pouco difícil saber o que fazer e como o fazer pois, na minha opinião, um dos grandes handicaps do nosso curso é não haver mais períodos de estágio ao longo do mesmo, o que fez com que nos primeiros dias estivesse algo nervoso e inseguro pois não me sentia preparado. Contudo, com o passar dos dias e com um grupo de trabalho que em tudo me ajudou, consegui integrar-me bem e sentir-me uma mais-valia da FH.

Com o finalizar deste estágio e ao sentir-me capaz de enfrentar o dia-a-dia de uma farmácia comunitária e ser capaz de dar uma resposta aos utentes, sinto-me profundamente realizado e agradecido, por isso a todos os professores e profissionais da FH deixo os meus sinceros agradecimentos.

# Bibliografia

- 1- Escohotado, A. (1989). Historia elemental de las drogas. Barcelona: Anagrama.
- 2- Lenardt, Ma Maftum - escola Anna Nery, 2008 - vol. 12, núm. 2, junio, 2008, pp. 353-357
- 3- Poiares, C (1995) A legislação penal da droga -Contribuição parauma análise do discurso do legislador . Toxicodependência 3 Lisboa , Ministerio da saúde ,17-29
- 4- Chiarlone, Quintin; Mallaina, Carlos - Ensayo sobre la historia de la farmacia. Madrid, Saunaque, 1847.
- 5- Dennehy CE, Tsourounis C, Horn AJ. Dietary supplement-related adverse events reported to the California Poison Control System. Am J Health Syst Pharm 2014;62:1476-1482
- 6- Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril. Diário da República. Série I, n.º 75; 2013
- 7- Sicad-(<http://www.sicad.pt/pt/Paginas/default.aspx> (Consultado 21/03/2018))
- 8- EMCDDA-<http://www.emcdda.europa.eu/>(Consultado dia 5/03/2018)
- 9- Lisa N. Sacco and Kristin M. Finklea, “Synthetic Drugs: Overview and Issues for Congress,” Congressional Research Service, última modificação 28 de outubro, 2011.
- 10- Joseph F. Spillane, 2004- Department of History and Center for Studies in Criminology and Law, University of Florida, P.O. Box 115950, Gainesville, FL 32611-5950, USA
- 11- Berendes, J. Die Pharmacie bei den alten Culturvolkern; historisch-kritische Studien. Halle a. S.: Tausch & Grosse, 1891.
- 12- Brands, B., Sproule, B., and Marshman, J. (Eds.). (1998). Drugs & Drug Abuse (3rd ed.). Addiction Research Foundation.
- 13- Castaneto, M.; Wohlfarth, A.; Desrosiers, A.; Hartman, R.; Gorelick, D. & Huestis, M. (2015). Synthetic cannabinoidspharmacokinetics and detection methods in biological matrices. Drug Metab Rev, Early Online: 1-51.
- 14- UNDOC-<http://www.unodc.org/>(Consultado dia 17/ 3 /2018)
- 15- WHO. World Health Organization Expert Committee on Drug Dependence, 2006, 34th report, p. 2. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_942\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_942_eng.pdf). Consultado 2017-10-28.
- 16- J Kehr F Ichinose S Yoshitake M Goiny T Sievertsson F Nyberg T Yoshitake (2011) Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT
- 17- HORNYKIEWICZ Pharmacological Reviews June 1966, 18 (2) 925-964;
- 18- Sora, George H. Uhl, Emmanuel Mignot and Dale M. EdgarJournal of Neuroscience 1 March 2001, 21 (5) 1787-1794; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-05-01787.2001> (Consultado dia 13/03/2018)
- 19- (Fonte: <http://www.palavrademedico.com.br/tema12.htm> -consultado dia 10/04/2018)

- 20- Schacht JP, Hutchison KE, Filbey FM (2012) Associations between cannabinoid receptor-1 (CNR1) variation and hippocampus and amygdala volumes in heavy cannabis users. *Neuropsychopharmacology* 37(11):2368-2376.
- 21- S.M.R. Gurney, K.S. Scott, S.L. Kacinko, B.C. Presley, B.K. Logan (January 2014) *Pharmacology, toxicology and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs*:55-71.
- 22- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski ME, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995; 50:83-90.
- 23- Law R, Schier J, Martin C, Chang A, Wolkin A; Centers for Disease Control (CDC). Notes from the field: increase in reported adverse health effects related to synthetic cannabinoid use – United States, January–May 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(22): 618-61.
- 24- Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse. *Mol Interv.* 2011;11(1):36-51.
- 25- Joseph F. Spillane, 2004- Department of History and Center for Studies in Criminology and Law, University of Florida, P.O. Box 115950, Gainesville, FL 32611-5950, USA
- 26- Bisogno, Tiziana; Di Marzo, Vincenzo *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets - CNS & Neurological* 2010, Volume 9, Number 5, November 2010, pp. 564-573(10)
- 27- DEA Diversion Control Program. (2001, June). Stimulant Abuse By School Age Children: A Guide for School Officials Retrieved October 13, 2006.
- 28- Pertwee RG. The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *AAPS J.* 2005;7(3):625-54.
- 29- Maurer HH.(2010) Química, farmacología e metabolismo de drogas emergentes de abuso. *Therpt Drug.* 2010; 32: 544-549.
- 30- Wintermeyer;Ines Moller ;Marcus A(2010) In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018, November 2010, Volume 398, Issue 5, pp 2141-2153
- 31- Auwärter, V. et al. (2009). 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs *Journal of Mass Spectrometry*, 44(5), pp. 832-837.
- 32- Beck F., Richard J.-B., Guignard R., Le Nezet O., Spilka S. (2015), Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, *Tendances* 99, pp. 1-8, in press.
- 33- Sherrica, Tai & William E. Fantegrossi. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Curr Addict Rep* (2014) 1:129-136.
- 34- Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse. *Mol Interv.* 2011;11(1):36-51.
- 35- Dowling Regan (2011) synthetic non-traditional cannabinoid in human urine using liquid chromatography , Volume 879, Issues 3-4, 1 February 2011, Pages 253-259
- 36- Ameri (1999) The effects of cannabinoids on the brain, Volume 58, Issue 4, July 1999, Pages 315-348
- 37- Lisi DM. Patients may be using synthetic cannabinoids more than you think. *JEMS.* 2014;39(9):56-59.

- 38- Hájos ; T.F.Freund (2002) Pharmacological separation of cannabinoid sensitive receptors on hippocampal excitatory and inhibitory fibers, Volume 43, Issue 4, September 2002, Pages 503-510
- 39- Lapoint, J. et al. (2011). Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion, Volume 43, Issue 4, September 2002, Pages 503-510
- 40- Pacher; George Kunos (2013) endocannabinoid system in human health, The FEBSjournal 2013.
- 41- Alves, A. Spaniol, B. & Linden, R. (2012). Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. Ver. Psiq Clín, 39 (4): 142-148.
- 42- Lorenzetti V, Lubman DI, Whittle S, Solowij N, Yücel M (2010) Structural MRI findings in long-term cannabis users: What do we know? *Subst Use Misuse* 45(11):1787-1808.
- 43- Gurney SMR, Scott KS, Kacinko SL, Presley BC, Logan BK: Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs; *Forensic Sci Rev* 26:53; 2014.
- 44- Carson R. Harris, Ashley Brown; Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review; *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 44, No. 2, pp. 360-366, 2013.
- 45- Lisi DM. Patients may be using synthetic cannabinoids more than you think. *JEMS*. 2014;39(9):56-59
- 46- Auwärter, V. et al. (2009). 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?. *Journal of Mass Spectrometry*, 44(5), pp. 832-837.
- 47- Castellanos D, Thornton G. Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *J Psychiatr Pract*. 2012;18(2):86-93.
- 48- Krizevski R, Dudai N, Bar E, Dessow I, Ravid U, Lewinsohn E (2008) Quantitative stereoisomeric determination of phenylpropylamino alkaloids in khat (*Catha edulis* Forsk.) using chiral GC-MS. *Isr J Plant Sci* 56:207-213.
- 49- Krikorian (1984) Kat and its use: An historical perspective, Volume 12, Issue 2, November 1984, Pages 115-178
- 50- Al-Hebshi, N. N., & Skaug, N. (2005). Khat (*Catha edulis*)-an updated review. *Addict Biol*, 10(4), 299-307.
- 51- MJ Valente , P. Guedes de Pinho , M. de Lourdes Bastos , F. Carvalho , M. Carvalho 2014, May 2015, Volume 89, Issue 5, pp 757-771.
- 52- Gibbons, S., & Zloh, M. (2010). An analysis of the "legal high" mephedrone. *Bioorg Med Chem Lett*, 20(14), 4135-4139.
- 53- Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM (2012) Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology* 8(1):15-32.
- 54- Carhart-Harris, R.L.; King, L.A.; Nutt, D.J. (2011). A web-based survey on mephedrone. *Drug and Alcohol Dependence*, 118, 19-22.

- 55- Araujo, A.M., et al., Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones. *Arch Toxicol*, 2015. 89(5): p. 757-71.
- 56- Evans WC (2009) Alkaloids. In: Trease and Evans Pharmacognosy, 16th ed. Saunders/ Elsevier, New York, US.
- 57- Cozzi NV, Gopalakrishnan A, Anderson LL, et al. (2009) Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter. *J Neural Transm* 116: 1591-1599.
- 58- Coppola e Mondola, 2012), Volume 211, Issue 2, 1 June 2012, Pages 144-149
- 59- Fleckenstein, A.E.; Volz, T.J.; Riddle, E.L.; Gibb, J.W.; Hanson, G.R. (2004). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 681-98.
- 60- Halberstadt AL and Geyer MA (2011) Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology* 61: 364-381.
- 61- Valente, M.J., et al., Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicol*, 2014. 88(1): p. 15-45.
- 62- Segall JM, et al. (2012) Correspondence between structure and function in the human brain at rest. *Front Neuroinform* 6:10.
- 63- Prosser ;Lewis S. Nelson (2011)The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones , March 2012, Volume 8, Issue 1, pp 33-42
- 64- Jain A, Choubev S, Singour PK, Rajak H, Pawar RS (2011) Sida cordifolia (Linn) - na overview. *J Appl Pharm Sci* 01(02):23-31 Dewick PM (1997) Medicinal natural products. Wiley, West Sussex.
- 65- Boulanger-Gobeil ; Maude St-Ong; Martin Laliberté ; Pierre L. Auger (2012) Seizures and Hyponatremia Related to Ethcathinone and Methydone Poisoning, March 2012, Volume 8, Issue 1, pp 59-6
- 66- LusthofaJ. ; deGierA.C.G.Egberts ;D.R.A.Uges (2004)Quantitative analysis of 33 benzodiazepines, metabolites and benzodiazepine-like substances in whole blood by liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry, Volume 811, Issue 1, 5 November 2004, Volume 49, 2011, Pages 13-20
- 67- Mark L. Ryan,Robert G. Weston &Joanne Jansen (2011) Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States, Pages 499-505
- 68- Paillet-Loilier, M., et al., Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones. *Subst Abuse Rehabil*, 2014. 5: p. 37-52.
- 69- Winstock, Adam R; Marsden, John; Mitcheson, Luke. *BMJ : British Medical Journal (Online)*; London Vol. 340, (Mar 23, 2010). What should be done about mephedrone ,Volume 106 , Novembro 2011 , pages 1991-1996.

- 70- Baumann, M.H., et al., The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology*, 2012. 37(5): p. 1192-203.
- 71- Marusich, J.A.; Grant, K.R.; Blough. B.E.; Wiley, J.L. (2012), Volume 33, Issue 5, October 2012, Pages 1305-1313.
- 72- J (2013) Synthetic cannabis: A comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend* 131: 106-111.
- 73- Donata Favretto, Jennifer P. Pascali, Franco Tagliaro, New challenges and innovation in forensic toxicology: Focus on the "New Psychoactive Substances", *Journal of Chromatography A*, Volume 1287, 26 April 2013, Pages 84-95.
- 74- Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM (2012) Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology* 8(1):15-32.
- 75- McGraw MM (2012) Is your patient high on "bath salts"? *Nursing* 42(1):26-32; quiz 32-3.
- 76- Bohn A, Khodae M, Schwenk T (2003) Ephedrine and Other Stimulants As Ergogenic Aids. *Current Sports Medicine Reports* 2:220-225.
- 77- MEDLINEplus. (2004, November 8). Amphetamines (Systemic). Retrieved October 13, 2006
- 78- Joseph J. Palamar Ph.D. M.P.H. ,Mathew V. Kiang M.P.H. &Perry N. Halkitis Ph.D. M.S(2012) Predictors of Stigmatization Towards Use of Various Illicit Drugs Among Emerging Adults,
- 79- Evans WC (2009) Alkaloids. In: Trease and Evans Pharmacognosy, 16th ed. Saunders/ Elsevier, New York, US., *Journal of Psicoactive Drugs* Volume 44 , Pages 243-251.
- 80- T E Albertson, R W Derlet, and B E Van Hoozen(1999) complications of amphetamines.
- 81- Jain A, Choubev S, Singour PK, Rajak H, Pawar RS (2011) *Sida cordifolia* (Linn) - na overview. *J Appl Pharm Sci* 01(02):23-31 Dewick PM (1997) *Medicinal natural products*. Wiley, West Sussex.
- 82- Limberger Renata Pereira (2012) Designer drugs : aspectos analíticos e biológico
- 83- Sweetman SC. Martindale, The complete Drug Reference; 36th ed.; Pharmaceutical Press, London; 2009.
- 84- Arbo MD, Franco MT, Larentis ER, Garcia SC, Sebben VC, Leal MB, Dallegrave E, Limberger RP (2009) Screening for in vivo (anti)estrogenic activity of ephedrine and p-synephrine and their natural sources *Ephedra sinica* Stapf.(Ephedraceae) and *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) in rats. *Arch Toxicol* 83(1):95-99.
- 85- Drug Enforcement Administration: Methamphetamine. Retrieved October 13, 2006.
- 86- C. Csajka ;C. A. Haller; N. L. Benowitz ;D. Verotta (2005)Mechanistic pharmacokinetic modelling of ephedrine, norephedrine and caffeine in healthy subjects
- 87- Bohn A, Khodae M, Schwenk T (2003) Ephedrine and Other Stimulants As Ergogenic Aids. *Current Sports Medicine Reports* 2:220-225.
- 88- Paul.g shekelle MD, PhD ; Mary L ; Morton (2003)Efficacy and safety of *Ephedra* and Ephedrine.

- 89- Rawson RA., Ph, D., Gonzales, R., H, M. P., Brethen, P., & A, M. (2002). Treatment of methamphetamine use disorders : an update, 23, 145-150.
- 90- Charlier R. Pharmacology of 2-amino-4-methylhexane. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1950;83:573-84.
- 91- Adam Winstock Luke Mitcheson John Ramsey Susannah Davies Malgorzata Puchnarewicz John Marsden (2011) Mephedrone: use, subjective effects and health risks
- 92- González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, et al. (2008) Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. Nature 452: 93-97.
- 93- Cakic V, Potkonyak J and Marshall A (2010) Dimethyltryptamine (DMT): Subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. Drug Alcohol Depend 111: 30-37.
- 94- Villalobos CA, Bull P, Saez P, Cassels BK, Huidobro-Toro JP. A 4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina (2C-B) e feniletilaminas estruturalmente relacionadas são potentes antagonistas dos receptores 5-HT2A em oócitos de *Xenopus laevis* . Br J Pharmacol. 2004; 141 : 1167-1174.
- 95- Maurer HH.(2010) Química, farmacologia e metabolismo de drogas emergentes de abuso. Therpt Drug. 2010; 32: 544-549.
- 96- Fábregas JM, González D, Fondevila S, et al. (2010) Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. Drug Alcohol Depend 111: 257-261.
- 97- Fontanilla Molly Johannessen Abdol R. Hajipour Nicholas V. Cozzi Meyer B. Jackson Arnold E. Ruoho(2009) The Hallucinogen N,N-Dimethyltryptamine (DMT
- 98- Robert S. Gable(2006) Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids
- 99- Winstock AR and Barratt MJ (2013) Synthetic cannabis: A comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. Drug Alcohol Depend 131: 106-111
- 100- Zawilska, J. B. (2011). "Legal Highs" - New Players in the Old Drama. Current Drug Abuse Reviews, 4(2), pp. 122-130
- 101- Prinsizano, T. E., Tidgewell, K., Harding, W. W. (2005). k-Opioids as potential treatments for stimulant dependence. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 7(3), pp. 592-599.
- 102- Wasson, R. G. (1962). A new Mexican psychotropic drug from the mint family. In: Wasson, R. G. (Ed.). Botanical Museum Leaflets. Massachusetts, Harvard University, pp. 77-84.
- 103- Thevis M, Sigmund G, Koch A, Schanzer W. Determination of tuaminoheptane in doping control urine samples. Eur J Mass Spectrom (Chichester, Eng). 2007;13:213-21.
- 104- Zhang Y, Woods RM, Breitbach ZS, Armstrong DW. 1,3-Dimethylamylamine (DMAA) in supplements and geranium products: Natural or synthetic? Drug Testing and Analysis; 2012.

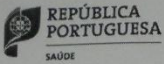
- 105- Perrenoud L, Saugy M, Saudan C. Detection in urine of 4-methyl-2-hexaneamine, a doping agent. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877:3767-70.
- 106- . Day J, Viar WN. A case of heart block treated with 1-cyclohexyl-2-methylaminopropane (benzedrex). *American Heart Journal.*
- 107- Lisi, N. Hasick, R. Kazlauskas, C. Goebel. Studies of methylhexaneamine in supplements and geranium oil. *Drug Test. Anal.* 2011, 3, 873.
- 108- Adelson. Real Heat Wave Risk Posed by Fake “Geranium”. Disponível em: <http://www.thepostgame.com/features/201108/geraniumproductsmight-pose-serious-risk-athletes>. Consultado 2017-11-06.
- 109- Sun, C. Wang, Z.S. Breitbach, Y. Zhang, D.W. Armstrong. Development of new HPLC chiral stationary phases based on native and derivatized cyclofructans. *Anal. Chem.* 2009, 81, 10215.
- 110- *Journal of Chromatographic Science*, Volume 16, Issue 7, 1 July 1978, Pages 20A, <https://doi.org/10.1093/chromsci/16.7.20A-a> (accedido a 19 /04/2018).
- 111- Chiarlone, Quintin; Mallaina, Carlos - Ensayo sobre la historia de la farmacia. Madrid, Saunaque, 1847.
- 112- Phillippe, Adrien P. N., 1801-1858 - Histoire des apothicaires chez les principaux peuples du monde, depuis les temps les plus recules jusqu’a nos jours, suivie du tableau de l’etat actuel de la pharmacie en Europe, en Asie, en Afrique et en Amerique. Paris, Direction de publicite medicale, 1853.
- 113- Berendes, J. Die Pharmacie bei den alten Culturvolkern; historisch-kritische Studien. Halle a. S.: Tausch & Grosse, 1891.
- 114- Peters, H. Der arzt die heilkunst in der deutschen vergangenheit. Mit 153 abbildungen u. beilagen nach den originalen aus dem 15.-18. jahrhundert. Leipzig: E. Diederichs, 1900; Aus pharmazeutischer Vorzeit in Bild und Wort. Berlin: Springer, 1886-89.
- 115- Schelenz, H. Geschichte der pharmazie. Berlin: J. Springer, 1904.
- 116- Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. 3º edição ed2009.
- 117- Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
- 118- INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada, 2014.
- 119- Decreto-Lei n.º112/2011, de 29 de novembro. *Regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados*. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
- 120- Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto. *Estabelece o regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias*. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
- 121- Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro



- 122- *Pharmacovigilance*. World Health Organization. Disponível em [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/).
- 123- *Farmacovigilância*. Infarmed. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA).
- 124- Decreto-Lei n.º128/2013, de 5 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
- 125- Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. *Estatuto do Medicamento*. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- 126- VALORMED, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda. Disponível em <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>.
- 127- INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada, 2015
- 128- INFARMED I.P. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Versão 4, 2015.
- 129- Despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro. *Grupo de consenso sobre automedicação*. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- 130- Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho - Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial. Diário da República, 1.ª série – N.º 118, pp. 2198 - 2201, Ministério da agricultura, desenvolvimento rural e das pescas, 2010.
- 131- Decreto n.º 315/70, de 8 de julho. Diário da República, 1.ª Série nº 157, pp 892-894, Ministério da Economia e da Saúde e da Assistência, 1970.
- 132- Decreto-lei 217/2008, de 11 de Novembro
- 133- Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia. SPFito. Disponível em: [http://www.spfito.com/index.php?option=com\\_frontpage&Itemid=1](http://www.spfito.com/index.php?option=com_frontpage&Itemid=1);
- 134- Lei n.º 45/2003, de 22 de agosto. Diário da República, 1ª série N.º 193 de 22 de agosto de 2013.
- 135- Nutraceutical - O que são Nutracêuticos?. News Medical. Disponível em: <http://www.news-medical.net/health/Nutraceutical-What-are-Nutraceuticals-%28Portuguese%29.aspx>;
- 136- Decreto-lei nº 148/2008 de 29 de julho. Diário da República. I-Série. Nº 145 de 29 de julho de 2008.
- 137- Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril. *Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados*. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- 138- Medicamentos Manipulados. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MEDICAMENTOS\\_MANIPULADOS/manipulados.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/manipulados.pdf).

- 139- Portaria nº 769/2004, de 1 de julho. *Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.* Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.

# Anexos

  Guia de tratamento da prescrição n.º:  \*2011000036749612503\*  
Data: 2017-12-19

**Guia de Tratamento para o Utente**  
Não deixe este documento na farmácia

Utente:

Código de Acesso e Dispensa: \*410611\* Código de Opção: \*1611\* Local de prescrição:   
Prescritor:   
Telefone:



DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1 Oximetazolina, 0.5 mg/ml, Gotas nasais, solução, Nebulizador - 1 unidade(s) - 15 ml	1	2018-01-18	
2 Azilsartan medoxomilo + Clorotalidona, 40 mg + 12.5 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 56 unidade(s)	2	2018-06-19	

Processado por computador - INED, 3.0.0 - ACTM (Cibius Soluções Lda)

\*Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:

- Consulte «Pesquisa Medicamento» em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt) ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel
- 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.

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático

1  2 

Anexo 1- Receita sem papel/desmaterializada.

**Receita Médica N.º**

**GOVERNO DE PORTUGAL**  
Ministério da Saúde

8010000002614417409

Utente: [redacted]  
 N.º de Utente: [redacted]  
 Telefone: [redacted] R. C.: [redacted]  
 Entidade Responsável: **SUS**  
 N.º de Beneficiário: [redacted]

**RECEITA MANUAL**  
 Exceção legal:  
 a) Falência informática  
 b) Inadaptação do prescriptor  
 c) Prescrição no domicílio  
 d) Até 40 receitas/mês

[redacted] Especialidade: [redacted]  
 D0pn00Ykz Telefone: [redacted]  
**Vinheta do Local de Prescrição**  
 Contribuinte N.º 504 389 270  
 tel. 271 752 062 tel. 271 605 667

R.º	DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem	N.º	Extenso
1	<b>Flegy (metronidazol)</b>		<b>1 unid</b>
	Posologia: <b>unid q 8/8h.</b>		
2			
	Posologia		
3			
	Posologia		
4			
	Posologia		

Validade: 30 dias  
 Data: **18/01/02**  
 (aaaa/mm/dd)

[redacted]  
 (assinatura do Médico prescriptor)

Modelo n.º 1806 (Exclusivo da INCM, S. A.)

Anexo 2- Receitas em papel manual (frente).

FARMACIA HIGIENE - SOITO  
Dir. Téc.: Dra Estela Maria Rito Alves  
Reg. C.R.C. 510486819

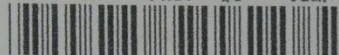


CAPITAL SOCIAL: 1.000,00 Euros  
Nº de Contribuinte: 510486819  
DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO  
01 - R/L/S:2/1/25  
Rec.: 8010000002614417409  
Ben.:



R03C37798gJF - VENDA - 87675 (2) 02/01/18

Prod PVP PRef Qt Comp Utente PV4 Incentivo

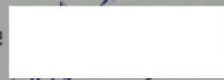


1) \*9037903\* - Flayl, 250 mg x 20 comp revest  
2,96 0,00 1 1,10 1,86 0,00 0,00

T: 2,96 1 1,10 1,86 0,00

Declaro que: Me foi dispensada 1 embalagem  
de medicamentos constantes na receita e  
prestados os conselhos sobre a sua utilização.


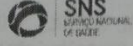
Ass. do Utente

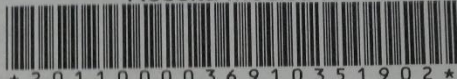


Anexo 3- Receitas em papel manual (verso).

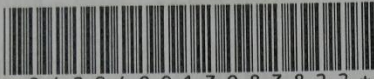
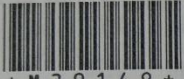

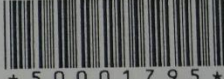
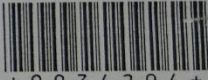
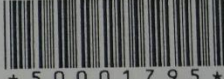
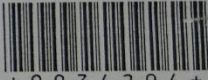
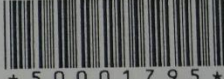
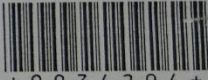


Receita Médica Nº



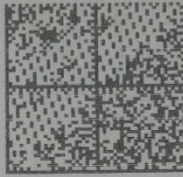
\* 2 0 1 1 0 0 0 0 3 6 9 1 0 3 5 1 9 0 2 \*

Utente: <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> Telefone: <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> R.C.: <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> Entidade Responsável: CPAM DE NICE Nº. de Beneficiário:  * 2 4 2 0 4 9 9 1 3 9 8 3 8 2 2 *	RN   MIGRANTE FR																
 * M 2 0 1 4 9 *	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> Especialidade: MEDICINA GERAL E FAMILIAR Telefone: 271753318	ULS GUARDA SABUGAL-SAP  * U 0 9 1 1 4 0 *															
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%; text-align: left;">R<sub>x</sub> DCI / nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia</th> <th style="width: 15%; text-align: left;">N.º Extenso</th> <th style="width: 25%; text-align: left;">Identificação Ótica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">           1 Amoxicilina, 500 mg, Cápsula, Blister - 16 unidade(s)  <b>Posologia:</b> um de 8 em 8 horas até ao fim da caixa         </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">1 Uma</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">             * 5 0 0 0 1 7 9 5 *         </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">           2 Clorobutanol + Para-diclorobenzeno + Benzocaína, [Otoceril], 50 mg/ml + 20 mg/ml + 20 mg/ml, Gotas auriculares, solução, Frasco - 1 unidade(s) - 10 ml  <b>Posologia:</b> 6 gotas em cada ouvido durante uma semana         </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">1 Uma</td> <td style="padding: 5px; text-align: center;">             * 9 9 7 4 2 0 4 *         </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">4</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			R <sub>x</sub> DCI / nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica	1 Amoxicilina, 500 mg, Cápsula, Blister - 16 unidade(s) <b>Posologia:</b> um de 8 em 8 horas até ao fim da caixa	1 Uma	 * 5 0 0 0 1 7 9 5 *	2 Clorobutanol + Para-diclorobenzeno + Benzocaína, [Otoceril], 50 mg/ml + 20 mg/ml + 20 mg/ml, Gotas auriculares, solução, Frasco - 1 unidade(s) - 10 ml <b>Posologia:</b> 6 gotas em cada ouvido durante uma semana	1 Uma	 * 9 9 7 4 2 0 4 *	3			4		
R <sub>x</sub> DCI / nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica															
1 Amoxicilina, 500 mg, Cápsula, Blister - 16 unidade(s) <b>Posologia:</b> um de 8 em 8 horas até ao fim da caixa	1 Uma	 * 5 0 0 0 1 7 9 5 *															
2 Clorobutanol + Para-diclorobenzeno + Benzocaína, [Otoceril], 50 mg/ml + 20 mg/ml + 20 mg/ml, Gotas auriculares, solução, Frasco - 1 unidade(s) - 10 ml <b>Posologia:</b> 6 gotas em cada ouvido durante uma semana	1 Uma	 * 9 9 7 4 2 0 4 *															
3																	
4																	
Validade: 30 dias Data : 2018-01-02	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> (assinatura do Médico Prescritor)																

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica, v2.3.0 - SPMS, EPE.

Anexo 4- Receitas em papel eletrónicas (frente)

FARMACIA HIGIENE - SOITO  
Dir. Téc.: Dra Estela Maria Rito Alves  
Reg. C.R.C. 510486819

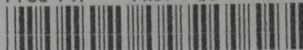


CAPITAL SOCIAL: 1.000,00 Euros  
Nº de Contribuinte: 510486819  
DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO  
99x - R/L/S:1/1/24  
Rec.: 2011000036910351902  
Ben.: 242049913983822



R03C37798g5g - VENDA - 87610 (4) 02/01/18

Prod PVP Pref Qt Comp Utente PV4 Incentivo



1) \*2532794\* - Amoxicilina Labesfal, 500 mg x 16 cáp  
3,13 3,48 1 2,40 0,73 4,62 0,35

T: 3,13 1 2,40 0,73 0,35

Declaro que: Me foi dispensada 1 embalagem  
de medicamentos constantes na receita e  
prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de Opção:  
1 Não exerci direito de opção.

Ass. do Utente \_\_\_\_\_



Anexo 5- Receitas em papel eletrónicas (verso).

FICHA DE PREPARAÇÃO

Carimbo da Farmácia

Medicamento: Pomada Salicilada



Teor em substância(s) activa(s): 100 g (mL ou unidades) contém 5 g (mL) de Ácido Salicílico

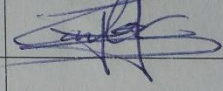
Forma Farmacêutica: Pomada Propiamente Dita

Data de Preparação: 17-10-2017

Número do Lote: \_\_\_\_\_

Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g (mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica Operador e Data	Rubrica Supervisor e Data
Ácido Salicílico	RAS 10700			5g	5g	5,03	 17-10-17	
D Vaselina pomada	1710			100g	100g	99,68	 17-10-17	

Preparação	Rubrica do Operador
1. <u>Técnica de preparação = 04</u>	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	

Rubrica do Director Técnico      Data

Anexo 6 - Ficha de preparação de medicamento manipulado.



9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

**Aparelhagem Usada:**

**Embalagem**

Tipo de Embalagem: Boia de plástico

Capacidade do recipiente: 100 g

Material de Embalagem	Nº do Lote	Origem
<u>Plástico</u>		<u>Castrojar</u>

**Prazo de Utilização e Condições de Conservação**

Condições de Conservação: Conservar à temperatura ambiente em recipiente bem fechado

Operador: [Signature]

Prazo de Utilização: 30 dias (17 de Novembro de 2017)

Operador: [Signature]

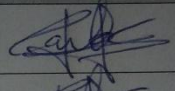
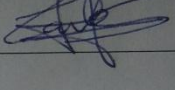
Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

**PARMÁCIA DO OESTE**  
 Direct. Técnica: Dr. Estela Maria Rito Alves - Cont. n.º 188129910  
 Av. St. António n.º 6 - 6320-622 Souto - Telef. 271 461 030

**Rotulagem**

Nome Doente: António Briggs  
 Fórmula: Pomada para análgica  
 Lote: 17-b-17 Validade: 17-11-17  
 Prazo Utilização: 1 mês  
 Conservação: A temperatura ambiente  
 Utilização: Externa  
 Via Administração: Topica  
 Posologia: 1 x dia / noite

**Verificação**

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Características Organoletóricas	• Inodoro • Homogéneo • Cor branca	Conforme	
Quantidade	100 ± 5g	99,87	

Aprovado  Rejeitado

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

**Nome e Morada do Doente**

\_\_\_\_\_

**Nome do Prescritor**

\_\_\_\_\_

**Anotações**

\_\_\_\_\_

Rubrica do Director Técnico

Data

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias - primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/ IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição	Quantidade unitária	Preço			
Ácido salicílico	1kg	1,41	1	0,0141	x 5g	x 2,2	= 0,1551
PVanglimol	1kg	4,48	1	0,00448	x 100g	x 1,3	= 0,5824
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
Subtotal A							0,7375

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

Forma farmacêutica preparada	Quantidade	valor
Pomada poliacrilato dita	100	(1x3)= 12
Subtotal B		12

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Materiais de embalagem	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade	preço
Plástico	1,24	1 x 1,2	1,488
			1,488
Subtotal C			

Rótulo	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade	preço
			0
Subtotal D			

Dispositivos auxiliares de administração	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade	preço
			0
Subtotal E			

Subtotal F (C + D + E) 14,23

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F) 14,23

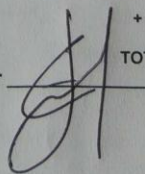
+ IVA 0,85

TOTAL 15,08€

Operador



Supervisor



Rubrica do Director Técnico

Data

16/10/2017