

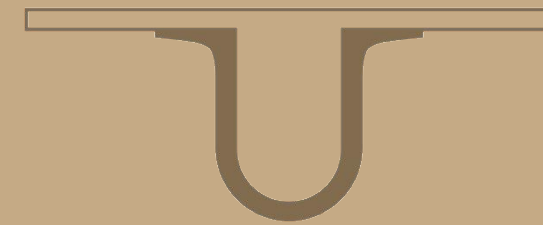
Marina Corredoura Tavares

USO TERAPÊUTICO DE DROGAS DE ABUSO

UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA



Marina Corredoura Tavares

**Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso Terapêutico de Drogas de Abuso” referentes à Unidade Curricular Estágio, sob a orientação do Dr. António Augusto Miranda Lemos Romão Donato, do Dr. Paulo César dos Santos Esteves Cardoso e da Dr.ª Janete Simão Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

Setembro de 2018

*“O Homem vale pelo que vale aos outros”*

Lema do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos -  
Portugal

*“Drug overdose had already taken the lives of 300 000 Americans over the past fifteen years, and experts now predicted that 300 000 more would die in only the next five. It is now the leading cause of death for Americans under the age of fifty, killing more people than guns or car accidents, at a rate higher than the HIV epidemic at its peak”*

Livro *“Dopesick”* – Beth Macy (2018, p.13)

Marina Corredoura Tavares

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso Terapêutico de Drogas de Abuso” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. António Augusto Miranda Lemos Romão Donato, do Dr. Paulo César dos Santos Esteves Cardoso e da Dr.<sup>a</sup> Janete Simão Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



## Declaração

Eu, Marina Corredoura Tavares, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011184070, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Uso Terapêutico de Drogas de Abuso” apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de Setembro de 2018

Marina Corredoura Tavares

## Agradecimentos

Ao longo destes 5 anos foram várias as pessoas que passaram pelo meu percurso académico e as quais gostaria de dizer um obrigado.

Desde já, quero agradecer ao Professor António Donato, por ter aceitado orientar a minha monografia e por toda a disponibilidade demonstrada.

Ao Dr.º Paulo Santos, Dr.º Vítor Rodrigues, cabo Micael Ribeiro, à Dona Celeste e a todos os restantes membros da equipa por toda a paciência, atenção e confiança que depositaram em mim durante o estágio no LMPQF. Senti-me como se tivesse em casa e por isto fico eternamente grata.

A indústria farmacêutica que me acolheu e me orientou durante o percurso de três meses.

Aos amigos da faculdade que sem dúvida levo para a vida e que me deram as melhores memórias que esta cidade me poderia dar: Marlene, Anita, Jorge, Jéssica, Viktorya, Tânia e à Stéphanie.

Aos amigos de sempre, à Maria Helena, à Diana, à Elisa, à Paula, à Tânia e à Ana Isabel.

Ao Zé, pelo apoio incondicional e por ter estado ao meu lado durante este tempo.

E por último e a quem um obrigado nunca será o bastante, à minha mãe e aos meus avôs por todo o suporte e carinho desde sempre.

## Sumário

Sumário .....	4
Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária realizado no Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos.....	6
Lista de Abreviaturas .....	7
Resumo .....	8
1. Introdução.....	9
2. Contextualização do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos – Sucursal de Coimbra .....	10
3. Análise SWOT.....	12
3.1. Pontos Fortes.....	12
3.2. Pontos Fracos .....	14
3.3. Oportunidades.....	15
3.4. Ameaças.....	15
Referências .....	16
Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica .....	17
Lista de Abreviaturas .....	18
Resumo.....	19
1.Introdução.....	20
2.Análise SWOT .....	21
2.1.Pontos Fortes.....	21
2.2.Pontos fracos.....	22
2.3.Oportunidades.....	22
2.4.Ameaças .....	23
Referências.....	24
Parte III - Monografia Intitulada “Uso Terapêutico de Drogas de Abuso” .....	25
Resumo.....	26

Lista de Abreviaturas.....	27
1. Introdução.....	28
1. Uso terapêutico de drogas de abuso ao longo da história.....	30
1.1. Utilização da <i>Cannabis</i> e componentes principais.....	30
1.2. Utilização de analgésicos opióides e mecanismo de dependência .....	31
2. Utilização de Drogas de Abuso na Europa e na América do Norte.....	34
2.1. A crise de prescrição de opióides nos EUA.....	34
2.2. Uso terapêutico de opióides na Europa.....	36
2.3. Utilização <i>Cannabis</i> medicinal na Europa e na América do Norte .....	36
3. Benefícios terapêuticos da <i>Cannabis</i> e o possível papel no combate à crise de opióides	39
4. Efeitos adversos da utilização da <i>Cannabis</i> e os riscos da sua legalização .....	41
5. Estratégias e indicadores para monitorização do abuso de medicamentos de prescrição	43
6. Legalização da <i>cannabis</i> em Portugal e o papel das farmácias comunitárias.....	45
7. O papel do farmacêutico e das farmácias no uso terapêutico de drogas de abuso.....	46
8. Conclusão .....	48
Referências.....	49
Anexos.....	53

**Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária realizado no Laboratório  
Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos**



## Lista de Abreviaturas

- ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde
- ADM – Assistência na Doença aos Militares
- CCF – Centro de Conferência de Faturas
- CSMC – Centro de Saúde Militar Coimbra
- DFA's – Deficiente das Forças Armadas
- IASFA – Instituto de Ação Social das Forças Armadas
- LMPQF – Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos
- LCPA – Lei dos Compromissos e Pagamentos em Atraso
- MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
- MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
- SAD/GNR - Serviços de Assistência na Doença/Guarda Nacional Republicana
- SAD/PSP - Serviços de Assistência na Doença/Polícia de Segurança Pública
- SNS - Serviço Nacional de Saúde
- SWOT - *Strengths* (Pontos Fortes), *Weakness* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades), *Threats* (Ameaças)
- UCNP – Unidade de Consulta Não Programada

## Resumo

A realização do estágio curricular em Farmácia Comunitária como parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é crucial na formação de qualquer jovem farmacêutico.

Na farmácia do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) em Coimbra tive oportunidade de aprender e trabalhar com uma equipa empenhada e competente liderada pelo Diretor Técnico e Major Dr. Paulo Santos.

No relatório seguinte apresento uma análise SWOT, feita de acordo com as normas da mesma, de toda a aprendizagem feita no LMPQF de Coimbra.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária, Análise SWOT

## Abstract

The fulfilment of an internship as part of the Master Degrees in Pharmaceutical Science is crucial in the instruction of any new pharmacist.

In the pharmacy of the Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) in Coimbra I was able to learn and work with a very professional and committed team led by Technical Director Major Paulo Santos.

In the next report, I will present a SWOT analysis, done by the standards, of what I had learned in the LMPQF of Coimbra.

Key-words: Pharmacy, SWOT Analysis

## I. Introdução

A Farmácia Comunitária é dos primeiros sítios onde o utente muitas vezes se dirige antes de consultar o médico, pois nele encontra um tratamento competente e atencioso. Assim, torna-se fundamental que, como futuros farmacêuticos, se esteja preparado para enfrentar os desafios de trabalhar em Farmácia Comunitária.

O título de formação de farmacêutico, segundo o artigo 44<sup>a</sup> da diretiva europeia 2005/36/CE de 7 de Setembro de 2005, aprova uma formação de pelo menos cinco anos, dos quais, no mínimo 6 meses são dedicados à realização de um estágio curricular em farmácia comunitária ou hospitalar, sob orientação do serviço farmacêutico. <sup>1</sup>

Assim, na hora de escolher a Farmácia Comunitária onde iria estagiar o LMPQF apresentou-se com sendo uma das melhores escolhas que poderia ter feito.

A sucursal de Coimbra é umas das 7 sucursais que pertence ao Laboratório Militar do Exército Português. Da sua missão consta aquisição e fornecimento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos aos utentes beneficiários dos subsistemas ADM, SAD/GNR. SAD/PSP, desta forma todos os elementos do Exército, Marinha, Força Aérea, GNR, PSP e respetivos familiares englobados pelos subsistemas.

## I. Contextualização do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos – Sucursal de Coimbra

A Farmácia Central do Exército foi criada em 1918 em Lisboa, tendo por objetivos proporcionar o apoio logístico relativamente ao fornecimento de material farmacêutico e medicamentos ao exército, Marinha e às unidades Militares localizadas nas colónias. Nesse mesmo ano foram criadas as Sucursais de Coimbra e do Porto.

Em 1947 a Farmácia Central do Exército passou a designar-se Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos e teve um papel crucial em toda a logística relacionada com os produtos farmacêuticos e dispositivos médicos que na altura eram requeridos pelos soldados das Forças Armadas em combate.

O LMPQF possui sucursais estrategicamente localizadas junto as principais Unidades de Saúde Militar, nomeadamente em Lisboa, Coimbra, Porto, Santa Margarida e Évora. Atualmente, tem como funções o apoio logístico sanitário, produção e controlo de qualidade, reserva estratégica, análises clínicas e análises físico-químicas, ações de sanitarismo e de saúde pública, Cooperação Técnico-Militar, *Pharmaceutical Intelligence*, Formação e Área Assistencial.<sup>2</sup>

Uma das ideias apresentadas pelo atual Governo é o aumento da produção de medicamentos por parte do LMPQF que sejam necessários á população, mas que tenham visto a sua produção ser diminuída por parte das grandes indústrias farmacêuticas.

Na sucursal de Coimbra o Laboratório Militar é constituído por uma equipa de 5 pessoas - Diretor Técnico e farmacêutico Dr.º Paulo Santos (Major do Exército), o farmacêutico Dr.º Vítor Rodrigues, Técnico de Farmácia Jorge Ferreira (Primeiro Sargento), Auxiliar de Farmácia Micael Duarte (Cabo) e Técnica Administrativa Celeste Casquilho.

A sucursal de Coimbra é técnica e hierarquicamente independente do Centro de Saúde Militar de Coimbra (CSMC), sendo responsável pela aquisição e dispensa dos medicamentos aos utentes e assegurando também o reabastecimento de todo o material necessário ao CSMC. Para além disso, o LMPQF de Coimbra é também responsável por requisitar os dispositivos médicos prescritos aos Deficientes das Forças Armadas, tal como aparelhos auditivos e próteses.

Toda a gestão financeira, incluindo os pagamentos aos fornecedores é da responsabilidade dos Serviços Financeiros localizados na sede do LMPQF em Lisboa. A este Serviço, é solicitado pela Sucursal os números de cabimento/compromisso necessários para à aquisição de

produtos farmacêuticos para a Farmácia, mas também dos relacionados com os DFA, de acordo com a Lei dos Pagamentos e Compromissos relativos às comparticipações dos medicamentos.<sup>2</sup>

Até Dezembro de 2017, a faturação do LMPQF relativa á comparticipação dos medicamentos era separada de acordo com o subsistema do utente. No caso dos DFA, de acordo com a legislação aplicável (portaria 1034/2009, 11 de Setembro) a comparticipação de todos os medicamentos era de 100%.<sup>3</sup>

Contudo, a partir de Janeiro de 2018 de acordo com o artigo 197 da Lei do Orçamento de Estado “A comparticipação às farmácias, relativamente a medicamentos, por parte da ADSE, dos SAD e da ADM, incluindo neste caso os pontos de dispensa de medicamentos vulgarmente designados por farmácias militares, é assumida pelo SNS”.<sup>4</sup>

Os principais armazenistas do LMPQF de Coimbra são a Cooprofar e a Empifarma, no que toca aos medicamentos para a Farmácia. Mensalmente, é solicitado aos Serviços Financeiros o número de cabimento/compromisso destinado as encomendas do mês seguinte. Relativamente aos outros equipamentos requeridos pelo CSMC cada pedido requer que haja um número de cabimento/compromisso próprio, que é solicitado conforme as necessidades do CSMC, com uma determinada quantia de dinheiro a qual se vai subtraindo a medida que os produtos vão chegando.

O horário de atendimento ao público da farmácia do LMPQF é das 9h00 às 17h00, sendo um horário mais do que adequado porque coincide com o horário praticado na Unidade de Consulta Não Programada (UCNP) do CSMC e das consultas de especialidade.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **Equipa de trabalho**

A equipa de trabalho do LMPQF é, como referi anteriormente, constituída por 5 elementos, cada um deles desempenhando funções específicas mas com vista a obter o mesmo resultado, o bom funcionamento do LMPQF.

Todos eles são elementos competentes mas também bastante atenciosos quer para os utentes, quer entre eles, havendo o sentimento de uma família, que para alguém que chegou lá como uma estranha se sentiu parte de um grupo bastante unido e coeso.

Essa união permitiu-me ganhar confiança no trabalho que ia desempenhando mas também o à vontade para tirar dúvidas e para corrigir procedimentos menos corretos que como iniciante vamos cometendo.

#### **Negociação e aquisição de dispositivos médicos para os DFA's**

Uma das responsabilidades do LMPQF é requisitar e adquirir todos os dispositivos médicos que os DFA's necessitavam devido a traumas relacionadas com a guerra, como próteses, calçado, aparelhos auditivos, colchões anti escaras, etc.

Todo este processo é coordenado pelo Dr. Paulo Santos que é responsável pelos pedidos dos orçamentos á pelo menos 3 empresas diferentes e depois decidir, de acordo com o orçamento permitido pelo IASFA, a empresa mais adequada para responder às necessidades do utente.

Ter contacto com este processo permitiu-me adquirir conhecimentos sobre as diferentes marcas de dispositivos médicos, mas também, conhecer à forma como os soldados que participaram no ultramar estão a ser auxiliados no presente.

## **Realização das encomendas para a Farmácia Hospitalar**

O CSCM funciona de forma independente do LMPQF, no entanto, o LMPQF é responsável por pedir todo o material necessário para o CSCM. Este inclui desde os medicamentos e gases medicamentosos, mas também todos os dispositivos médicos como agulhas, tubos de urina, reagentes, implantes necessários ao CSCM e ao laboratório de análises clínicas,

Estes pedidos, coordenados pelo Dr. Paulo Santos e executados pelo Técnico Farmacêutico Jorge Ferreira permitiu entrar em contacto com medicamentos que são apenas utilizados ao nível hospitalar, como também, de material utilizado em estomatologia e ortodontia.

## **Formação e venda de dispositivos relacionados com geriatria**

O facto da população do LMPQF ser maioritariamente constituída por idosos e aposentados, permitiu ter o contato com uma grande quantidade de dispositivos médicos de geriatria, assim como, a gama de marcas que fornecem este tipo de produtos.

## **Gestão das encomendas e dos produtos necessários**

O facto de ser uma farmácia com menos atendimentos permitiu disponibilizar maior atenção no que toca a forma como se faz a gestão de todo o *stock* da Farmácia, o que é crucial, futuramente, porque trata-se de uma vertente fundamental da gestão de uma farmácia.

## **Contato continuado com a terapêutica dos doentes (Fidelização)**

Muitos dos utentes que frequentam a farmácia são utentes fidelizados, isso permite que nos poucos meses de estágio conhecesse a terapêutica por eles utilizada, dando oportunidade de fazer um acompanhamento farmacoterapêutico do doente.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **Formação e venda de produtos de puericultura e dermocosmética**

A população do LMPQF é maioritariamente constituída por idosos e aposentados, deste modo, se por um lado a nível de medicamentos utilizados por esta população como anti-dislipidémicos, anti-diabéticos, anti-hipertensores houve oportunidade de obter bastantes conhecimentos, por outro lado, produtos dirigidos para pediatria e produtos dermocosméticos não existiu tanto contato porque não eram solicitados pelos utentes.

### **Preparação de manipulados**

Não existem instalações que respeitem os requisitos técnicos e que permitam ter as condições necessárias para a preparação de manipulados, sendo que os mesmos são pedidos às outras farmácias ou à Sucursal do Porto, que tem as condições e a responsabilidade de elaborar para as Unidades Militares da zona Norte e Centro.

### **Restrição de integração de farmacêuticos civis na equipa de trabalho**

O facto do Laboratório Militar ser uma instituição pertencente ao exército, somando às atuais condições de contratação de trabalhadores do Estado, não tem permitido ao LMPQF contratar farmacêuticos civis para a equipa de trabalho.

### **Acesso da farmácia aos utentes**

Os utentes do LMPQF são maioritariamente idosos e uma das dificuldades que estes encontram na deslocação á farmácia é o acesso a esta. Com efeito, o acesso é feito através escadas, não existindo uma rampa de acesso que permita os utentes, muitos deles com mobilidade reduzida acederem á farmácia. No entanto, as alterações das atuais instalações estão a ser negociadas com a direção do CSCM no sentido de unir a farmácia hospitalar à farmácia do LMPQF e de melhorar as condições de acesso aos utentes.



## **2.3. Oportunidades**

### **Medição de parâmetros bioquímicos**

Muitos dos utentes do LMPQF possuem mais do que um problema de saúde que requer acompanhamento continuado, assim um dos fatores que considero que possa ser uma oportunidade para a farmácia é a realização mais frequente da medição de parâmetros biológicos, como a glicémia, colesterol e tensão, para que se possa fazer um acompanhamento ainda mais personalizado ao utente.

## **2.4. Ameaças**

### **Contínua diminuição dos utentes**

Ao longo dos anos o número dos utentes quer do CSMC, quer da farmácia têm vindo a diminuir. Isto deve-se, não só á diminuição no número de consultas médicas, mas também pelo facto de muitos dos utentes serem idosos e com o tempo vão acabando por perder á mobilidade e a capacidade de se deslocar à farmácia.

## Referências

1. EUROPEU, P., EUROPEU, P., EUROPEU, P. & OFICIAL, J. L 255/22. (2005) 22–142
2. Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos. Available at: <https://www.exercito.pt/pt/quem-somos/organizacao/ceme/cmdlog/Impqf>. (Acedido: 5 de Março de 2018)
3. LEICA, S. A. Manual de Procedimentos. (2014)
4. JUNHO, D. Ministérios Das Finanças E Da Administração Pública , Da Defesa Nacional E Da Educação. (2011) 3629–3630
5. XIII, M. et al. Título I. (2018) 1–138

## **Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

## Lista de Abreviaturas

- EMAS - *Eco-Management and Audit Scheme* (Sistema Comunitário de Ecogestão e Auditoria)
- GMP - *Good Manufacturing Practice*
- ISO - *International Organization for Standardization*
- NP - Norma Portuguesa
- OSHAS - *Occupational Health and Safety Assessments Series*
- SOP - *Standard Operating Procedure* (Procedimento Operacional Normalizado)
- SWOT – *Strengths* (Pontos Fortes), *Weakness* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades), *Threats* (Ameaças)

## Resumo

A realização de estágio curricular em Indústria Farmacêutica como parte final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas permite conhecer outra realidade para além do trabalho que o farmacêutico pode fazer ao nível da farmácia comunitária.

Tendo a coordenação de vários colaboradores de diferentes áreas, foi-me dada a possibilidade de obter mais conhecimentos sobre numa área tão rica como esta.

No relatório seguinte apresento uma análise SWOT, feita de acordo com as normas da mesma, de toda a aprendizagem feita na empresa onde estagiei.

Palavras-chave: Indústria Farmacêutica, Análise SWOT

## Abstract

The fulfillment of an internship at a Pharmaceutical Industry, as part of the Master Degrees in Pharmaceutical Science, allow us to know another reality that goes behind the work that a pharmacist can do at a Community Pharmacy.

With the coordination of people from different fields, was given to me the opportunity to learn more of an area as big as this one.

In the next report, I will present a SWOT analysis, done by the standards, of what I had learned in the Pharmaceutical Industry.

Key-words: Pharmaceutical Industry, SWOT Analysis

## I. Introdução

A realização do estágio curricular, como parte integrante da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é uma das etapas fundamentais para qualquer futuro farmacêutico. Dentro dos atos farmacêuticos encontra-se também, segundo o Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de Novembro, artigo n.º 77 e 78, o desenvolvimento e preparação da forma farmacêutica dos medicamentos, registo, fabrico e controlo dos medicamentos de uso humano e veterinário e dos dispositivos médicos e controlo de qualidade dos medicamentos e dos dispositivos médicos em laboratório de controlo de qualidade de medicamentos e dispositivos médicos, ou seja o trabalho realizado ao nível da Indústria Farmacêutica. <sup>1</sup>

Para além da realização do estágio curricular na Farmácia Comunitária, foi dada a possibilidade da realização de outro estágio de três meses no laboratório de Controlo de Qualidade de uma Indústria Farmacêutica, área esta que ao longo do curso sempre me despertou interesse.

A indústria farmacêutica, na qual tive o prazer de estagiar, conta já com bastantes anos de história. Nasceu nas traseiras de uma farmácia, pela mão de um farmacêutico português e mantém as suas raízes na terra onde nasceu, apesar de entretanto ter sido comprada por um grupo alemão.

Esta empresa é constituída por 5 unidades, onde são produzidos os diferentes produtos do seu portefólio. Existem 2 Laboratórios de Controlo de Qualidade, em unidades diferentes, sendo um destes laboratórios constituído pela área de Microbiologia Farmacêutica, para além da área da Físico-Química. O estágio que realizei nesta empresa foi dentro do Departamento de Microbiologia.

A análise microbiológica dos produtos farmacêuticos de uma empresa é uma das etapas mais importantes antes da libertação do produto. É um departamento responsável por muitos dos principais objetivos de garantia da segurança do paciente e da qualidade do produto. <sup>2</sup>

## **2. Análise SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **Estrutura organizacional e funcionamento da empresa**

Esta empresa, tal como foi referido acima, tem várias unidades onde se produzem os diferentes produtos do seu portefólio. Contudo, apesar da existência de diferentes unidades, toda a empresa se rege pelos mesmos SOP, e tem implementado um Sistema de Gestão Integrado, que assenta na Qualidade, Inovação e Melhoria Contínua e que harmoniza os requisitos das normas ISO, NP, OSHAS, Regulamento EMAS e GMP.

O objetivo deste sistema é harmonizar todos os processos de forma a obter um perfil de qualidade elevado, independente do local onde os produtos são fabricados. A empresa possui uma base de dados, onde se encontram todos os SOP, tendo todos os colaboradores acesso aos mesmos quando necessitam. Como estagiária, também tive acesso a todos os procedimentos relevantes para a área onde fui colocada, no entanto, nenhum desses procedimentos pode ser copiado ou sair fora da base de dados da empresa.

#### **Inovação tecnológica e sistema de rastreamento**

A tecnologia de ponta que tive oportunidade de conhecer nesta empresa, utilizadas principalmente na parte de produção, permite obter o grau mais elevado de qualidade dos seus produtos e diminuir os erros que poderiam existir caso o processo fosse menos automatizado.

O sistema de rastreamento que acontece em todo o ciclo do medicamento, desde a chegada da matéria-prima até à libertação do produto acabado, são elaborados de acordo com os procedimentos descritos na SOP e devem ser registados, de acordo com os mesmos procedimentos, dando a possibilidade de, aquando da ocorrência de um desvio, conseguir detetar o passo onde ocorreu o incidente, descobrir a causa e corrigi-la-

## 2.2. Pontos fracos

### Acesso as instalações por parte dos estagiários

O acesso as unidades era feito através da impressão digital dos colaboradores. Como estagiária, não tinha acesso as instalações desta forma, portanto, de cada vez que saia tinha de esperar que algum colaborador chegasse para poder entrar, o que se refletia na pontualidade a que chegava ao estágio.

## 2.3. Oportunidades

### Aquisição de conhecimentos

Durante o estágio, foi-me dada a oportunidade de contactar com procedimentos que me foram sendo apresentados, de forma teórica, durante o curso, mas com os quais nunca tive oportunidade de contactar.

Tive a possibilidade de assistir à realização de ensaios de esterilidade, ensaios estes, que são um dos passos cruciais antes da libertação de produtos estéreis.

Tive também oportunidade de adquirir conhecimentos menos valorizados e explorados na vertente teórica e que neste meio se revelaram importantes. Por exemplo, a importância da verificação da limpeza das salas e do correto preenchimento de toda a documentação que acompanha o lote fabricado, bem como de todos os ensaios realizados nestes antes de serem libertados.

### Experiência na Indústria Farmacêutica

Ao longo do Mestrado em Ciências Farmacêuticas é nos muitas vezes dado a conhecer, de forma teórica, todos os procedimentos e sistemas que são implementados ao nível da Indústria Farmacêutica. Contudo, só estando *in loco* e contactando diariamente com os problemas que vão aparecendo, e com a forma como se tem de lidar com as situações, é que constatamos o grau de exigência nesta área e como a implementação de um sistema de gestão harmonizado se revela importante para garantir a qualidade dos produtos.



## **2.4. Ameaças**

### **Aumento do grau de exigência por das Autoridades Reguladores**

O grau de exigência pedido às Industrias Farmacêuticas, relativamente ao cumprimento das GMP, torna-se cada vez maior por parte das autoridades reguladoras, o que leva a que esta Indústria tenha que ter um processo de gestão que visa a melhoria contínua de forma a garantir a eficácia, a qualidade e a segurança em todos os produtos produzidos pela mesma. Isso também se traduz num grau de exigência maior para todos os colaboradores que fazem parte da empresa.

### **Contratação de profissionais de outras áreas**

Ao longo do estágio constatei que também são contratadas muitas pessoas de outras áreas científicas semelhantes, tais como a bioquímica, a química e a engenharia química, para vagas que poderiam ser ocupadas por pessoas com formação em Ciências Farmacêuticas.

## Referências

1. NACIONAL, S. & FARMAC, S. Artigo 1.º. (2017) 1–36
2. SUTTON, S. & SINGER, D. <1117> Value and Recent Changes to a Guidance of Quality Laboratory Practices. (2011)

**Parte III - Monografia Intitulada “Uso Terapêutico de Drogas de Abuso”**

## Resumo

A utilização terapêutica de Drogas de Abuso é uma temática atual e que gera opiniões divergentes. Assiste-se, simultaneamente, à legalização da utilização de *Cannabis* medicinal em Portugal e à epidemia de abuso de opióides nos EUA, o que levanta questões sobre o risco-benefício da utilização deste tipo de produtos. O farmacêutico, como profissional de saúde e especialista no medicamento é um elemento crucial na dispensa e aconselhamento deste tipo de fármacos. O contacto direto na farmácia comunitária, a avaliação do perfil e da terapêutica dos doentes que utilizam este tipo de substâncias é importante para evitar o seu uso indevido.

O objetivo da presente monografia é analisar esta temática e enquadrar a função do farmacêutico e da farmácia comunitária nas possíveis estratégias que contribuam para o uso racional de drogas para fins terapêuticos.

Palavras-chave: Cannabióides, Opióides, Uso Terapêutico, Farmacêutico, Farmácia Comunitária

## Abstract

Nowadays the therapeutic use of Drugs with the potential of creating abuse problems is a discussion that raises a lot of different opinions. In one hand, we watch the legalization of medical *Cannabis* in Portugal and, on the other hand, the epidemic abuse of opioids in the USA, raising questions about the benefit-risks of this drugs.

As a health professional and a specialist in medication, the pharmacist is a crucial element in dispensing and advising patients in community pharmacy about this kind of drugs. The direct contact with patients at the pharmacy, the evaluation of their profile and the therapeutic revision of patients who use this drugs is one of the strategies that can contribute to a rational use of this substances.

Key-words: *Cannabis*, Opioids, Pharmacist, Therapeutical Use, Community Pharmacy

## Lista de Abreviaturas

- ANF – Associação Nacional de Farmácias
- CBD – Canabidiol
- CB1- recetor canabinóide tipo 1
- CB2 – recetor canabinóide tipo 2
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – Food and Drug Administration
- NSDUH - National Survey on Drug Use and Health
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- THC – Tetrahydrocannabinol
- USA – United States of America
- VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. Introdução

O uso terapêutico de drogas com potencial de abuso não é recente, contudo o seu consumo de forma indevida é um problema atual grave que afeta a sociedade.

A legalização da utilização de produtos à base de *Cannabis* em Portugal não pode ser avaliada sem ser feito o paralelo com o uso, e o abuso, de opióides nos Estados Unidos da América. São dois exemplos do uso terapêutico de substâncias que apesar dos seus benefícios terapêuticos estarem demonstrados, num caso mais do que no outro, encerram um potencial de abuso e dependência que deve obrigar a um controlo rigoroso da prescrição e um acompanhamento constante dos doentes que as utilizam de forma a diminuir o uso indevido.

Antes e após a sua introdução no mercado, os esforços devem ser feitos para implementar estratégias que permitam que os doentes que de facto necessitem do tratamento com estas substâncias possam utiliza-las sem constrangimentos e sem que sintam qualquer estigma por parte da sociedade, mas que evite o uso ilegal das mesmas.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde de proximidade, encontra-se numa posição que lhe permite observar a forma como a terapêutica com estes produtos está ser realizada, mas enquanto especialista em tecnologia do medicamento, tem um papel ainda importante no desenvolvimento de formulações com menor potencial de dependência.

A legalização da *Cannabis* medicinal é vista nos EUA como uma potencial forma de combater a crise de abuso de opióides vividas no seio da sociedade americana, já considerada uma epidemia. O número de *overdoses* devido ao uso ilegal destes medicamentos tem vindo a aumentar, sendo que em 2016 das 65 000 mortes registadas por overdose, 50 000 foram devido ao uso de opióides.<sup>2,3</sup> Contudo, a *Cannabis* também apresenta potencial de dependência.

Torna-se relevante que, tal como acontece com a prescrição de opióides, o acesso aos medicamento à base de *Cannabis* esteja bem regulamentado, o circuito seja seguro e que haja enquadramento legal bem definido da forma de dispensa destes medicamentos na farmácia.

Também a análise dos fatores que podem ter estado na base da atual situação dos opióides se torna relevante para perspetivar as possíveis consequências da legalização da *Cannabis* medicinal e definir estratégias que permitam prevenir o seu uso para fins que não os terapêuticos.

## I. Uso terapêutico de drogas de abuso ao longo da história

### I.1. Utilização da *Cannabis* e componentes principais

A utilização da marijuana por parte do Homem não é recente. O ser humano tem utilizado esta planta desde há milhões de anos, e ao contrário de outras drogas de abuso quem o faz consegue desempenhar as suas atividades sociais normais e retirar algum prazer da sua utilização. <sup>4</sup>

As primeiras referências escritas sobre a utilização de planta remontam a 2727 antes de cristo e foram elaboradas pelo imperador Shen Nung, considerado o pai da medicina natural e da agricultura chinesa. Ao longo do século XVII e XVIII outras alusões foram sendo feitas relativas a esta planta, mas foi através do trabalho do investigador irlandês William O'Shaughnessy no século XIX, que a *Cannabis* foi reintroduzida na sociedade britânica, e em 1850 adicionada à Farmacopeia Americana atribuindo-lhe propriedades terapêuticas na neuralgia, tétano, febre tifóide, cólera, raiva, disenteria, entre outras. <sup>5</sup>

A *Cannabis sativa* é constituída por dois componentes principais: o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O THC é responsável pelos efeitos psicotrópicos da planta, enquanto o CBD tem demonstrado propriedades anti-inflamatórias e protetoras contra os efeitos negativos do THC, não tendo o efeito psicotrópico. Os principais recetores destes dois compostos químicos são os recetores CB1 e CB2. <sup>6</sup> Enquanto o THC interage maioritariamente com os recetores CB1, que podem ser encontrados no cérebro e no sistema nervoso central sendo os efeitos psicoativos do uso de marijuana derivados da ativação destes, o CBD não é agonista dos recetores CB1 não provocando os efeitos psicoativos do THC. Os dois compostos podem ser encontrados na *Cannabis* processada industrialmente e na marijuana, contudo o THC pode ser encontrado em maior quantidade na marijuana e o CBD na *cannabis* industrial. <sup>5</sup>

A *cannabis* é vendida no mercado ilegal na forma de haxixe, erva (flor e as sementes) e óleo. Segundo relatórios elaborados ao longo das duas últimas décadas em países como os EUA e a Holanda, a produção de *cannabis* tem vindo a aumentar e é acompanhada por mudanças nas quantidades dos seus componentes, nomeadamente, no ratio entre THC:CBD, o que leva a crer que os efeitos indesejados do consumo de *cannabis* se devam ao aumento da quantidade de THC. O principal motivo deste aumento é cultivo individual. <sup>7</sup>



## 1.2. Utilização de analgésicos opióides e mecanismo de dependência

A palavra ópio tem origem na palavra grega *ὀπός* e refere-se ao látex proveniente da papoila - *Papaver somniferum* - de onde são extraídos os opióides. A utilização de opióides ao longo da história da humanidade está bem documentada. Há evidências da utilização do sumo da papoila pelas sociedades antigas da Grécia, do Egito, da China e de Roma apesar do propósito para o qual era utilizado não estar bem definido. A utilização terapêutica do ópio tornou-se maior durante o Renascimento, tal como o seu uso para fins recreativos.<sup>8</sup>

Até ao século 16 era aconselhada a mistura do ópio com água para obter efeito analgésico, tendo sido Paracelso a descobrir que o ópio era mais solúvel em álcool do que em água criando assim a solução designada por láudano. Este “fármaco” foi bastante utilizado durante o reinado da rainha Vitória, pelos seus efeitos na dor mas também pelo estado de euforia que provocava, sendo que muitas figuras históricas eram dependentes do ópio. Thomas De Quincey, famoso escritor inglês do século 18, utilizava o ópio para aliviar as dores provocadas pela neuralgia do trigêmeo de que sofria e descreveu o ópio como o segredo para a felicidade. Também o escritor Samuel Taylor Coleridge, Mary Todd Lincoln, esposa de Abraham Lincoln e Mattie Blaylock, companheira de Wyatt Earp eram apreciadores da utilização de láudano.<sup>9</sup>

Contudo, só em 1805 é que a morfina foi isolada por Friedrich Wilhelm Sertürner, farmacêutico alemão, tendo começado a ser comercializada pela Merck em 1827. Em 1857, com a criação da agulha hipodérmica, a popularidade da morfina aumentou, tornando mais fácil a sua administração terapêutica mas também o seu uso abusivo. A morfina foi muito utilizada durante a guerra civil americana (1861-1865), pela facilidade com que podia ser administrada, levando a que, devido a falta de conhecimento sobre o potencial de dependência desta molécula, muitos dos sobreviventes se tornassem dependentes dela.<sup>10</sup>

Da papoila podem ser isolados para além da morfina outros três compostos: a codeína, a papaverina e a paramorfina. Apesar da síntese química da morfina só ter sido realizada em 1956, a sua estrutura sofreu várias modificações até essa data dando origem a compostos semissintéticos. A heroína (diacetilmorfina), foi sintetizada em 1874 a partir da morfina e comercializada pela Bayer nos finais do século 19 como

supressor da tosse. Von Braun, em 1916 sintetizou a codeína, que revertia a depressão respiratória provocada pela morfina.<sup>10,11</sup>

Os recetores opióides foram descobertos na década de 70 do século 20 através técnicas de *biding assays* baseados na estereoseletividade das moléculas até aí descobertas, o que permitiu conhecer melhor a forma como os opióides atuavam no organismo.<sup>10</sup>

Os analgésicos opióides são indicados na dor moderada a severa causada por traumas ou pós-operatório, mas também em doentes com dor crónica oncológica e não oncológica. Contudo, o grande problema destes analgésicos é o potencial que possuem de provocar dependência e abuso.

A dependência e adição causada pelos opióides estão intrinsecamente ligados à forma como atuam ao nível do sistema nervoso central. Quando consumidos têm a capacidade, para além de provocar a analgesia para o qual são indicados, de ativarem zonas cerebrais ligadas ao sistema de recompensa proporcionando os mesmos sentimentos de prazer que o ser humano obtém quando se alimenta ou tem relações sexuais. Os opióides ligam-se aos recetores  $\mu$  localizados no segmento tegumentar da área ventricular cerebral, a ativação destes leva à produção de dopamina no *núcleo accumbens* do cérebro, neurotransmissor responsável pela sensação de prazer. A ativação deste circuito de recompensa leva a que o corpo comece a associar a toma de opióides com os sentimentos de prazer obtidos aquando da sua toma, resultando num ciclo vicioso.<sup>12,13</sup>

O uso contínuo de opióides leva ao desenvolvimento de tolerância e síndrome de abstinência quando se interrompe o consumo. A tolerância, que é definida como a necessidade de maiores doses de medicamento para obter o mesmo efeito, é causada pela diminuição da resposta dos recetores ao nível cerebral, que necessitam de doses crescentes para proporcionarem os sentimentos de prazer obtidos anteriormente. A síndrome de abstinência é devido ao efeito que os opióides provocam ao nível do *locus ceruleus*. Quando os recetores opióides desta zona são ativados levam à interrupção de produção de noradrenalina, provocando depressão respiratória, diminuição da tensão arterial e sonolência, sintomas característicos da intoxicação por opióides. Após essa fase inicial, o sistema nervoso adapta-se e o *locus ceruleus* responde aumentando a produção de NA o que faz com os sintomas de intoxicação não sejam sentidos. No entanto, quando há supressão da toma dos opióides o LC continua a produzir

quantidades maiores de NA o que conduz à síndrome de abstinência. A síndrome de abstinência (o designado *dopesick*) é caracterizado por dores musculares, febre, diarreia, cansaço, náuseas e vômitos, os mesmos sintomas que Friedrich Sertürner verificou no seu cão aquando do isolamento da morfina e que leva a que os dependentes façam de tudo para obter mais uma dose de forma a evitar estes sintomas.

12,14

O potencial de dependência destas substâncias é tão acentuado que muitos dos dependentes de analgésicos opióides na América tornaram-se viciados após a primeira utilização de analgésicos opióides prescritos a seguir a pequenas cirurgias. <sup>14</sup>

## 2. Utilização de Drogas de Abuso na Europa e na América do Norte

### 2.1. A crise de prescrição de opióides nos EUA

Quando Friedrich Sertürner isolou a morfina em 1805 percebeu de imediato a potência deste composto. Já na altura o cientista escreveu: “ *Considero ser o meu dever alertar para os efeitos terríveis desta nova substância de forma a prevenir uma calamidade*”.<sup>14</sup>

Mas apesar deste alerta, o médico Alexander Wood criou em 1853 a agulha hipodérmica e aclamou que a morfina administrada por via intravenosa não provocava a dependência verificada aquando da administração por via oral ou respiratória. Estimava-se que pelo menos 100 000 sobreviventes da guerra civil americana se tenham tornado dependentes, e constituiu um dos primeiros sinais da potencial epidemia de abuso que os opióides poderiam produzir.<sup>14,15</sup>

O abuso destes analgésicos na América não é algo recente. Na década de 70 do século 19 injetar morfina era bastante popular, os médicos prescreviam esta substância sem qualquer tipo de controlo numa quantidade enorme de situações clínicas, desde dores menstruais à inflamação nos olhos. Em 1897, a farmacêutica Bayer colocou no mercado um xarope, cujo princípio ativo era um novo derivado da morfina, que designou por diacetilmorfina (heroína) com indicações na tosse, cólicas, influenza, dores entre outras, reclamando a ausência de potencial de dependência e seguro para todas as idades. Em 1899 a Bayer produzia 1 tonelada de heroína e exportava o xarope para 33 países. Só a partir dos anos 20 do século 20 é que alguns médicos começaram a alertar para os possíveis efeitos negativos da utilização sem controlo de analgésicos opióides.<sup>14</sup>

Apesar de todas as evidências do potencial de dependência provocado por derivados da morfina, mas pela sua necessidade no adequado tratamento da dor, em 1996 a Purdue Pharma lançou no mercado uma formulação de libertação prolongada de oxicodona – Oxycontin – afirmando que o seu potencial de dependência era menor que 1%. A entrada no mercado deste medicamento deu-se na mesma altura em que se debatia a falta de tratamento da dor e esta foi considerada o quinto sinal vital pelos profissionais de saúde e instituições. Desde aí, a prescrição de opióides quadruplicou, tornando-se uma verdadeira epidemia.<sup>1,16</sup>

A Declaração de Montreal, em 2010, afirmava que existiam 5 mil milhões de pessoas em todo o mundo com inadequado ou insuficiente acesso ao tratamento da dor e a falta deste tratamento é, segundo esta declaração, uma violação aos Direitos Humanos sendo a terapêutica com opióides aquela que se revela ser mais eficaz. Este dado foi usado pelas companhias farmacêuticas para aumentar a venda de analgésicos opióides nos EUA. O *marketing* feito pela Purdue Pharma foi tão acentuado que em 2001, esta companhia farmacêutica gastou 200 milhões de dólares em toda a estratégia de *marketing* que envolvia o OxyContin e viu a prescrição deste medicamento aumentar para quase 6.2 milhões de receitas em 2003. Weiner *et al.* considerou que o *marketing* à volta destes medicamentos condicionou o aumento do seu consumo. <sup>16</sup>

Em 2008 mais de 6 milhões de Americanos, a maior parte adultos jovens, afirmavam que tinham utilizado algum tipo de medicamento psicotrópico para fins não terapêuticos durante os últimos 30 dias, mais do que o número de pessoas a abusarem de drogas ilegais. Vários estudos realizados com dados obtidos desde meados dos anos 90 até 2008 indicam um aumento enorme na prescrição de opióides e do consequente abuso destes. <sup>1</sup>

Os últimos dados de 2016 indicam que 50 000 pessoas morreram por *overdose* com opióides e que os custos económicos desta crise se encontram entre os 53,4 - 55,7 biliões de dólares por ano. Associados a estes custos encontram-se as disfunções e alterações sociais que o consumo de opióides acarreta e que afetam todas as classes sociais nos EUA. Existe uma clara perda da qualidade de vida das pessoas e um aumento do stresse social, da criminalidade, do número de famílias disfuncionais e de doenças infecciosas. <sup>3,17</sup>

Com a implementação de *guidelines* o número de prescrições baixou, contudo surgiu uma nova tendência preocupante. A diminuição da prescrição levou a que muitos dos doentes que anteriormente abusaram do consumo, passassem a consumir substâncias ilegais, como a heroína e o fentanilo, que se tornaram cada vez mais puras e acessíveis, para colmatar a falta e evitar a síndrome de abstinência. O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (em inglês *Center for Disease Control and Prevention* – CVD) conclui que entre 2014 e 2015 as mortes por *overdose* de opióides aumentaram 11,4%. <sup>14,16,18</sup>

## 2.2. Uso terapêutico de opióides na Europa

Em 2008, a Direção Geral de Saúde emitiu uma circular informativa dirigida aos profissionais de saúde onde estabeleceu as normas para o uso de opióides na dor crónica não oncológica. Portugal era um dos países da Europa com um dos mais baixos índices de consumo de medicamentos opióides, sendo este utilizado pela OMS para avaliar a qualidade dos cuidados de saúde no contexto da terapêutica da dor.<sup>19</sup>

A dor crónica afeta 20% da população europeia e a terapêutica com opióides é das mais eficazes para restabelecer a qualidade de vida do doente. Todavia, apesar da existência de *guidelines* que estabelecem as diretrizes para a utilização destes medicamentos há ainda uma clara subutilização dos mesmos, felizmente muito longe dos abusos verificados nos EUA, mas de tal forma baixa que leva a que os doentes não tenham acesso ao tratamento adequado que lhes permite uma melhor qualidade de vida. Segundo a OMS, controlo da utilização destas substâncias é da responsabilidade do governo e deve ser feita de forma a permitir que os doentes que de facto necessitem destes medicamentos tenham acesso a eles, mas por outro lado que existam limitações que permitam prevenir o abuso destas substâncias.<sup>20</sup>

Segundo o presidente da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor, existem 3 milhões de portugueses que sofrem de dor crónica. A lombalgia crónica, osteoartrose, cefaleias e artrite reumatoide são algumas das causas mais frequentes de dor crónica.<sup>21</sup>

De acordo com Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, em Portugal a dispensa na farmácia deste tipo de substâncias é feita mediante a apresentação de receita médica especial e é da responsabilidade de um farmacêutico. A farmácia deve manter o registo desta receitas durante um período não superior a 5 anos.<sup>22</sup>

## 2.3. Utilização *Cannabis* medicinal na Europa e na América do Norte

A designação *Cannabis* medicinal engloba a *cannabis* pura (marijuana), os extratos da *cannabis* (normalmente na forma de óleo) e os canabinóides sintéticos.

A legalização do uso terapêutico de derivados da marijuana tornou a indústria de produção desta planta a atividade, nos dias de hoje, em maior crescimento nos EUA. Companhias farmacêuticas como a AbbVie Inc, Corbus Pharmaceutical Holdings, Insys

Therapeutics Inc e GW Pharmaceuticals possuem fármacos derivados da marijuana aprovados e outros em desenvolvimento.<sup>5</sup>

Atualmente existem no mercado três medicamentos derivados da *Cannabis*:

- Nabiximole (Sativex<sup>®</sup>) – produzido pela GW Pharmaceuticals Plc na forma de *spray*, administrado por via oral e contém THC e CBD. É indicado nos espasmos provocados por esclerose múltipla quando outros medicamentos não resultaram;
- Nabilona (Cesamet<sup>®</sup> e Canemes<sup>®</sup>) – o primeiro é comercializado pela Meda Pharmaceuticals Inc. e o segundo é comercializado pela AOP Orphan Pharmaceuticals AG na forma de cápsulas e contém um canabinóide semelhante ao THC. Este é indicado nas náuseas e vômitos provocados por tratamentos de quimioterapia;
- Dronabinol (Marinol<sup>®</sup> e Syndros<sup>®</sup>) – comercializados pela Abbvie Inc. e pela Insys Therapeutics Inc. respectivamente, na forma de cápsulas contendo o primeiro um derivado sintético do THC e o segundo  $\Delta^9$ -THC. Estão indicados na anorexia em doentes com VIH e nas náuseas e vômitos provocados pelos tratamentos de quimioterapia.<sup>23</sup>

É um medicamento que aguarda aprovação por parte da FDA:

- Epidiolex - formulação purificada do CBD produzido pela GW Pharmaceuticals, é o primeiro medicamento derivado de um composto da *marijuana* com efeito terapêutico nas formas raras de epilepsia, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet e espasmos infantis.<sup>24</sup>

Na América do Norte estes medicamentos estão autorizados em 31 Estados Americanos e no Canadá (exceto o Dronabinol que foi retirado do mercado do canadiano em 2012), existindo em todos eles limitações de utilização. Em Agosto de 2016, o ministério da saúde do Canadá aprovou um novo regulamento que permite o acesso à *cannabis* para uso terapêutico, permitindo aos doentes produzir uma quantidade limitada ou terem acesso à produção da mesma por parte de terceiros.<sup>23</sup>

Na Europa a autorização para utilizar este tipo de medicamentos é dada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e atualmente o Sativex é aquele que tem aprovação na maior parte dos países europeus.<sup>23</sup>

Tabela I- Adaptado da tabela dos países com autorização de utilização de medicamentos derivados contendo canabinóides na Europa e em Israel<sup>23</sup>

Nabiximole (Sativex <sup>®</sup> )	Nabilona	Dronabinol
Alemanha	Alemanha	Áustria

Áustria	Áustria	Croácia
Bélgica	Croácia	França (de forma
Dinamarca	(França de forma	temporária)
Eslováquia	temporária)	Suíça (com autorização
Espanha	Reino Unido	especial)
Finlândia		
França		
Holanda		
Islândia		
Israel		
Itália		
Lituânia (em ensaios		
clínicos)		
Luxemburgo		
Malta		
Noruega		
Polónia		
Portugal		
Reino Unido		
Suécia		
Suíça		



### 3. Benefícios terapêuticos da *Cannabis* e o possível papel no combate à crise de opióides

As Academias de Ciências, Engenharia e Medicina dos Estados Unidos da América nomearam, em 2016, um comité de 16 membros de diferentes áreas para realizarem uma revisão sistemática de todos os artigos até aí publicados sobre os benefícios terapêuticos da utilização medicinal de *cannabis*.<sup>25</sup>

Os resultados da revisão serão apresentados abaixo na forma de tabela.

Tabela 2 – Conclusões da revisão sistemática realizada por Abrams, 2018 sobre as indicações terapêuticas da *cannabis* medicinal<sup>25</sup>

Evidência forte	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dor crónica;</li><li>• Náusea e vômitos provocados por tratamentos de quimioterapia;</li><li>• Espasmos associados à Esclerose Múltipla;</li></ul>
Evidência moderada	<ul style="list-style-type: none"><li>• Distúrbios de sono</li></ul>
Evidência limitada	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stress pós traumático</li><li>• Anorexia</li><li>• Ansiedade</li><li>• Síndrome de Tourett</li></ul>
Sem evidência	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cancro</li><li>• Epilepsia</li><li>• Doenças neurodegenerativas</li><li>• Síndrome do colon irritável</li></ul>

Apesar das evidências encontradas pela revisão sistemática de Abrams, em 2018, relativas as indicações terapêuticas mais evidentes da *cannabis*, o seu uso medicinal suscita ainda dúvidas por parte dos profissionais de saúde, porque não existem dados definitivos relativos à eficácia, qualidade e segurança da planta.<sup>26</sup>

Em 2015, Bjorn Jensen *et al.* realizaram uma revisão da literatura sobre alguns ensaios clínicos realizados, até então, com a *cannabis*. O número de ensaios

identificados como aleatorizados e controlados foi pequeno e focavam-se na utilização da *cannabis* na dor oncológica, dor neuropática, dor aguda e dor crónica. O estudo concluiu que os ensaios clínicos sobre a *cannabis* com qualidade elevada eram limitados, no entanto, existe evidência dos seus benefícios terapêuticos na dor crónica, dor neuropática, na esclerose múltipla e no VIH. <sup>27</sup>

O potencial da *cannabis* no alívio dos sintomas da dor crónica leva a que os *stakeholders* considerem a sua legalização uma das estratégias para fazer frente à crise de opióides vivida na América. Em Fevereiro de 2018, dois artigos na *JAMA International Medicine* demonstravam resultados positivos sobre o papel que a legalização da utilização de *cannabis sativa* poderia ter no combate à crise de opiáceos que a América atravessa. <sup>2</sup>

Alguns estudos já haviam indicado que a legalização do uso terapêutico da *cannabis* poderia ter um efeito positivo no abuso de opióides existente na população norte-americana. O efeito de substituição, uma teoria aplicada em economia que avalia o comportamento dos consumidores quando aparece um produto que satisfaz a mesma necessidade, mas a um preço mais baixo do que o outro, poderá ser aplicado ao papel que a legalização da utilização da *marijuana* teria na crise do abuso de opióides. Segundo a *JAMA International Medicine* (2014), nos estados norte americanos onde existem leis que regulam o uso terapêutico da *cannabis* há uma diminuição de 24,8% nas mortes por overdose de opióides. <sup>28</sup>

O efeito clínico da *cannabis* ao nível da dor tem sido regularmente investigado. Em 2011, Abrams DI, *et al* da Universidade da Califórnia realizaram um estudo com 21 participantes (10 mulheres a utilizar oxicodona e 11 homens a utilizar morfina) com *cannabis* a ser administrada através do sistema respiratório. Os participantes utilizavam analgésicos opióides para o tratamento da dor de diferentes origens, e o estudo concluiu que a inalação de *cannabis* aumentava o efeito analgésico em indivíduos com dor crónica. Apesar destes resultados positivos, os autores do estudo reconheceram que este apresentava algumas limitações, sendo uma delas o reduzido número de participantes. <sup>27</sup>

#### 4. Efeitos adversos da utilização da *Cannabis* e os riscos da sua legalização

A *cannabis* é uma das drogas ilegais mais utilizadas, com pelo menos 190 milhões de habitantes a usarem esta planta, principalmente por via inalatória.<sup>29</sup>

No entanto uma das possíveis consequências da utilização de *cannabis* relaciona-se com o seu potencial de dependência, que está diretamente relacionada com a idade com que se começa a utilizar. Assim, quanto mais cedo se começa a consumir, maior a probabilidade de sofrer dependência, podendo mesmo levar à síndrome de abstinência. Existe também uma relação entre o consumo de *marijuana* na adolescência e uma probabilidade maior de vir a utilizar outras drogas de abuso.<sup>30</sup>

O consumo regular de *cannabis* demonstrou também provocar danos a nível cognitivo, podendo levar a depressão, ansiedade e esquizofrenia. As alterações a nível cerebral são mais evidentes quando o seu consumo se inicia numa fase precoce da vida, podendo comprometer os resultados escolares dos utilizadores. A nível motor, a *marijuana* interfere com a condução de veículos, sendo esta interferência aumentada quando é usada de forma concomitante com álcool. A utilização de *cannabis* pode também levar a sintomas de bronquite pulmonar.<sup>31</sup>

Por isso, a legalização da *cannabis* implica a necessidade de existirem regras referentes à sua utilização porque, apesar das evidências dos seus benefícios terapêuticos como qualquer outro fármaco apresenta efeitos adversos principalmente quando usada de forma crónica. Existem estudos que demonstram que utilizadores crónicos de *cannabis* podem vir a sofrer de ataques de pânico, aumento da ansiedade, capacidade de julgamento comprometida e aumento do tempo de reação, aumentando a probabilidade de aparecerem sintomas psicóticos.<sup>4</sup>

O objetivo de colocar regras na utilização dos derivados da *marijuana* é diminuir a probabilidade da sua utilização por parte de menores, diminuir a probabilidade de conduzir sob o efeito da *cannabis*, diminuir a probabilidade de dependência e diminuir a probabilidade da utilização concomitante com álcool.<sup>4</sup>

A regulamentação da sua utilização também é necessária pelos efeitos adversos que o consumo de *marijuana* pode provocar, que vão acabar por aumentar com a legalização, e pela necessidade de existirem leis relativas aos locais de venda, à idade a partir do qual se pode consumir e à publicidade que se poderá fazer sobre a *cannabis*,

de forma a prevenir que as indústrias de tabaco não tomem conta do mercado e utilizem a legalização como oportunidade de negócio, instigando o consumo. <sup>32</sup>

Não nos esqueçamos que pelo facto de não existirem dados suficientes sobre a segurança da utilização da planta, os profissionais de saúde estão perante uma situação que, embora legal, pode colocar em causa a sua ética profissional aquando da prescrição, ou dispensa, porque não existe conhecimento suficiente acerca dos efeitos adversos que podem ocorrer. <sup>26</sup>

## 5. Estratégias e indicadores para monitorização do abuso de medicamentos de prescrição

A legalização da utilização terapêutica da *cannabis* e o combate ao abuso da prescrição de opióides movem os profissionais de saúde e os governantes na busca de formas de prevenir o abuso destas substâncias, mas também na definição de um circuito seguro de distribuição que permita que os doentes que beneficiam destas terapêuticas possam utiliza-las de forma segura e sem constrangimentos legais.

Apesar do potencial de abuso da *cannabis* ser conhecido, quando entrar no mercado, não existem garantias que esta não vai ser utilizada de forma incorreta, tal como aconteceu com os opióides. Por isso, existem indicadores válidos que permitem rastrear o consumo destas substâncias, bem como estratégias que ajudam na monitorização da prescrição e uso terapêutico dos doentes, contribuindo assim para a prevenção da utilização abusiva.

Os indicadores medem o consumo destes medicamentos e a extensão em que estes estão a ser utilizados por outro indivíduo que não que não aquele a quem foram prescritos, permitindo alertar as autoridades minimizando estas situações. Para estabelecer estes indicadores podem ser utilizadas as bases de dados de prescrição, que também são usadas em estudos de farmacoepidemiologia, sendo úteis para avaliar o consumo e acompanhar os doentes que os utilizam durante um determinado período de tempo. Pauly *et al* analisaram dois métodos que avaliam os indicadores sobre o abuso de psicotrópicos. O Método de Clustter agrupa os doentes a quem são prescritos estes medicamentos de acordo com as suas características e a probabilidade de desviarem estes medicamentos para outra pessoa, permitindo assim estabelecer uma proporção dos desvios de prescrição. Outra forma de avaliar o abuso de substâncias com potencial de dependência é a avaliação do número de prescritores a quem o mesmo doente recorre para obter os medicamentos (o designado *Doctor shopping* nos EUA).<sup>33</sup>

Controlar a prescrição e o acesso a estas substâncias, quando estas entram no mercado, também é importante para impedir o abuso. A elaboração de *guidelines* de prescrição para os profissionais de saúde e a educação dos doentes para o uso adequado destas substâncias, são estratégias que permitem controlar o acesso. Os doentes devem saber do potencial de dependência do fármaco que estão a utilizar e

que este deve apenas ser usada para a situação que foi prescrita, nas doses adequadas e no tempo necessário, não devendo ser usado por outrem. Os profissionais de saúde devem utilizar estas substâncias quando todas as outras terapêuticas não mostraram resultados, devem começar pela dose mais baixa e devem estar alerta para os possíveis sinais de dependência, acompanhando regularmente o estado clínico do doente. O desenvolvimento de fórmulas com menor potencial de abuso, como sistemas de libertação controlada é também outra abordagem para combater o uso ilegal destas substâncias. Atualmente existem formulações que controlam a quantidade de fármaco que chega ao sistema de recompensa do cérebro, permitindo que o fármaco tenha o seu efeito terapêutico mas não tenha o efeito de satisfação que provoca a dependência. A implementação de programas de monitorização de prescrição é outra das formas de combater o abuso de psicotrópicos. Estas bases de dados contêm a informação sobre cada prescriptor e quantidade de medicamento que este prescreve, tornando possível avaliar se há sobre prescrição de algum tipo de substância, mas também permite rastrear se são prescritas ao mesmo doente quantidades exageradas destas substâncias. <sup>1</sup>

## 6. Legalização da *cannabis* em Portugal e o papel das farmácias comunitárias

Em Fevereiro de 2018, a Ordem dos Farmacêuticos emitiu uma proposta de trabalho sobre a utilização da *cannabis* para fins terapêuticos. A conclusão a que o grupo de trabalho chegou foi que não existe evidência científica suficiente que garanta a eficácia e segurança da utilização de *cannabis* para fins terapêuticos, mas que há evidências suficientes que demonstram a sua toxicidade. Por isso, havendo já autorização por parte do Infarmed para a comercialização do Sativex<sup>®</sup> em Portugal, não existia necessidade de autorizar a utilização de *cannabis* para fins terapêuticos, pois existe já um medicamento à base de canabinóides que satisfaz essas necessidades.<sup>34</sup>

Contudo, a 15 de Junho de 2018 o parlamento aprovou a utilização da *cannabis* para fins medicinais em Portugal. A prescrição de produtos à base da planta *cannabis* vai ser feita apenas se outros tratamentos convencionais não surtirem os efeitos terapêuticos desejados ou no caso de estarem a provocar efeitos adversos. Os medicamentos, preparações e substâncias à base de *cannabis* vão ser dispensados nas farmácias mediante a apresentação de receita especial (conforme modelo a aprovar por portaria do membro do Governo) e deve conter a identificação do utente e do prescriptor, do medicamento a ser dispensado, a posologia, dosagem e via de administração. O farmacêutico é responsável por aviar este tipo de produtos e não poderá aviar receitas que já tenham sido dispensadas. Esta lei entrou em vigor no dia 1 de Julho de 2018.<sup>35</sup>

## 7. O papel do farmacêutico e das farmácias no uso terapêutico de drogas de abuso

O bem-estar da população em geral e a saúde dos doentes é das responsabilidades maiores de qualquer farmacêutico, por isso o seu papel no combate ao abuso de drogas de prescrição é fulcral. Não só a nível da farmácia comunitária, através do controlo das prescrições e na educação da utilização destas, mas também ao nível científico e na descoberta de formulações com menor potencial de dependência.

Em Portugal existe um controlo rigoroso por parte das autoridades no que toca à dispensa de opióides na farmácia, e o mesmo vai acontecer com os produtos à base de *cannabis*, que passarão também a ser dispensados na farmácia.

À semelhança do que ocorre nos EUA, deverão ser implementados sistemas de monitorização de prescrição, podendo essas monitorizações ser feitas aquando da prescrição mas também no ato de dispensa destes medicamentos por parte do farmacêutico, gerando alertas quando são detetadas várias prescrições da mesma substância de diferentes médicos, bem como a utilização concomitante de opióides com benzodiazepinas. Existem evidências que demonstram que quando implementados de forma correta este tipo de monitorização diminui o abuso de medicamentos de prescrição e pode vir a ser uma das estratégias para prevenir o abuso de medicamentos à base de *cannabis* por parte da população. O sistema de descriminalização que Portugal implementou no combate as drogas de abuso desde 2001 é referenciado por autores como Beth Macy no livro “Dopesick” (2018) e Gleen Greenwald no estudo “Drug Decriminalization in Portugal: Lessons for Creating Fair and Successful Drug Policies” (2009) como um exemplo de sucesso nas políticas para combater o abuso de drogas. O papel que as farmácias comunitárias têm nestas políticas e na implementação de programas complexos de cuidados farmacêuticos, como o da troca de seringas, mais recentemente a dispensa de medicamentos até agora exclusivos dos hospitais, como os antirretrovirais, mas também no desenvolvimento de sistemas de IT demonstram como as farmácias comunitárias se revelam importantes nesta questão. Associações como a ANF e fornecedores de sistemas como a Glintt são também duas empresas importantes que podem ajudar no estabelecimento destes sistemas de monitorização.

14, 36, 37

O contato direto com os utentes na farmácia permite ao farmacêutico educar os utentes sobre prescrições de opióides ou de outros medicamentos com potencial de



dependência, como a *cannabis*, para os cuidados a ter na utilização destas substâncias e para o perigo que existe destes serem utilizados por outras pessoas se não forem bem armazenados. Os dados indicam que 50% da população americana que utiliza indevidamente opióides obtêm-nos de familiares ou amigos para quem foram prescritos.<sup>38</sup>

A utilização concomitante de opióides com benzodiazepinas é outro problema a que o farmacêutico pode estar atento na farmácia comunitária. A interação entre os opióides e as benzodiazepinas aumenta o risco de *overdose* devido à depressão respiratória que estes sedativos também provocam. Vários estudos indicam que muitos dos doentes que sofreram *overdose* por opióides também utilizavam benzodiazepinas. O uso de antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina juntamente com opióides devido ao risco de síndrome serotoninérgica, e deve ser monitorizado pelo farmacêutico durante a dispensa. Em 2016 a FDA emitiu um alerta sobre o risco desta síndrome devido ao uso concomitante destas duas classes de medicamentos.<sup>39</sup> A revisão da terapêutica e o acompanhamento das prescrições do utente permite ao farmacêutico alertar o prescriptor para possíveis interações deste género e educar para o perigo que destas, sendo claro o papel crucial que o farmacêutico terá no combate ao abuso destas substâncias.

Todavia, este controlo não deverá passar pela ação desmotivadora da utilização racional, como forma de evitar a qualquer custo problemas futuros, Não será escudando-se atrás de mitos ou receios infundados que esta contribuição será efetiva, pelo contrário é reconhecendo os benefícios, mas igualmente os riscos, que o papel ativo do farmacêutico comunitário fará a diferença. Para isso são necessários programas de educação robustos, tanto do ponto de vista farmacológico, mas também social e legal, sobre um tema tão complexo como o do desenvolvimento de adições.

## 8. Conclusão

A utilização de fármacos com potencial de criar dependência é, como já vimos, uma discussão controversa. Por um lado, utilização terapêutica destas drogas é necessária, e não deve ser negada, até porque fazê-lo seria ir contra os avanços científicos que foram feitos em relação ao tratamento da dor, um direito humano fundamental por parte dos doentes que sofrem. Por outro lado, a sua utilização indevida acarreta preocupações que podem afetar a sociedade em geral.

O abuso de analgésicos opióides que se observa atualmente nos EUA é parte de uma história complexa que se manifesta nos dias de hoje. Há vários fatores que estiveram na causa deste fenómeno, mas estima-se que a morte por *overdose* de opióides esteja a poucos passos de matar mais americanos numa década, do que as mortes por VIH desde o seu início. Um número importante de epidemiologistas que preveem que os opióides sintéticos se tornem cada vez mais espalhados pela sociedade e que o número de mortes por *overdose* de opióides suba para as 250 pessoas por dia.<sup>14</sup>

É fundamental encontrar um equilíbrio entre o que acontece nos EUA, em que há um claro descontrolo, e a Europa, nomeadamente países como o nosso, em que nem sempre os doentes que de facto beneficiam destas drogas as podem utilizar, pelo medo dos prescritores da sua utilização.

Devemos aprender com o que se passa nos opióides, para prevenir desvios no uso de *cannabis* para fins terapêuticos. O controlo do circuito deste tipo de substâncias é só uma das formas de prevenir a sua utilização errónea. O estabelecimento de programas de monitorização de prescrição, o acompanhamento da terapêutica dos doentes, a utilização de *guidelines* por parte dos prescritores e o uso destas substâncias após terem sido experimentadas outras alternativas primeiro, são outras formas de prevenir a epidemia de abuso, como acontece nos EUA. Do ponto de vista social o caminho deve ser o do acompanhamento e integração e não o do preconceito. Portugal tem dado passos determinantes nesse sentido. O papel das farmácias e do farmacêutico neste sistema foi crucial e deve continuar a sê-lo.

Só o conhecimento, a monitorização atenta e a proximidade do farmacêutico comunitário, permitirão um controlo rigoroso da implementação destas medidas. Espero que esta monografia tenha contribuído para o desenvolvimento deste objetivo.

## Referências

1. DUPONT, R. L. & DUPONT, R. L. Prescription Drug Abuse: An Epidemic Dilemma Prescription Drug Abuse: An Epidemic Dilemma. *J. Psychoactive Drugs* 42:2, (2011) 127–132
2. HILL, K. P. & SAXON, A. J. The Role of Cannabis Legalization in the Opioid Crisis. *JAMA Intern. Med.* (2018) 1–2 doi:10.1001/jamainternmed.2018.0254
3. PIOMELLI D, WEISS S, BOYD G, LICCARDO PACULA R, COOPER Z (2018) CANNABIS AND THE OPIOID CRISIS, CANNABIS AND CANNABINOID RESEARCH 3:1, 108–116, DOI: 10.1089/CAN.2018.29011.RTL.
4. PACULA, R. L., KILMER, B., WAGENAAR, A. C., CHALOUKKA, F. J. & CAULKINS, J. P. Developing public health regulations for marijuana: Lessons from alcohol and tobacco. *Am. J. Public Health* 104, (2014) 1021–1028
5. FROST, E. A. M. Cannabis: A Review of the Good and the Bad. 33, (2019) 1–12
6. DI MARZO, V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends Pharmacol. Sci.* 27, (2006) 134–140
7. LAFAYE, G., KARILA, L., BLECHA, L. & BENYAMINA, A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin. Neurosci.* 19, (2017) 309–316
8. BROOK, K., BENNETT, J. & DESAI, S. P. The Chemical History of Morphine: An 8000-year Journey, from Resin to de-novo Synthesis. *J. Anesth. Hist.* 3, (2017) 50–55
9. JOE SCHWARCZ. The Right Chemistry: A history of morphine. *The Right Chemistry: A history of morphine* Available at: <http://montrealgazette.com/opinion/columnists/the-right-chemistry-a-history-of-morphine>. (Acedido a 22 de Agosto de 2018);
10. PASTERNAK, G. W. & PAN, Y.-X. Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept. *Pharmacol. Rev.* 65, (2013) 1257–1317
11. PATHAN, H. & WILLIAMS, J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br. J. Pain* 6, (2012) 11–16
12. KOSTEN, T. & GEORGE, T. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Sci. Pract. Perspect.* 1, (2002) 13–20

13. PERGOLIZZI, J. V., LEQUANG, J. A., BERGER, G. K. & RAFFA, R. B. The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: *Pain Ther.* **6**, (2017) 1–16
14. MACY, B., (2018), *Dopesick I*, Hachette UK, Nova Iorque
15. SCHUSTER, C. R. History and current perspectives on the use of drug formulations to decrease the abuse of prescription drugs. *Drug Alcohol Depend.* **83**, (2006) 8–14
16. WEINER, S. G., MALEK, S. K. & PRICE, C. N. The Opioid Crisis and Its Consequences. *Transplantation* **101**, (2017) 678–681
17. VADIVELU, N., KAI, A. M., KODUMUDI, V., SRAMCIK, J. & KAYE, A. D. The Opioid Crisis : a Comprehensive Overview. *Curr. Pain Headache Reports* **22:16**, (2018) 1–6
18. ROSE A. RUDD, MSPHI; NOAH ALESHIRE, JDI; JON E. ZIBBELL, PHDI; R. MATTHEW GLADDEN, P. & ON. Increases in Drug and Opioid Overdose Deaths — United States, 2000–2014 Rose A. Rudd, MSPHI; Noah Aleshire, JDI; Jon E. Zibbell, PhDI; R. Matthew Gladden, PhDI On. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **64**, (2016) 1375–1377
19. ROSA, P. M. Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não oncológica. *Dgsaude I*, (2015) 1–6
20. O'BRIEN, T. et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur. J. Pain (United Kingdom)* **21**, (2017) 3–19
21. APED. PORTUGAL ASSINA A DECLARAÇÃO DE MONTREAL. *PORTUGAL ASSINA A DECLARAÇÃO DE MONTREAL* Available at: <http://www.aped-dor.org/index.php/a-aped/declaracao-de-montreal>. (Accessed: 22nd August 2018)
22. INFARMED I.P. Decreto-Lei N°15/93, De 22 De Janeiro. *Diário da República, 1.ª série* **18**, (1991) 234–52
23. ABUHASIRA, R., SHBIRO, L. & LANDSCHAFT, Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *Eur. J. Intern. Med.* **49**, (2018) 2–6
24. RAMBARAN, K. A., CHU, M., JOHNSON, T. B. & ALZGHARI, S. K. The Current Landscape of Marijuana and Pharmacogenetics. *Cureus* **9**, (2017) 7–10
25. ABRAMS, D. I. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur. J. Intern. Med.*

- 49, (2018) 7–11
26. SAGY, I., PELEG-SAGY, T., BARSKI, L., ZELLER, L. & JOTKOWITZ, A. Ethical issues in medical cannabis use. *Eur. J. Intern. Med.* **49**, (2018) 20–22
  27. ABRAMS, D. I., COUEY, P., SHADE, S. B., KELLY, M. E. & BENOWITZ, N. L. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* **90**, (2011) 844–851
  28. LUCAS, P. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. *Harm Reduct. J.* **14**, (2017) 10–15
  29. GORELICK, D. A. et al. Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend.* **123**, (2012) 141–147
  30. HALL, W. & DEGENHARDT, L. Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. (2007) 393–397
  31. VOLKOW, N. D., BALER, R. D., COMPTON, W. M. & WEISS, S. R. B. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N. Engl. J. Med.* **370**, (2014) 2219–2227
  32. BARRY, R. A., HIILAMO, H. & GLANTZ, S. A. Waiting for the opportune moment: The tobacco industry and marijuana legalization. *Milbank Q.* **92**, (2014) 207–242
  33. PAULY, V. et al. Which indicators can public health authorities use to monitor prescription drug abuse and evaluate the impact of regulatory measures? Controlling High Dosage Buprenorphine abuse. **113**, (2011) 29–36
  34. ANA, D., MARTINS, P. & BRUNO, D. Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos. 1–12
  35. DECRETO N.º 218/XIII Regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais.
  36. COMPTON, W. M., JONES, C. M., STEIN, J. B. & WARGO, E. M. Promising roles for pharmacists in addressing the U.S. opioid crisis. *Res. Soc. Adm. Pharm.* (2018) doi:10.1016/j.sapharm.2017.12.009
  37. POLICIES, S. D. Drug DECRIMINALIZATION.
  38. JONES, C. M. & PAULOZZI, L. J. Blood Culture Use in the Emergency Department in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia Routine blood cultures for all patients hospitalized with. **174**, (2014) 803–806

39. FDA. FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines ; requires its strongest warning. *Drug Saf. Commun.* (2016)

# Anexos

## Nota de devolução

L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA

De:  
 Direcção Técnica: Dr. Paulo César E. Santos  
 L.M.P.Q.F. Suc. Coimbra  
 3000-237 COIMBRA  
 Telef.: 239 701772  
 Fax : 239 780892  
 N.º. Contribuinte : 600019675  
 C.R.C. 99001  
 Matrícula N.º. 99001  
 Capital Social

### Nota de Devolução Nº:71828/31

(Triplificado)

Código AT: 6262736070


Exmo(s) Sr(s):

**COOPROFAR**  
 Z.I. PORTELINHA - RUA PEDRO J. FERREIRA, 200/210  
 GONDOMAR  
 GONDOMAR  
 4429-209 GONDOMAR

N.º. Contribuinte 500 336 512

Data: 12-03-2018 11:18:01 V/Doc.:

Código	Nome Comercial	Validade	Qtd	Bon	IVA	P.V.P.	P.V.F.	Valor
<b>Retirado Mercado</b>								
5667027	Tramadol + Paracetamol Krka 75 Mg + 65		2	0	6%	7,89 €	5,84 €	11,68 €
Documento Origem: Factura F /F16018144 // 15-11-2016								
			2					11,68 €
Carga . . . : L.M.P.Q.F. Suc. Coimbra		3000-237 COIMBRA	Data: 12-03-2018	Hora: 11:47	Viatura:			
Descarga : Z.I. PORTELINHA - RUA PEDRO J. FERREI		4429-209 GONDOMAR	Data:	Hora:	00-00-01			
RETIRADO DO MERCADO								

*Anexo Mercado*  
  
 12-03-2018  
 MILITAR

Resumo de Totais por IVAS			
Taxa	Incidência	I.V.A.	TOTAIS
6,0%	11,68 €	0,70 €	12,38 €
	11,68 €	0,70 €	12,38 €

MF9v-Processado por programa certificado n.º478/AT  
 [Sobre Licença de Software - Informática, Unipessoal, Lda.] [3981] Este documento não serve de factura  
 [SPHarm v4.48.5s] (Mod. DV001) Página 1 de 1

Pedido de encomenda

L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA (NIF: 600019675)

sexta-feira, 9 de Março de 2018

**Recepção de Encomenda Nº: 6910**

<b>Fornecedor:</b> Empifarma (22100294)	<b>Operador:</b> ESTAGIÁRIA FARM1	Moeda
<b>Data Recepção:</b> 09-03-2018 15:48:13	<b>Doc. Fornecedor:</b> Factura 621343	09-03-2018 Euro

Código	Nome Comercial	Enc	Rec	Bon	IVA	Val.	P.V.P.	P.V.F.	Valor
6466797	DUCRAY KELUAL EMULSAO50ML		2	0	23%	06-2020	12,18 €	7,13 €	14,26 €
4361788	VISACOR 10 MG 10 MG 60 COMP. REVEST. POR PE		2	0	6%	05-2020	42,11 €	31,67 €	63,34 €

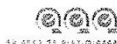
Taxa	Cálculos SPharm			Documento Fornecedor		
	Incidência	IVA	Total	Incidência	IVA	Total
6%	63,34 €	3,80 €	67,14 €	63,33 €	3,80 €	67,13 €
23%	14,26 €	3,28 €	17,54 €	14,25 €	3,28 €	17,53 €
<b>Total</b>	<b>77,60 €</b>	<b>7,08 €</b>	<b>84,68 €</b>	<b>77,58 €</b>	<b>7,08 €</b>	<b>84,66 €</b>



Fatura



**COOPROFAR, CRL**  
 Rua Pedro José Ferreira, 200/210  
 4420 612 GONDOMAR  
 Capital Social: VARIÁVEL  
 EMAIL: cooprofar@cooprofar.pt URL: www.cooprofar.pt  
 IBAN: PT50 0010 0000 37745770001 59



Tel: 223401000 Fax: 223401055 NIF: PT 500 336 512

C.R.C. de Gondomar n.º: 500336512

IBAN: PT50 0010 0000 37745770001 59

**FACTURA F F/17978505**  
**AG** PÁGINA: 1 / 2  
 DATA: 2018-03-10  
 GUIA Nº: 24587609  
 IMPRESSÃO: 2018-03-10 01:57  
 NORMAL 20%  
 V/REF: 15438

Processado por programa certificado nº 1877/AT

Carga: GONDOMAR  
 Rua Pedro José Ferreira, 200/210  
 4420-612 GONDOMAR

**23888 LABORATORIO MILITAR-COIMBRA (SUCURSAL)**  
 DE PROD. QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS  
 RUA VANDELLI (JARDIM BOTÂNICO)  
 3000 237 COIMBRA  
 Contrib. nº PT 600019675

**20023888**



27754804

LABORATORIO MILITAR-COIMBRA (SUCURSAL)  
 RUA VANDELLI (JARDIM BOTÂNICO)  
 3000 237 COIMBRA

CÓDIGO	DESIGNAÇÃO	PED.	ENV.	V.UNIT	PVA	DESC.	IVA	INFORM.	P.V.F.	VAL(EUR)	CAIXA
7088460	A-DERMA EXOMEGA GEL CORPO E CABELO 500ML	1	1	10,00	NETT	23%		F122	10,00	10,00	108701
6565192	BARRAL CREME GORDO (BOIAO) 200 GRS	2	2	9,80	NETT	23%		A15747	9,80	19,60	108701
6870956	BARRAL CREME GORDO COLEO AMENDOAS 200ML	1	1	12,38	NETT	23%		A1621M7	12,38	12,38	108701
6150920	BETALFATRUS TRAT. UNHAS 3,3 ML	1	1	18,10	NETT	23%		196M	18,10	18,10	108701
B1 8680811	BRUFEN - 600 MG 60 COMP REV PEL	2	2	6,18	4,59	6%		83779PC	4,95	9,90	108701
B4 5037601	CIRCADIN 2 MG 21 COMPRIMIDOS LP	1	1	19,57	13,58	6%		70116	14,97	14,97	108701
6874867	ELGYDIUM CLINIC RECARGA RED 3 UNI.	1	1	2,83	NETT	23%		088171434	2,83	2,83	108701
B4 5351432	ESOMEPRAZOL TOLIFE 40 MG 56 COMP.	1	1	16,54	10,92	6%		172652	12,26	12,26	108701
8834101	EUPHON 70 PAST.	2	2	5,11	NETT	6%		DS1092	5,11	10,22	108701
6961961	FILORGA HYDRA-HYAL 30 ML	1	1	31,76	NETT	23%		ZUF07CS	31,76	31,76	108701
B2 2223980	FLUTAIDE INALADOR NASAL AQUOSO X 120	2	2	8,59	5,83	6%		VN2Y	6,48	12,96	108701
9084210	HEXTRIL SOLUTO 400 ML.	1	1	8,60	NETT	6%		K2365AR	8,60	8,60	108701
B3 3212289	HYTACAND 16 MG 28 COMPRIMIDOS	1	1	10,95	7,29	6%		U1134B	8,15	8,15	108701
6834937	LETI AT-4 FACIAL FP20 50 ML	1	1	9,08	NETT	23%		L1701	9,08	9,08	108701
B2 5594510	LISONORM 20 MG + 10 MG 30 COMPRIMIDOS	2	2	8,97	6,16	6%		T77308B	6,82	13,64	108701
7386227	MAXNESIO CARDIO 60 CAPSULAS	1	1	9,27	NETT	23%		MA0118	9,27	9,27	108701
9679720	NASORHINATHIOL NEBULIZADOR 15 ML	1	1	4,56	NETT	6%		71498	4,56	4,56	108701
7393249	NEURALEX 60 CAPSULAS	1	1	12,01	NETT	23%		H0594	12,01	12,01	108701
B1 5033451	PANTOPRAZOL ALTER 40 MG 56 COMP GASTRO	2	2	5,20	3,73	6%		N011A	4,06	8,12	108701
7357160	PRESERVISION 3 60 CAPS	1	1	15,82	NETT	23%		H07850	15,82	15,82	108701
B1 8414425	RIVOTRIL - 2 MG 30 COMPRIMIDOS	1	1	4,29	2,94	6%		PSI. 17JQ100	3,25	3,25	108701
6598052	ROCHE POSAY KERIUM INTENSIVO CH. 125 ML	1	1	7,90	NETT	23%		44P06S	7,90	7,90	108701
B1 2055184	SIRDALUD 2 MG 10 COMPRIMIDOS	1	1	2,42	1,30	6%		K0753	1,58	1,58	108701
3700481	STREPFEN MEL E LIMAO 8,75MG 16 PASTILHAS	1	1	5,07	NETT	6%		DA563	5,07	5,07	108701

A TRANSPORTAR:

262,03

