

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

José Rodrigues dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Cannabis Medicinal* – Interesse Farmacológico e Terapêutico” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação do Dr. Pedro Baptista, Dr. Ricardo Andrade e Professor Doutor Saul Pereira da Costa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2019

José Rodrigues dos Santos

**Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Cannabis*
Medicinal – Interesse Farmacológico e Terapêutico”**

Sob a orientação do Dr. Pedro Baptista,
Dr. Ricardo Andrade e Professor Doutor Saul Pereira da Costa, apresentados à Faculdade
de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas do
Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

DECLARAÇÃO DE HONRA

Eu, **José Rodrigues dos Santos**, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº **2014214032**, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “**Cannabis Medicinal – Interesse Farmacológico e Terapêutico**” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2019.

A handwritten signature in black ink that reads "José Rodrigues dos Santos". The signature is written in a cursive style with a large initial 'J'.

(José Rodrigues dos Santos)

*À minha família, por todo o apoio prestado e amor incondicional,
Aos meus amigos e à Tertúlia, pelos momentos e experiências partilhados,
À Imperial TAFFUC pela música e por todas as aprendizagens conquistadas,
A Coimbra, por dar lugar a esta viagem.*

ÍNDICE

CAPÍTULO I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA – FARMÁCIA UNIVERSAL	9
1 - INTRODUÇÃO	10
2 - FARMÁCIA UNIVERSAL	11
3 - ANÁLISE SWOT	11
3.1 – PONTOS FORTES	11
3.1.1 – Flexibilidade de horário	11
3.1.2 – Integração na equipa	12
3.2 – PONTOS FRACOS	12
3.2.1 – Carga de horas obrigatórias	12
3.2.2 – Aconselhamento dermocosmético	12
3.2.3 – Reduzida atividade de medicamentos manipulados	13
3.3 – OPORTUNIDADES.....	13
3.3.1 – Interação com o público	13
3.3.2 – Serviços de saúde e bem-estar	13
3.2.3 – Associação molécula/nome comercial	13
3.2.4 – Medicamentos homeopáticos	14
3.4 – AMEAÇAS.....	14
3.4.1 – Tentativa constante de adquirir MSRM	14
3.4.2 – Medicamentos esgotados	15
3.4.4 – Cross-selling	15
4 – CASOS CLÍNICOS	15
4.1 - Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	15
5. CONCLUSÃO	18
BIBLIOGRAFIA	19
CAPÍTULO II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA - OWLPHARMA	20
Lista de Abreviaturas	21
1 - INTRODUÇÃO	22
2 - OWLPHARMA CONSULTING, LDA	23

3 - ANÁLISE SWOT	23
3.1. PONTOS FORTES.....	24
3.1.1. Integração na equipa	24
3.1.2. Formações constantes.....	24
3.1.3. Autonomia na realização de tarefas	24
3.1.4. Feedback sobre tarefas realizadas.....	24
3.2. PONTOS FRACOS.....	25
3.2.1. Método de trabalho principalmente informático	25
3.3. OPORTUNIDADES.....	25
3.3.1. Realizar tarefas em 2 campos de ação distintos	25
3.3.2. Integração de conhecimentos adquiridos	26
3.3.3. Treino de competências (linguísticas, informáticas, bibliográficas).....	26
3.4. AMEAÇAS.....	27
3.4.1. Tarefas dependentes dos pedidos dos clientes.....	27
3.4.2. Termos técnicos.....	27
4 - CONCLUSÃO	28
CAPÍTULO III – Monografia “CANNABIS MEDICINAL – INTERESSE FARMACOLÓGICO E TERAPÊUTICO	29
RESUMO	30
ABSTRACT	31
Lista de Abreviaturas	32
CANNABIS – INTRODUÇÃO	33
Contextualização histórica e legal (pária ou panaceia).....	33
COMPOSIÇÃO E TOXICOLOGIA	36
Taxonomia dos canabinóides.....	36
Sistema Endocanabinóide.....	41
GPCR CB ₁ / CB ₂	41
Anandamida / 2-AG	41
FARMACOCINÉTICA	43
Absorção.....	43

Distribuição.....	44
Metabolização	45
Eliminação	46
UTILIZAÇÕES TERAPÊUTICAS	47
Lista de indicações terapêuticas definidas pelo INFARMED I.P.	47
CONCLUSÃO	50
BIBLIOGRAFIA	51
Anexos	56

CAPÍTULO I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA UNIVERSAL



FARMÁCIA
UNIVERSAL

Praça 8 de Maio, 32
3000-300 Coimbra

T. 239 823 744
farmaciauniversalcoimbra@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O campo farmacêutico é um dos vários ramos das Ciências da Saúde que revela grande complexidade, no entanto a força de todas as engrenagens que desempenham tão importantes funções ao longo de todo o percurso do medicamento, convergem num ponto de contacto de extrema relevância. Sendo essa, provavelmente a fase mais humana de todo o processo, uma vez que é o ponto de contacto com a população, onde é feita a dispensa de medicamentos ao público.

Para além do meio hospitalar, os locais preferentemente especializados para esse propósito são as farmácias comunitárias.

As farmácias comunitárias desempenham um papel fulcral na saúde individual de cada um, que progride para um bem geral da saúde pública. São muitas vezes locais, não só de dispensa de medicamentos, que nas devidas circunstâncias são com certeza essenciais para melhorar a qualidade de vida dos utentes, mas também locais de aconselhamento terapêutico ou mesmo a nível de nutrição, como também de “pré-diagnósticos”, uma vez que é comum alguém dirigir-se primeiro à farmácia mesmo antes de consultar o médico. Por outro lado, e por serem o meio mais próximo das populações, funcionam também como intermédio das reclamações e insatisfações dos utentes, que não serão sempre válidas, mas que ainda assim são indispensáveis à evolução dos serviços farmacêuticos em geral, como também promovem o desenvolvimento das farmácias em direção ao bem-estar e satisfação dos seus utentes.

Dito isto, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas nunca poderia ser absoluto sem a oportunidade de aplicar os conhecimentos no mundo real, funcionando como cimentação e integração das aprendizagens absorvidas ao longo do percurso académico, realizando o estágio em farmácia comunitária.

Conquanto, o farmacêutico demonstre ser um profissional de saúde que abarca um vasto leque de capacidades e de locais de ação onde pode e deve exercer a sua atividade, na minha opinião o seu maior propósito será sempre e seja qual for a função que desempenha, *“contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde”* – Estatutos da Ordem do Farmacêutico.

E é nessa posição que a empatia, o aconselhamento e a dedicação às pessoas, aliados a um constante desenvolvimento e evolução pessoais, tem realmente importância no bom desempenho do farmacêutico, neste caso de farmácia de oficina e logicamente, no sucesso da sua farmácia.

Neste relatório, através de uma análise SWOT, Strengths (Forças), Weaknesses (Fraquezas), Opportunities (Oportunidades) e Threats (Ameaças), pretendo enumerar os

pontos positivos bem como os negativos, numa perspetiva interna, as oportunidades e as ameaças, numa perspetiva externa, relativos às vivências e experiências arrecadadas durante todo o meu estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Universal, situada na Praça 8 de Maio, em plena baixa de Coimbra, entre os meses de janeiro e maio de 2019.

2 – FARMÁCIA UNIVERSAL

A Farmácia Universal, uma das farmácias mais antigas da baixa de Coimbra, continua a exercer as suas funções e a oferecer serviços farmacêuticos da melhor qualidade.

Situada na Praça 8 de Maio, de frente para o edifício da Câmara Municipal de Coimbra, de onde se avista tão bem a ilustre Igreja Santa Cruz.

A equipa é formada por seis farmacêuticos, enumerando por ordem alfabética, Dr. Carlos, Dra. Gilda, Dr. João Duarte, Dr. Pedro Baptista (Diretor Técnico), Dra. Rita Peixoto e Dra. Sofia Ferreira.

3 - ANÁLISE SWOT

DIMENSÃO INTERNA	
PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none">• Flexibilidade de horário• Integração na equipa	<ul style="list-style-type: none">• Carga de horas obrigatórias• Aconselhamento dermocosmético
DIMENSÃO EXTERNA	
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">• Interação com o público• Serviços de Saúde e bem-estar• Associação molécula/nome comercial• Medicamentos homeopáticos	<ul style="list-style-type: none">• Tentativa constante de adquirir MSRM• Cross-selling• Medicamentos esgotados

3.1 – PONTOS FORTES

3.1.1 – Flexibilidade de horário

O primeiro ponto forte que aponto, é a flexibilidade de horário, uma vez que me foi permitido escolher o horário que desejasse, bem como a possibilidade de fazer o número de horas diárias que me fosse confortável, o que me permitiu terminar o estágio em farmácia de oficina a tempo de iniciar o estágio em Indústria.

A Farmácia Universal funciona das 8h às 19h aos dias de semana, e das 8h às 13h aos sábados.

3.1.2 – Integração na equipa

Desde o primeiro dia de estágio que me senti bem recebido e integrado na equipa. Recebido com hospitalidade, encontrei uma equipa capaz de me transmitir os conhecimentos necessários e importantes que valeram o tempo despendido na Farmácia Universal.

3.2 – PONTOS FRACOS

3.2.1 – Carga de horas obrigatórias

Este ponto surge de uma reflexão ponderada, e com a plena noção de que as horas obrigatórias para completar o estágio de farmácia comunitária não são definidas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra nem pelas próprias farmácias.

Os estágios curriculares, como agentes de integração e cimentação dos conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico, desempenham um papel de importante preparação para o mercado de trabalho, uma vez que decorrem em ambiente real.

Não poderia deixar de referir este ponto, uma vez que, tal como muitos colegas meus, tive a necessidade de realizar uma carga de horário semanal superior ao horário laboral comum, de 8 horas diárias, pois a data de início do estágio em Indústria estava definida, e prolongar os estágios até a uma data demasiado próxima do dia da apresentação da monografia, não era opção.

Assim, penso que o estágio em indústria deveria ser creditado, sendo fornecida uma redução no número de horas necessárias para terminar o estágio em farmácia comunitária, uma vez que a área farmacêutica, cada vez em maior crescimento e evolução necessita de profissionais formados e com experiência nas mais variadas áreas, não devendo os alunos que pretendem ingressar na área de indústria ficar em desvantagem com os que apenas pretendem carreira em farmácia comunitária.

3.2.2 – Aconselhamento dermocosmético

Apono o aconselhamento dermocosmético como ponto fraco uma vez que é o campo em que me sinto menos à vontade para relacionar os conhecimentos de forma a conseguir aconselhar a um utente, o produto que se adapte da melhor maneira à sua condição ou efeito pretendido.

No entanto, este aspeto pode também ser visto como uma oportunidade de explorar essa área.

Na minha opinião, necessitaria de mais experiência e prática para me sentir confortável no aconselhamento e venda deste tipo de produtos.

3.3.3 – Reduzida atividade de medicamentos manipulados

Nem todas as farmácias produzem medicamentos manipulados diariamente, uma vez que esse tipo de medicamentos tem atualmente um uso reduzido, sendo apenas prescritos em casos muito específicos.

Aponto como um ponto fraco, pois sentia algum interesse em explorar esse campo, uma vez que me foram transmitidos conhecimentos em várias unidades curriculares do MICEF, que gostaria de colocar em prática.

3.3 – OPORTUNIDADES

3.3.1 – Interação com o público

A interação com o público, ou seja, os doentes e utentes da farmácia será um dos pontos mais importantes do estágio em farmácia de oficina, uma vez que a maior parte da ação farmacêutica acontece na interação e envolvimento entre o utente e o farmacêutico.

Conhecer os diferentes tipos de pessoas, os seus históricos clínicos, causas e necessidades, podem ser grandes vantagens para um farmacêutico em qualquer área profissional que pretenda vingar, uma vez que é uma fonte de perspetivas sobre como estão a ser os medicamentos utilizados, em que casos e circunstâncias e os problemas associados ao seu uso.

Por outro lado, fornece da mesma forma, experiência que pode ser utilizada em casos clínicos posteriores.

3.3.2 – Serviços de saúde e bem-estar

A Farmácia Universal oferece um variado número de serviços ao utente, como medida do peso e altura, testes de glicémia, medida da pressão arterial, bem como consultas de nutrição com a realização de planos de dieta personalizados a cada utente. Aqui, o farmacêutico tem também uma importante função em providenciar aconselhamento ao utente, no que toca à adoção de estilos de vida mais saudáveis e à monitorização de parâmetros vitais, como por exemplo a pressão arterial, sendo o nosso dever também reencaminhar o utente para o médico em casos em que o mais provável seja o agravamento do estado de saúde do utente e seja clara a necessidade de adotar uma terapia adequada, ou se for o caso, revisão da terapia já adotada.

3.2.3 – Associação molécula/nome comercial

Uma das oportunidades que o estágio em farmácia comunitária oferece, é a associação da substância ativa com o nome comercial, uma vez que durante o curso são utilizadas as denominações científicas de forma a harmonizar e normalizar o programa com outros países,

uma vez que o nome comercial pode variar de país para país, ou até entre a mesma molécula, dependendo da dosagem, fórmula farmacêutica, etc.

Assim, uma das formas mais rápidas e fáceis de aprender e associar os nomes, é contactando com os medicamentos todos os dias, o que acontece em ambiente de farmácia de oficina.

3.2.4 – Medicamentos homeopáticos

A homeopatia é fonte de discussão, tanto entre profissionais de saúde como entre cidadãos sem formação na área. Contudo, sem discutir a existência de efeito benéfico ou não, a verdade é que faz parte das escolhas individuais de cada um, e pode ser um ponto forte se a farmácia tirar proveito da procura desses produtos que na maioria das vezes não estão ao dispor em qualquer farmácia comunitária.

A farmácia universal propõe-se a fazer encomendas de uma farmácia situada em Lisboa especializada em produtos homeopáticos, a pedido dos utentes e de acordo com as prescrições que apresentem.

Uma prova de que uma farmácia deve reinventar-se e adaptar-se ao seu público, suprimindo as necessidades dos utentes.

3.4 – AMEAÇAS

3.4.1 – Tentativa constante de adquirir MSRM

Uma das maiores e mais difíceis missões dos profissionais de saúde, em especial dos farmacêuticos, será a de informar o público acerca dos perigos da automedicação sem o supervisionamento de um médico ou de um farmacêutico.

Explicar que a existência de leis que proíbem a venda livre de determinados medicamentos, serve apenas para a proteção da saúde e do bem-estar do doente, pode ser realmente uma prova à capacidade de fazer chegar uma mensagem ao utente que já apresenta previamente uma ideia fixa.

Na maioria das vezes este discurso não é bem recebido pelo utente, que pode chegar a mostrar alguma hostilidade sem fundamento, não se mostrando recetivo a apreender a informação.

Muitas vezes há a desvalorização da potência e eficácia dos medicamentos, o que leva a que os utentes desacreditem da necessidade de prescrição e receita, ou por acharem que a receita serve apenas para usufruírem do desconto de participação.

3.4.2 – Medicamentos esgotados

Durante o período de tempo que decorreu o meu estágio, encontravam-se alguns medicamentos de grande rotação, completamente esgotados a nível dos armazenistas nacionais (por exemplo Aspirina GR® e Sinemet®). Esta ocorrência, transforma-se em ameaça no sentido em que por vezes se tornava impossível aviar a receita de forma completa por falta de medicamentos. Nestas circunstâncias, a farmácia não tem qualquer poder sobre o stock do medicamento. Os utentes são obrigados a deslocar-se a outras farmácias, onde provavelmente irão receber a mesma resposta, ficando assim o seu plano terapêutico comprometido.

No caso de ser possível, era indagado ao utente se poderia dar continuidade à terapêutica com o genérico do medicamento, contudo, existem utentes que se habituariam a determinada marca e não são capazes de alterar a medicação de uma forma tão brusca.

3.4.4 – Cross-selling

Para realizar o *cross-selling* é necessário dominar uma vasta quantidade de conhecimento e experiência no sentido de oferecer o melhor aconselhamento farmacêutico possível, tendo em vista a venda de produtos que se complementem dadas as suas indicações. Sendo que apenas se pode aplicar a suplementos ou produtos naturais, e nunca à venda de medicamentos sujeitos ou não, a receita médica.

Assim, não me senti à vontade o suficiente, nem capaz de assumir a responsabilidade de realizar tal tarefa de forma completamente autónoma, uma vez que estaria a influenciar a decisão do utente, ao aconselhar e a delinear um “plano terapêutico” que o utente iria provavelmente seguir fielmente.

4 – CASOS CLÍNICOS

4.1 - Infecção por *Helicobacter pylori* – “O Sr. Doutor não sabe fazer contas”

Prescrição

Omeprazol, 20 mg, Cápsula gastroresistente

[1 cp de manhã em jejum e outro à noite, durante 1 dia] – x1

Clarithromicina, 500 mg, comprimido revestido

[1 cp de 12 em 12 horas durante 14 dias] – x2

Amoxicilina, 1000 mg, comprimido dispersível

[1 cp de 12 em 12 horas, durante 10 dias] – x2

Medicamentos correspondentes ao CNPEM (Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos)

Medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	DCI	Grupo Homogêneo	CNPEM	Embalagem N.º Unidades Volume
Claritromicina A102 Oral 500 mg [9-16] unidades						
Claritromicina [REDACTED]	500 mg	Comp. libert. modif.	Claritromicina	Claritromicina A102 Oral 500 mg [9-16] unidades	50010514	Blister - 10 unidade(s)
Claritromicina [REDACTED]	500 mg	Comp. libert. modif.	Claritromicina	Claritromicina A102 Oral 500 mg [9-16] unidades	50010514	Blister - 10 unidade(s)
Claritromicina [REDACTED]	500 mg	Comp. libert. prolong.	Claritromicina	Claritromicina A102 Oral 500 mg [9-16] unidades	50010514	Blister - 10 unidade(s)
Claritromicina [REDACTED]	500 mg	Comp. libert. prolong.	Claritromicina	Claritromicina A102 Oral 500 mg [9-16] unidades	50010514	Blister - 10 unidade(s)
Amoxicilina [REDACTED]	1000 mg	Comp. dispersível	Amoxicilina	Amoxicilina A101 Oral 1000 mg [1-16] unidades	50032364	Blister - 16 unidade(s)
Amoxicilina [REDACTED]	1000 mg	Comp. dispersível	Amoxicilina	Amoxicilina A101 Oral 1000 mg [1-16] unidades	50032364	Blister - 16 unidade(s)
Omeprazol [REDACTED]	20 mg	Cáps. gastrorresistente	Omeprazol	Omeprazol A103 Oral 20 mg [21-60] unidades	50008714	Blister - 56 unidade(s)
Omeprazol [REDACTED] 20 mg Cápsulas Gastrorresistentes	20 mg	Cáps. gastrorresistente	Omeprazol	Omeprazol A103 Oral 20 mg [21-60] unidades	50008714	Blister - 56 unidade(s)
Omeprazol [REDACTED] 20 mg cápsula dura gastrorresistente	20 mg	Cáps. gastrorresistente	Omeprazol	Omeprazol A103 Oral 20 mg [21-60] unidades	50008714	Blister - 56 unidade(s)
Omeprazol [REDACTED]	20 mg	Cáps. gastrorresistente	Omeprazol	Omeprazol A103 Oral 20 mg [21-60] unidades	50008714	Blister - 56 unidade(s)

Uma senhora de cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia com uma receita contendo a prescrição para três medicamentos diferentes, comentando que o número de unidades contidos nas caixas dos medicamentos prescritos não eram suficientes tendo em conta a posologia descrita pelo médico.

Ao processar esta informação, averigui a situação juntamente com a utente tendo chegado à mesma conclusão. Assim que abri a receita com a ajuda do SIFARMA percebi que o médico tinha cometido um erro ao prescrever os medicamentos, nomeadamente um dos antibióticos – Claritromicina.

Este tipo de prescrição, de acordo com as normas da Direção Geral de Saúde, destina-se ao tratamento de infeções provocadas por *Helicobacter pylori*, situação confirmada posteriormente pela utente.

Claritromicina, comprimidos de libertação prolongada, devem ser tomados uma vez por dia devido às características inerentes à formulação farmacêutica. A prescrição informava uma posologia de 1 comprimido de 12 em 12h. Ora, de acordo com as *guidelines* para Infeções por *Helicobacter Pylori*, a dosagem de Claritromicina é de 1000 mg diárias, que em caso de comprimidos revestidos por exemplo, devem ser divididas por duas tomas em dois momentos diferentes, no entanto, para comprimidos de libertação prolongada devem ser tomados numa única toma diária à mesma hora.

Na receita referia ainda a Claritromicina em comprimidos revestidos, não correspondendo com o CNPEM.

Uma vez que os medicamentos presentes na receita não correspondiam à posologia, não havia a possibilidade de aviar a receita corretamente, pelo que expliquei à utente que teria que se reencontrar com o seu médico de forma a que este pudesse corrigir a prescrição.

Com a devida explicação a utente foi compreensiva, tendo voltado à farmácia cerca de um dia depois com a correta prescrição.

5. CONCLUSÃO

Terminado o estágio em farmácia comunitária, posso concluir que o farmacêutico de oficina é indiscutivelmente uma figura indispensável no circuito do medicamento, desempenhando funções na prevenção de doenças, na promoção à adesão de terapêutica e na garantia de boa utilização do medicamento.

Todos os recursos investidos na investigação e produção de um medicamento, sejam estes humanos ou financeiros, não terão qualquer valor, se o medicamento não for corretamente dispensado e posteriormente utilizado pelo doente, pois o seu efeito esperado não será observado.

O estágio em farmácia comunitária requereu a prática de *soft-skills*, como por exemplo a comunicação interpessoal e o trabalho em equipa. O profissional de farmácia de oficina terá de estar em constante evolução e aprendizagem, no sentido de ser capaz de fornecer o melhor aconselhamento possível.

Assim, verifico que estágio em farmácia comunitária é de facto uma oportunidade de colocar à prova os conhecimentos adquiridos no decorrer do MICF, de explorar as fraquezas e ultrapassá-las através de todos os desafios com que nos deparamos no dia a dia.

O contacto e até a familiaridade que se vai desenvolvendo com alguns dos utentes ao longo do período de estágio também pode ser fonte de conhecimentos e de aprendizagem, tanto a nível farmacêutico como em determinados casos, verdadeiras lições de vida.

Por fim, resta-me deixar um agradecimento especial à equipa da Farmácia Universal, por me terem tão bem recebido desde o primeiro dia e por todos os conhecimentos e experiências transmitidos que me irão com certeza alavancar nesta nova etapa que se segue.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Norma da Direção Geral de Saúde – Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas, N° 036/2011, 30/09/2011
- 2- Resumo das Características do Medicamento de Klacid OD 500 mg comprimidos de libertação modificada, aprovado em 23-07-2013 por INFARMED I.P:

CAPÍTULO II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA

OWLPHARMA, CONSULTING LDA.



Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AR – Assuntos Regulamentares

CTD – Common Technical Document

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FI – Folheto Informativo

MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PSUR – Relatório periódico de segurança

QRD – Quality Review of Documents

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SWOT – Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats

I - INTRODUÇÃO

Sabendo a importância e o vasto leque de funções que um farmacêutico pode desempenhar no mercado de trabalho, pode tornar-se difícil perceber em qual dos ramos pretendemos vingar e acima de tudo perceber se possuímos as capacidades específicas para tal.

Assim, a possibilidade de realizar um estágio adicional, para além do estágio em farmácia comunitária, que ofereça a experiência da integração no mercado real de trabalho em ambiente de indústria, traz uma grande vantagem para os estudantes finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Ao longo do meu percurso académico, senti um interesse crescente pela área de Assuntos Regulamentares, alimentado na Unidade Curricular Assuntos Regulamentares do Medicamento, e colmatado de seguida com a unidade curricular opcional na qual tive a oportunidade de me inscrever - Gestão de Processos Regulamentares. Naturalmente, restava colocar em prática os conhecimentos adquiridos, num estágio na mesma área.

A área de AR, desempenha um papel fulcral no percurso do medicamento, a sua *atividade é fundamental nos processos de desenvolvimento, registo, acesso ao mercado, informação e apoio aos profissionais de saúde, bem como a monitorização da utilização dos medicamentos e dispositivos médicos.* – Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos.

Atualmente, existem elevados padrões de exigência impostos pelas autoridades regulamentares de saúde a nível nacional (INFARMED, I.P.) e a nível Europeu (EMA), não só por questões de segurança relacionadas com o uso do medicamento, mas por questões de harmonização e uniformização da documentação que suporta a AIM de qualquer medicamento.

Desta forma, gera-se uma maior rapidez e flexibilidade na aprovação e submissão de produtos farmacêuticos em diferentes países ou continentes, e maior agilidade na gestão e organização de outro tipo de processos que envolvam o medicamento.

Entre as várias empresas disponíveis para receber estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra com o objetivo de realizar o estágio curricular, surgiu a Owlpharma – Consulting, Lda., uma empresa de consultoria farmacêutica sediada em Coimbra, com especial foco em quatro áreas, nomeadamente, Farmacovigilância, Garantia de Qualidade, Assuntos Regulamentares e Medical and Scientific.

A seleção dos alunos para o estágio passou por uma entrevista realizada por dois representantes da empresa, Dra. Lígia Ferreira e Dra. Ana Margarida Andrade.

2 - OWLPHARMA CONSULTING, LDA.

A *Owlpharma - Consulting, Lda* é uma empresa de consultoria farmacêutica, sediada na Incubadora de Empresas do Instituto Pedro Nunes, especializada em quatro áreas - Farmacovigilância, Garantia de Qualidade, Assuntos Regulamentares e *Medical and Scientific*.

A empresa é constituída por uma equipa jovem, competente e motivada, que apresenta grande profissionalismo na execução de todas as suas funções e tarefas.

Logo no meu primeiro dia de estágio, depois de me ser dado a conhecer os vários departamentos bem como os membros que os constituem, tive a oportunidade de receber uma formação dada pelo Dr. Frederico Nunes que incidiu em alguns conceitos fundamentais - alguns já adquiridos nas unidades curriculares lecionadas durante o MICF – e uma breve contextualização na área de Assuntos Regulamentares, que me viria a ser um importante auxílio nas tarefas a realizar.

Mais tarde viria a receber uma formação, lecionada pela Dra. Lígia Ferreira, focada desta vez na realização de Testes de Legibilidade, nos quais viria a participar mais tarde.

3 - ANÁLISE SWOT

DIMENSÃO INTERNA	
PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none">• Integração na equipa• Formações à equipa• Autonomia na realização de tarefas• <i>Feedback</i> sobre tarefas realizadas	<ul style="list-style-type: none">• Método de trabalho principalmente informático
DIMENSÃO EXTERNA	
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">• Realizar tarefas em 2 áreas distintas• Integração de conhecimentos adquiridos• Treino de competências (linguísticas, informáticas, bibliográficas)	<ul style="list-style-type: none">• Tarefas dependentes dos pedidos dos clientes• Termos técnicos

3.1. PONTOS FORTES

3.1.1. Integração na equipa

O primeiro ponto forte que aponto na análise ao meu estágio em Indústria, é a integração na equipa.

A Owlpharma é composta por uma equipa jovem, competente e motivada, que rapidamente me fez sentir integrado e integrado no desenvolvimento das tarefas e nos propósitos comuns da empresa, mostrando-se sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida que surgisse.

Facilitando desta forma a aprendizagem e a resolução de problemas, tornando o estágio numa experiência convidativa e enriquecedora.

3.1.2. Formações constantes

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de receber duas formações fornecidas por pessoal da Owlpharma:

A primeira, realizada pelo Dr. Frederico Nunes incidiu em alguns conceitos fundamentais - alguns já adquiridos nas unidades curriculares lecionadas durante o MICF – e uma breve contextualização na área de AR, que me viria a ser um importante auxílio nas tarefas a realizar. Os pontos abordados, passaram pelos documentos de informação do produto, desde rotulagem, Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e algumas noções acerca das alterações na documentação de Qualidade, Segurança ou das alterações puramente Administrativas.

A segunda formação, lecionada pela Dra. Lígia Ferreira, incidiu na realização de Testes de Legibilidade, cruciais na aprovação do Folheto Informativo que vai acompanhar o medicamento aquando da entrada deste no mercado.

3.1.3. Autonomia na realização de tarefas

Desde o início do estágio, que é dada aos estagiários quase completa autonomia na realização das tarefas que lhes são incumbidas.

Ao princípio pode gerar alguma confusão, mas a equipa encontra-se recetiva e disponível a responder a qualquer dúvida que apresentemos, tornando-se posteriormente um ponto forte, uma vez que é possível criar o nosso próprio método e rotina de trabalho, ao mesmo tempo que desenvolvemos um forte sentido de responsabilidade e de gestão do tempo.

3.1.4. Feedback sobre tarefas realizadas

Uma das formas mais simples de aprender, é errando. Durante o meu período de estágio na Owlpharma e à medida que completava as tarefas das quais estava responsável, recebia o

feedback e avaliação pelos vários elementos da empresa, sobre o meu desempenho na realização da tarefa.

Este ponto forte possibilitou que aprendesse de forma mais rápida e eficiente a cada tarefa completada, tentando sempre corrigir os erros executados anteriormente.

3.2. PONTOS FRACOS

3.2.1. Método de trabalho principalmente informático

Atualmente, a maioria da documentação está em formato digital, sendo por isso normal que muito do trabalho seja realizado a nível informático.

Aponto como uma fraqueza, no sentido em que o método de trabalho se mantém uniforme no dia-a-dia, transformando-se numa rotina algo sedentária que, no entanto, é equilibrada pela variedade de tarefas.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. Realizar tarefas em 2 campos de ação distintos

A *Owlpharma* apresenta quatro áreas onde presta serviços, Assuntos Regulamentares, Garantia de Qualidade, Farmacovigilância e *Medical and Scientific*, sendo que grande parte dos colaboradores do departamento da Garantia de Qualidade se realiza a partir de Lisboa.

Assim, as tarefas que realizei centraram-se principalmente nas áreas de Farmacovigilância e Assuntos Regulamentares, o que considero uma boa oportunidade uma vez que me permite adquirir noções e perspetivas de duas áreas distintas durante o mesmo estágio.

No decorrer do estágio realizei uma grande variedade de tarefas que passaram por:

- Preparação de documentos de comparação entre RCM;
- Tradução de FI e RCM de acordo com as diretivas do QRD;
- Preenchimento de formulários referentes a informações administrativas do medicamento para registo em países de África;
- Organização e preparação da documentação do dossier em formato CTD;
- Avaliação do Impacto Regulamentar de alterações relacionadas com o fabrico e sugeridas pelos fabricantes dos medicamentos aos dossiers aprovados.

A maioria destas tarefas, tem como objetivo a uniformização e harmonização da documentação dos medicamentos aprovados em diferentes países, o que a nível regulamentar facilita muito a organização e gestão da informação e documentação, agilizando posteriormente todos os processos.

Tive também a oportunidade de realizar Testes de Legibilidade, como entrevistador, onde tinha o objetivo de realizar testes em formato de entrevista a uma população diversificada em idade, formação e sexo.

Estes testes servem para perceber se a informação contida no FI é realmente acessível e compreensível a nível da população alvo, uma vez que este documento informativo destinado ao utente contém todas as informações que este necessita de saber antes e durante a administração do medicamento, entre outras informações indispensáveis.

Na área de farmacovigilância participei na tarefa de pesquisa internacional, onde o objetivo é monitorizar o perfil de segurança das moléculas, identificando efeitos adversos ou secundários.

3.3.2. Integração de conhecimentos adquiridos

No decorrer do MICF, tive a oportunidade de frequentar duas unidades curriculares onde adquiri importantes conhecimentos na área de AR, Assuntos Regulamentares do Medicamento, lecionado pelo Professor Dr. João José, e Gestão de Processos Regulamentares, lecionada pela Dra. Catarina Cardoso.

Estes conhecimentos, juntamente com os adquiridos nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica, que pessoalmente considero essenciais na área regulamentar, foram colocados à prova perante as tarefas que tive de realizar.

Assim, consegui desenvolvê-los ao colocá-los em prática, podendo considerar como um processo relevante de integração e cimentação de conhecimentos.

3.3.3. Treino de competências (linguísticas, informáticas, bibliográficas)

Ao realizar as tarefas, necessitei de colocar em prática, determinadas competências que se foram desenvolvendo, principalmente:

- linguísticas, ao nível da Língua Portuguesa bem como da Língua Inglesa, na tradução e compreensão de textos;
- informáticas, especificamente com o uso do Microsoft Office na grande maioria das tarefas, onde fui capaz de aprender diferentes funcionalidades e ferramentas incluídas no *software*;
- bibliográficas e de pesquisa, de informação, termos técnicos e traduções científicas das terminologias específicas, utilizando ferramentas como PubMed, dicionário MedDRA, etc.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. Tarefas dependentes dos pedidos dos clientes

Uma vez que a *Owlpharma* se trata de uma empresa de consultoria que presta serviços a empresas clientes que contratam externamente, as tarefas a realizar no dia a dia na empresa variam dependendo das necessidades dessas mesmas empresas.

A forma como esse fator pode condicionar o estágio está na ausência de tarefas a realizar em determinados momentos do dia. Nesse caso, foi permitido que utilizasse esses períodos de tempo para realizar pesquisa e redigir os relatórios de estágio e a monografia.

3.4.2. Termos técnicos

O desconhecimento de determinados termos técnicos, aplicados à área de AR que começou por se mostrar numa ameaça, ao ser por vezes complicado encontrar a tradução correta ou perceber o verdadeiro significado, depressa se tornou numa oportunidade de aumentar o vocabulário e o dicionário pessoal de terminologia na área farmacêutica.

Esta ameaça advém do facto de um grande número de termos técnicos surgir da língua inglesa, o que dificulta uma tradução que se mostre fiel ao verdadeiro significado e que seja entendida por todos. Assim, alguns termos mantêm-se na língua de origem de forma a manter a uniformização da terminologia.

4. CONCLUSÃO

Com o mercado farmacêutico em constante desenvolvimento, são cada vez mais necessários profissionais formados e aptos a contribuir positivamente para a evolução desta área.

Contudo, para além dos farmacêuticos, existem profissionais com diferentes áreas de formação e estudo capazes de desempenhar as mesmas funções, mas que, contudo, não apresentam o raciocínio farmacêutico, extremamente necessário para que em todo o processo, seja garantido o percurso do medicamento, desde a sua investigação até à sua dispensa na farmácia ao utente, da maneira mais correta, segura e eficaz.

Desta forma, considero o estágio curricular em indústria farmacêutica, neste caso onde se insere a área de AR, de grande relevância para o sucesso de um recém Mestre em Ciências Farmacêuticas no mercado de trabalho, ao qual não chegará apenas com conhecimentos teóricos, mas que apresenta algumas bases de aplicação prática.

Justifico essa posição, com o conjunto de capacidades e competências que tive a oportunidade de desenvolver durante o período de estágio despendido na *Owlpharma* enunciadas anteriormente (competências linguísticas, informáticas e bibliográficas), como outras competências transversais: capacidade de comunicação, trabalho em equipa, noção de responsabilidade, gestão de tempo, etc., bem como os conhecimentos que pude adquirir relacionados com os diferentes tipos de tarefas que realizei.

Concluo com um balanço muito positivo deste estágio, considerando que foi uma experiência que com certeza me irá ser muito útil no futuro.

Por fim, deixo um agradecimento especial a toda a equipa da *Owlpharma* pela hospitalidade, amizade, conhecimentos e experiências transmitidos.

CAPÍTULO III

Monografia “CANNABIS MEDICINAL – INTERESSE FARMACOLÓGICO E TERAPÊUTICO”

RESUMO

A relação da *cannabis* com o ser humano remonta há vários milhares de anos, sendo umas das plantas mais estudadas do mundo. Apesar de nos últimos séculos se apresentar envolta de grande controvérsia, os resultados de vários estudos sugerem que o seu potencial terapêutico não está a ser devidamente aproveitado.

Estas propriedades medicinais devem-se principalmente a dois componentes *major* encontrados na planta, *canabidiol (CBD)* e *Tetrahydrocannabinol (THC)*, compostos altamente lipofílicos capazes de interagir com um sistema endógeno, denominado sistema endocanabinóide, para o qual existem também ligandos endógenos conhecidos, por exemplo a Anandamida e o 2-araquidonoilglicerol.

Sabe-se ainda que este sistema regula vários processos fisiopatológicos, oferecendo novas abordagens terapêuticas para diversas patologias que pode ser aplicado no tratamento de distúrbios de humor e ansiedade, de convulsões provocadas por epilepsia refratária, aplicado em patologias do movimento como Doença de Huntington ou Doença de Parkinson, no tratamento da rigidez muscular provocada por esclerose múltipla, bem como na melhoria da qualidade de vida em doentes a realizar quimioterapia ou a realizar tratamento para a SIDA. É também utilizado como estimulador do apetite e no alívio de náuseas e vômitos.

Atualmente, existem medicamentos aprovados, alguns deles já comercializados. No entanto, há ainda a necessidade de realizar um maior número de ensaios clínicos e recolha de dados de forma a dar o suporte científico e estatístico adequado para que a eficácia e a segurança não sejam comprometidas.

Palavras-chave: *Cannabis*; Canabidiol; Tetrahydrocannabinol; Anandamida; 2-araquidonoilglicerol

ABSTRACT

Cannabis's relationship with humans dates back several thousand years ago, and it is now one of the most studied plants in the world. Although *cannabis* has been shrouded in a lot of controversy in recent years, the results of several studies suggest that its therapeutic potential is not being well explored.

Cannabidiol (CBD) and Tetrahydrocannabinol (THC) are the main components of *cannabis*, highly lipophilic compounds capable of interact with the endogenous system, the endocannabinoid system, for which there are known endogenous ligands, for example Anandamide. and 2-arachidoyl glycerol.

It is known that the system regulates various physiopathological processes, providing new approaches for various pathologies that may be applied in the treatment of mood and anxiety disorders, convulsions caused by refractory epilepsy, movement disorders such as Huntington's disease or Parkinson's disease, in the treatment of muscle stiffness caused by multiple sclerosis, as well as in improving the quality of life and recovery from AIDS treatment, as an appetite stimulant and in relieving nausea and vomiting.

Currently, there are some approved medicines, some of them are already available in the market. However, there is still a need for more clinical trials and data gathering, so that the efficacy and safety of the medicines can be assured.

Keywords: *Cannabis*; Cannabidiol; Tetrahydrocannabinol; Anandamide; 2-arachidoyl glycerol

Lista de Abreviaturas

2-AG – 2-araquidonoilglicerol

CBC - Canabicromeno

CBD - Canabidiol

CBL - Canabiciolol

CBN - Canabinol

CYP450 – Citocromo P450

DAG – Diacilglicerol

ECS – Sistema Endocanabinóide

FAAH – Hidrolase da Amida dos Ácidos Gordos

GPCR – Recetor Acoplado à Proteína G

NAPE - N-araquidonoil fosfatidiletanolamina

NAPE-PLD - N-acilfosfatidiletanolamina - fosfolipase seletiva D

PKC – Proteína Cinase C

PE – Fosfatidiletanolamina

PLC – Fosfolipase C

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

THC - Tetrahydrocanabinol

CANNABIS – INTRODUÇÃO

Contextualização histórica e legal (pária ou panaceia)

A *cannabis*, também conhecida como marijuana, é utilizada pelas suas propriedades medicinais desde há vários milénios, existindo evidências de que a utilização da *cannabis* incorporada em preparações à base de produtos naturais, contendo outro tipo de plantas tem vindo a ser praticada por diferentes civilizações espalhadas por todo o globo e em diferentes períodos da história da humanidade, como produtos terapêuticos na tentativa de tratar determinadas doenças.

No **antigo Egipto**, foram encontrados registos que datam de 2350 anos a.C., onde é mencionado o nome de uma planta – *shemshmet* – de onde extraíam fibra para fabricar cordas, o que sugere a referência à *Cannabis sativa* L.¹ O mesmo nome reaparece em papiros médicos na formulação de diferentes preparações farmacêuticas onde é possível relacionar as indicações terapêuticas com as mesmas prescritas no séc. XIX e aquelas prescritas atualmente. É descrita num papiro, datado de 1700 a.C. uma preparação composta por aipo e cânhamo para lavagem ocular², o que sugere a indicação terapêutica atual para o tratamento de glaucoma ocular ou ação anti-inflamatória.^{3,4} Várias são as menções da *cannabis* no *Papiro de Ebers*, com indicações que sugerem a utilização como anti-inflamatório, antipirético ou analgésico. As vias de administração também variam de acordo com o efeito pretendido, havendo registos de prescrições para administração por via oral, via retal ou de aplicação tópica.⁵

Na **Índia**, o uso de *Cannabis* ou *bhanga* é mencionado na *Atharva Veda*, (passagem 11,6,15) datada de 1600 a.C. como uma das cinco plantas aplicadas como “libertadoras da ansiedade”.⁶ Há também registo de que a *cannabis* era amplamente utilizada por volta de 300 – 400 anos a.C. na medicina Ayurveda.⁷

Há registos da sua utilização datados de 2600 a.C. na **antiga China**, para o alívio da dor e de cólicas.

Transpondo alguns milhares de anos, mais propriamente para o ano de 1563, um médico português, Garcia de Orta, nascido em Castelo de Vide e enviado para Goa, Índia, publica aquela que é considerada a primeira descrição da *cannabis* como planta medicinal no Ocidente.

Na sua obra intitulada, “*Colóquios dos simples e drogas he cousas medicinais da Índia e assi dalguas frutas achadas nella onde se tratam alguas cousas tocantes a medicina, pratica, e outras cousas boas pera saber*”, Garcia de Orta, entre outras plantas que constituíam a flora medicinal indiana, descreve a *Cannabis* com base no uso dado pelos seus colaboradores, tanto Portugueses como

Indianos, que diziam aumentar o apetite, a sensação de bem-estar e o efeito analgésico, sendo por vezes utilizada por alguns trabalhadores para aliviar as dores do trabalho diário.

O médico e naturalista português faz ainda a distinção entre a planta utilizada na Índia, normalmente sob a forma de “banguê”, uma preparação comestível que pode ser inserida em bebidas ou alimentos, e aquela utilizada na Europa para a produção de fibras com que faziam as suas roupas e cordas para os navios, que designa por “alcanave”, dizendo que a planta Oriental apresentaria as sementes mais pequenas e as ramificações de menor tamanho. Garcia de Orta estaria a diferenciar a *Cannabis sativa*, utilizada no Ocidente para a produção de fibra, com menor percentagem de componentes psicoativos e a *Cannabis indica* utilizada no Oriente pelo seu componente psicoativo.^{8,9}

A *Cannabis sativa* ou “cannabis de cultivo” já teria sido descrita por Fuchs, provavelmente pela primeira vez, na sua obra “*De historia stirpium commentarii insignes*” de 1542 (“*New Herbal*” na tradução para inglês)¹⁰ acompanhada por uma ilustração da planta do cânhamo Europeu, antecipando a classificação monotípica de *Linnaeus* na sua obra “*Species Plantarum*”¹¹, que só viria a ser publicada em 1753. Vários anos depois, *Lamarck* descreveu a *Cannabis indica* Lam., uma planta proveniente do subcontinente Indiano, com propriedades psicoativas mais fortes e que produzia menor quantidade de fibra, como morfológicamente e taxonomicamente distinta.¹² Esta divergência na classificação da planta manteve-se intacta por um grande período de tempo.

Já no século XX, a classificação politípica foi explorada por *Schulte et al.*¹³ e *Anderson*¹⁴ baseada nos atributos morfológicos. Estes botânicos diferenciaram três grandes espécies, *Cannabis sativa* L. (alta, com grandes ramificações utilizadas na produção de fibra, produção de sementes ou com uso psicoativo), *Cannabis indica* Lam. (pequeno tamanho, apresentando folhas largas, com percentagens de THC e CBD equilibradas, utilizada na produção de *hashish*) e *Cannabis ruderalis* Janisch (pequeno tamanho, apresentando-se como “plantas de estrada”, pouco ramificadas e contendo uma reduzida percentagem de canabinóides). Mais tarde, *Karl Hilling* juntamente com *Paul Mahlberg* realizaram um importante trabalho no desenvolvimento do conceito de multiespécie através de estudos sistemáticos quimiotaxonómicos.¹⁵

Esta dupla de cientistas realizou estudos genéticos em cerca de 157 plantas de *Cannabis* com origem conhecida, tendo concluído que o número e a frequência de mutações em isoenzimas ocorridas no património genético das espécies *indica* e *sativa*, indica uma divergência na evolução que antecede a intervenção humana, ou seja, que ocorreu naturalmente.

Pelo contrário, foi possível observar-se um estreitamento no patrimônio genético nas espécies com uso psicoativo, particularmente na *Cannabis indica*, que se pode atribuir à intervenção humana, devido à eliminação das plantas fertilizadas durante o cultivo, no sentido de maximizar a produção de THC. Este processo sofreu uma aceleração nos últimos 30 anos devido à pressão da seleção reprodutiva.

O uso e a percepção da *Cannabis* medicinal no mundo Ocidental, sofreu várias oscilações ao longo dos anos, sendo que por exemplo, em meados do século XIX, era amplamente utilizada pela medicina contemporânea no tratamento de diversas condições de saúde.

No entanto, por não haver padronização nem controlo na origem, ou mesmo na espécie das plantas com que se produziam as preparações à base da mesma, os resultados terapêuticos não eram consistentes, gerando-se alguma descredibilização por parte da comunidade científica e dos próprios doentes. A tudo isto, adiciona-se um movimento político crescente *anti-cannabis* que se desenvolvia, e que conduziu à eliminação da *Cannabis* da Farmacopeia dos Estados Unidos da América e posteriormente à proibição do uso da planta num alargado número de países.

A evolução e desenvolvimento da biologia molecular e da química computacional viria a reduzir o uso de produtos naturais como fonte de agentes terapêuticos, o que mostra ser extemporâneo, uma vez que só em 1964, R. Mechoulam identificou, isolou e foi capaz de sintetizar o THC¹⁶. Em 1988 foram descobertos os recetores canabinóides, e em 1992 a Anandamida, um canabinóide endógeno.^{17, 18}

Estas descobertas, permitiram a reemergência da *cannabis* no meio científico a que assistimos atualmente, como instrumento terapêutico, apresentando um vasto número de potenciais indicações terapêuticas e alvos farmacológicos. O processo intrínseco a esta inclusão no índice terapêutico atual é aquele a que qualquer medicamento se submete para receber aprovação regulamentar, sendo posteriormente admitido no mercado: prova de uniformidade bioquímica e estabilidade, juntamente com segurança e eficácia, conforme comprovado por ensaios clínicos randomizados (ECR). Um medicamento à base de *cannabis* deve ser padronizado, consistente e exibir uma qualidade igual a qualquer outro medicamento existente no mercado.¹⁹

O número de países onde a *cannabis* recebeu a aprovação legal para uso medicinal sofreu um crescimento notável, resultado das inúmeras investigações realizadas que demonstraram o

potencial terapêutico da planta e dos seus componentes em determinadas doenças, bem como da pressão exercida pela sociedade, ao longo dos últimos 65 anos.

Em Portugal o consumo e posse de cannabis, juntamente com o de outras substâncias foram descriminalizadas em 2001.

Já o uso de medicamentos, preparações e substâncias à base de *cannabis* com fins medicinais foi aprovado pelo Parlamento português a 15 de julho de 2018, na lei nº 33/2018 de 18 de julho (ver anexo), que permite a venda e dispensa de medicamentos devidamente autorizados e validados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – INFARMED I.P. – exclusivamente em farmácias e apenas com prescrição médica especial. (Diário da República Eletrónico, 18 de agosto de 2019)

COMPOSIÇÃO E TOXICOLOGIA

Taxonomia dos canabinóides

A cannabis é uma planta dioica anual, integrante da família Cannabaceae (ou também Cannabidaceae), juntamente com o lúpulo – *Humulus spp.*²⁰

A *cannabis* deve a sua importante posição entre as plantas com atividade terapêutica às substâncias que sintetiza, nomeadamente duas a que darei especial relevância, o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), classificados como canabinóides.

Inicialmente, o termo canabinóide era utilizado para designar os fitocannabinóides da *Cannabis sativa* L. com uma estrutura típica C₂₁ bem como os seus derivados.²¹ No entanto, esta classificação mostrou ser demasiado restrita e houve a necessidade de a tornar num conceito mais extenso e abrangente, baseado na química farmacológica e sintética.²²

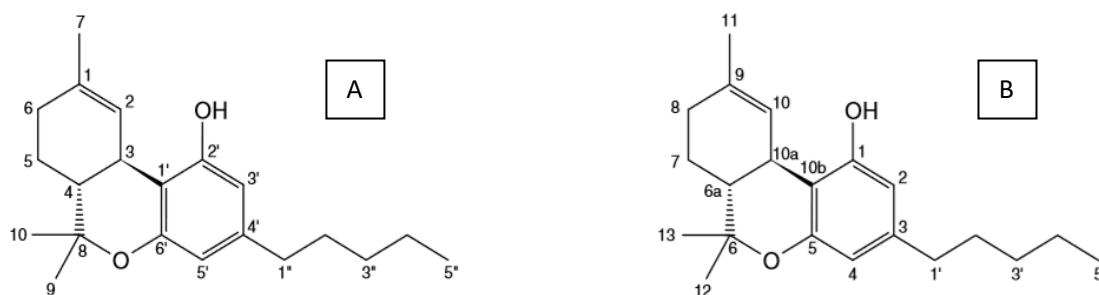
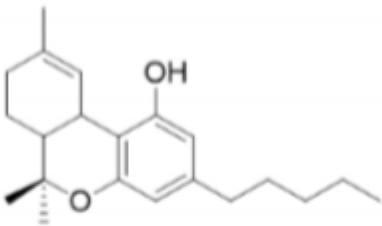
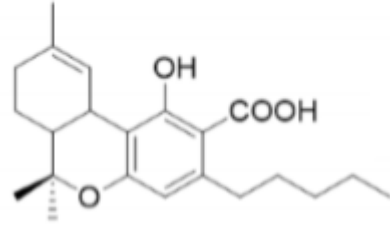
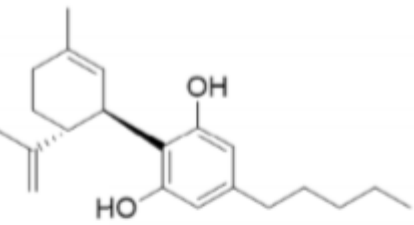
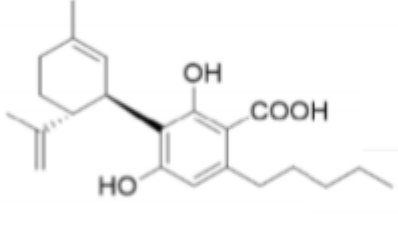
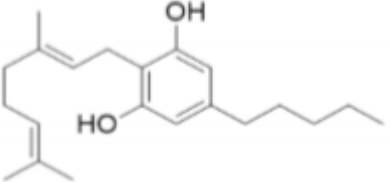


Fig. 1 – Estrutura química do THC – Tetrahydrocannabinol, numerada de acordo com o sistema monoterpénico (A) e o sistema dibenzopirano (IUPAC) (B).²³

Atualmente, o termo **canabinóide** engloba todos os ligandos dos recetores canabinóides, incluindo os ligandos endógenos e um grande número de canabinóides sintéticos análogos. Os fitocannabinóides são numerados de acordo com o sistema monoterpénico e o sistema dibenzopirano.²³ (*Figura 1*)

Estão identificados um total de 66 fitocannabinóides, que estão incluídos em classes maiores de canabinóides: *canabigerol* (CBG); *canabicromeno* (CBC); *canabidiol* (CBD), Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, *canabiciolol* (CBL), *cannabielsoin* (CBE), *canabinol* (CBN), *canabinodiol* (CBDL) e *canabitriol* (CBTL). Um total de nove canabinóides pertencentes ao grupo Δ^9 -THC, que apresentam cadeias laterais de um, três, quatro e cinco carbonos. Sendo que os compostos presentes em maior concentração nas preparações de *cannabis* são o Δ^9 -THC, CBD, CBC e CBG, apresentando valores que diferem de planta para planta, e ainda variações no número de carbonos entre moléculas idênticas.²³

Os ácidos canabinóides de THC (*Figura 2*) são desprovidos de efeitos psicotrópicos na sua forma estável. É necessário haver a descarboxilação nos grupos fenólicos para haver a produção do efeito psicoativo característico da *cannabis*, essa reação pode ser despoletada ao aquecer as partes secas da planta levando-as à combustão – o que acontece quando fumadas.²³

FITOCANABINÓIDES		
Estrutura molecular	Nome	Ação
	<p>Δ^9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC) MW = 314 Da $C_{21}H_{30}O_2$</p>	<p>Anti-inflamatório Analgésico Antiemético Psicoativo</p>
	<p>Ácido Tetrahydrocannabinólico (THCA) MW = 358 Da $C_{22}H_{30}O_4$</p>	<p>Antibacteriano Antibiótico</p>
	<p>Canabidiol (CBD) MW = 314 Da $C_{21}H_{30}O_2$</p>	<p>Anticonvulsivante Anti-inflamatório Antipsicótico Ansiolítico Antiespasmódico Analgésico</p>
	<p>Ácido Canabidiólico (CBDA) MW = 358 Da $C_{22}H_{30}O_4$</p>	<p>Anti-inflamatório Inibe o crescimento de células cancerígenas</p>
	<p>Canabigerol (CBN) MW = 310 Da $C_{21}H_{26}O_2$</p>	<p>Antifúngico Anti-inflamatório Antibiótico Analgésico</p>

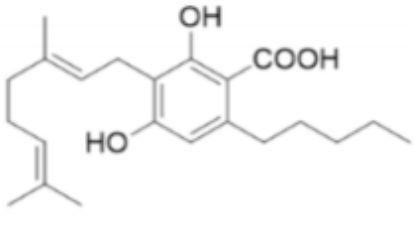
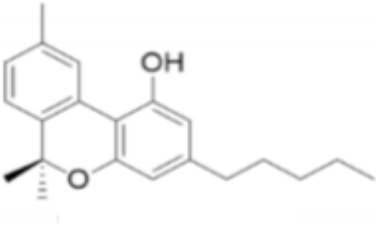
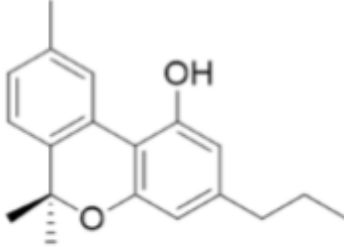
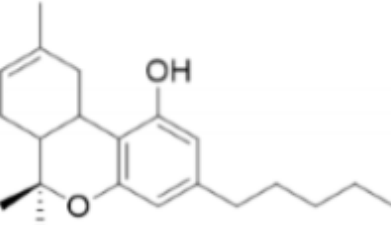
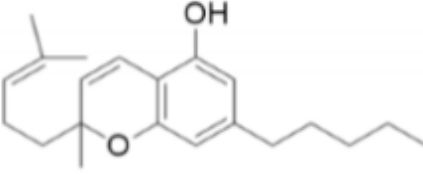
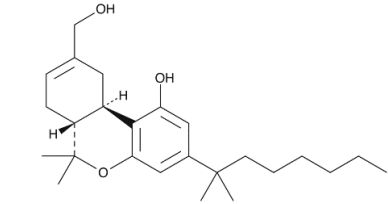
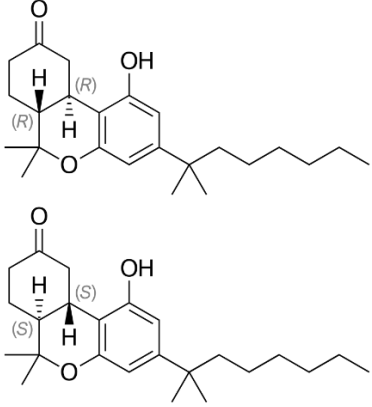
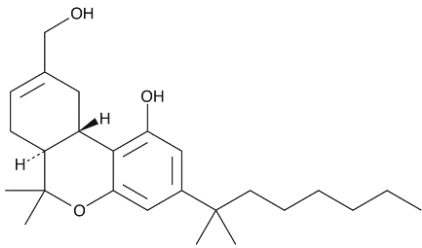
	<p>Ácido Canabigerólico (CBGA) MW = 360 Da C₂₂H₃₂O₄</p>	<p>Anti-inflamatório Analgésico Reduz o crescimento bacteriano</p>
	<p>Canabinol (CBN) MW = 310 Da C₂₁H₂₆O₂</p>	<p>Sedativo Anti-inflamatório Antibiótico Anticonvulsivante</p>
	<p>Canabivarina (CBV) MW = 282 Da C₁₉H₂₂O₂</p>	<p>Anticonvulsivante</p>
	<p>Δ⁸-Tetrahydrocanabinol (Δ⁸-THC) MW = 314 Da C₂₁H₃₀O₂</p>	<p>Analgésico</p>
	<p>Canabicromeno (CBC) MW = 314 Da C₂₁H₃₀O₂</p>	<p>Antifúngico Anti-inflamatório Antibiótico Analgésico</p>

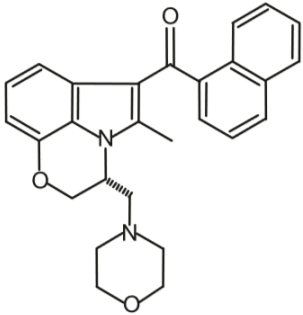
Fig.2 - Fitocanabinóides de especial relevância descritos na literatura, identificados na *Cannabis* e respetiva atividade biológica.^{24, 25}

A partir da estrutura dos Fitocanabinóides e da relação entre a sua estrutura molecular e a atividade biológica, foram sintetizados em laboratório outro tipo de canabinóides, denominados canabinóides sintéticos que se podem diferenciar como clássicos e não clássicos.

Canabinóides Sintéticos Clássicos²⁶

<p>HU-210</p>		<p>CB₁ ≈ CB₂</p>
<p>Nabilona</p>		<p>CB₁ ≈ CB₂</p>
<p>HU-211 (Dexanabinol)</p>		<p>Sem atividade em CB₁ ou CB₂ Agonista NMDA não competitivo</p>

Canabinóides Sintéticos não clássicos²⁶

<p>WIN-55,212,2</p>		<p>Agonista CB₁ ≈ CB₂</p>
---------------------	---	---

Sistema Endocanabinóide

GPCR CB₁ / CB₂

Depois de ter sido identificada, isolada e sintetizada a molécula THC, seguiram-se vários estudos centrados na atividade biológica desta molécula e nos seus derivados sintéticos que revelaram seletividade estrutural²⁷ e estereosseletividade, o que levou à descoberta da presença de recetores específicos.

Com o aparecimento de técnicas utilizando radiomarcadores, foi possível mapear a presença desses recetores por autorradiografia em cérebro de ratos.

Este desenvolvimento permitiu identificar um recetor acoplado à proteína G (GPCR)²⁸, que se denominou como recetor CB₁ por mostrar alta afinidade e estereosseletividade para o canabinóide sintético [³H] CP-55,940. Os recetores CB₁ são os mais abundantes no cérebro dos mamíferos, podendo também ser encontrados, embora em menor número nas células dos tecidos periféricos.

Um segundo GPCR canabinóide foi identificado, denominado CB₂, expressado principalmente em células do sistema imune e hematopoiético.²⁹

Pode ser encontrado também no cérebro, em células não parenquimatosas do fígado cirrótico³⁰, no pâncreas endócrino³¹ e nos ossos.^{32, 33, 34}

A partir do GPCR CB₁ identificaram-se duas variantes, CB_{1A}, que apresenta uma alteração na sequência terminal de aminoácidos,³⁵ e o CB_{1B}, caracterizado por uma deleção *in frame* de 33 aminoácidos no N-terminal, ou seja, uma deleção que ocorre sem que o códon de leitura fique comprometido.³⁶

Estas descobertas deram origem a uma questão: se há recetores com afinidade para ligandos exógenos provenientes de plantas ou derivados sintéticos, haverá ligandos endógenos?

Anandamida / 2-AG

Em 1992, Raphael Mechoulam e os seus colaboradores, descreveram pela primeira vez um composto endógeno capaz de se ligar aos recetores canabinóides – N-araquidonoiletanolamina - a este composto deram o nome de Anandamida.

Estes cientistas observaram que o composto quando injetado em ratos, era capaz de se ligar aos recetores canabinóides presentes no cérebro, com grande afinidade relativa e comportamento idêntico ao THC.²⁶ Três anos mais tarde, o cientista Raphael Mechoulam, investigando de forma independente, descobriu um segundo endocanabinóide, o 2-

araquidonoilglicerol (2-AG). Desde então, o número de endocanabinóides lipídicos encontrados tem aumentado, contudo, os estudos realizados no que toca à biossíntese, transporte celular, metabolismo e função biológica têm tido como objeto de estudo apenas estes dois compostos.

A Anandamida é um agonista parcial ou completo do recetor CB₁, dependendo do tecido e da resposta biológica provocada. Esta molécula também consegue ligar-se aos recetores CB₂, no entanto com reduzida afinidade e com possível efeito antagonista.³⁷

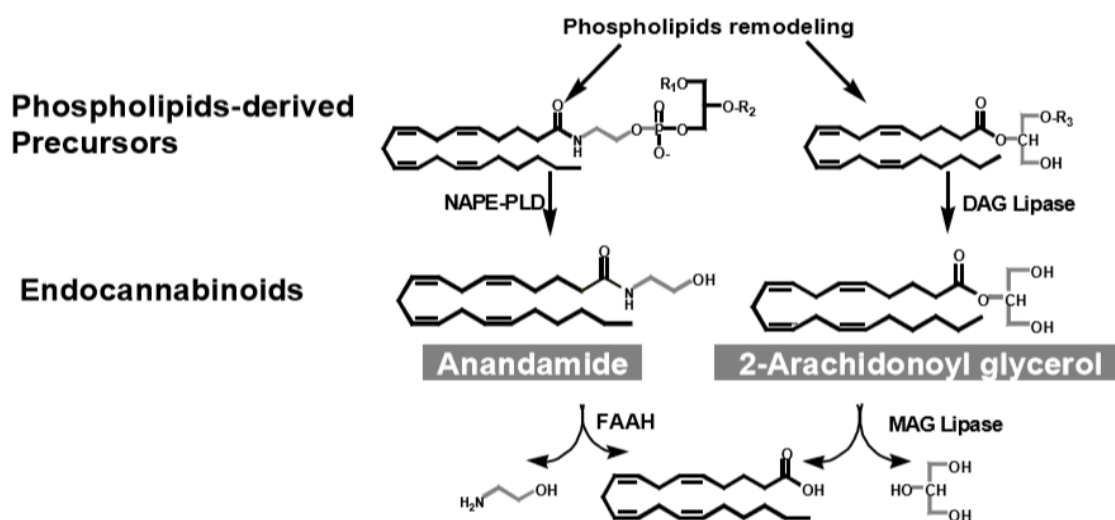


Figura 3 – Biossíntese e degradação de endocanabinóides ³⁸

A maioria dos endocanabinóides são subprodutos de ácidos gordos polinsaturados, Anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AC) são produzidos pela reorganização de fosfolípidos através de vias que utilizam as enzimas NAPE-PLD (N-acilfosfatidiletanolamina-fosfolipase seletiva D) e DAG (Diacilglicerol). Estas moléculas são rapidamente metabolizadas e hidrolisadas por enzimas FAAH (Hidrolase das Amidas de Ácidos Gordos) e MAG L (Monoacilglicerol Lipase). (Figura 3) ³⁸

A FAAH (Hidrolase da Amida dos Ácidos Gordos) envolve-se na degradação da Anandamida em Ácido Araquidónico e numa Hidroxilamina. Atualmente, decorrem estudos em moléculas que demonstram capacidade de inibir esta hidrolase, possibilitando um maior tempo de permanência da Anandamida na sua forma ativa.

A molécula 2-AG tem origem no diacilglicerol (DAG), por ação da DAG lipase seletiva. O DAG, um mensageiro intracelular secundário, ativador da PKC, pode ter origem nos

fosfoinosítídeos por ação de PLC específicas para fosfoinosítídeos, ou a partir do ácido fosfatídico por ação da respetiva fosfohidrolase.³⁹

Os níveis basais de 2-AG presentes no cérebro, são aproximadamente duas vezes superiores aos níveis de Anandamida, por outro lado, a libertação induzida por estímulo para o meio extracelular só é detetada para a Anandamida, não sendo ainda possível perceber quais os mecanismos de libertação destes dois compostos.⁴⁰

Sabe-se que os endocanabinóides são produzidos momentaneamente como resposta a uma despolarização induzida por aumento dos níveis de cálcio intracelular ou por ativação dos vários recetores metabotrópicos, ao contrário do que se pensava inicialmente, que se apresentariam armazenados.⁴¹

De entre os mais de 60 canabinóides conhecidos, apenas o THC apresenta efeitos psicoativos. Contudo, alguns dos restantes compostos, como o CBD, apresenta atividade biológica de grande relevância terapêutica, como potencial ansiolítico, anticonvulsivante e anti-inflamatório, apresentando também propriedades antitumorais.^{42, 43, 44}

O CBD não interage de forma significativa com os recetores CB₁ e CB₂, sendo que a sua ação se prende com a inibição da degradação da Anandamida ou interação com outro tipo de recetor canabinóide não identificado. Há também a hipótese de que a presença de CBD estimula a produção de Anandamida.⁴⁵

FARMACOCINÉTICA

Absorção

A quantidade e a velocidade da absorção do THC variam de acordo com a via pela qual é administrado.

Sendo que se a forma de administração utilizada for a de inalação, o pico de concentração plasmática regista-se entre os 3 e 10 minutos após a inalação, a biodisponibilidade por sua vez varia com a quantidade inalada, a duração da inalação e o tempo que o ar é mantido no meio pulmonar.

No caso da via oral, a absorção ocorre de forma lenta, registando-se o pico de concentração plasmática ao fim de 60 ou 120 minutos.

Existem estudos a decorrer sobre a possibilidade de utilizar outras vias, como a via oftálmica, via retal, via sublingual ou via dérmica.²³

Na Figura 4, constata-se a presença do THC na corrente sanguínea poucos minutos após a inalação do fumo, podendo observar-se um pico da concentração de THC imediatamente após a administração. Essa concentração decresce rapidamente à medida que este é metabolizado sob a forma de THC-COOH.

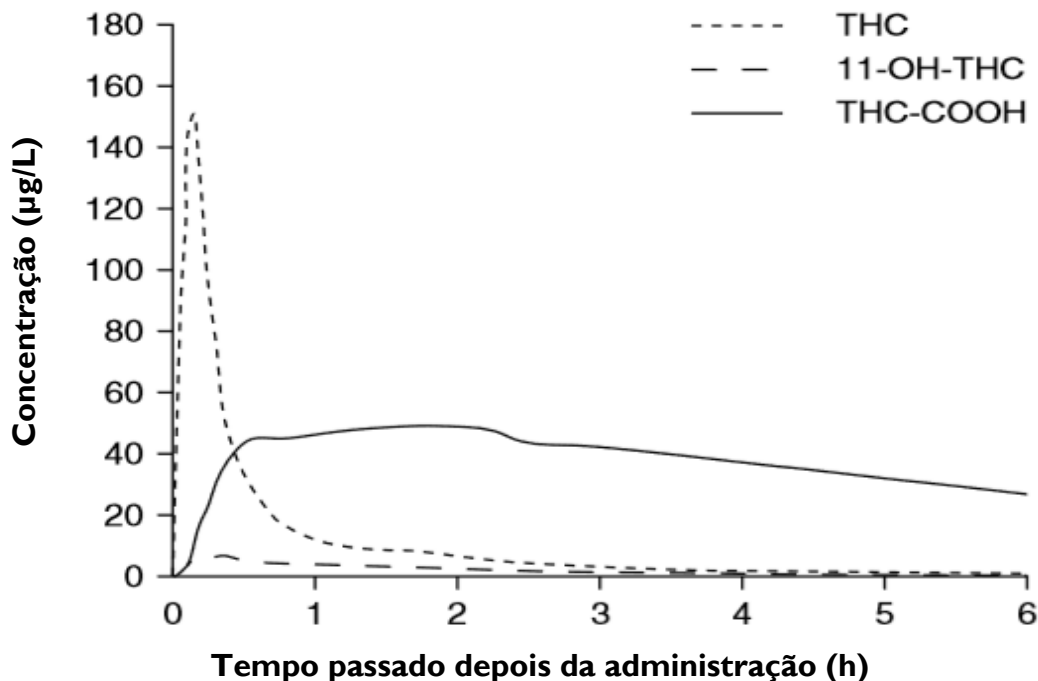


Fig. 4 – Concentração plasmática média de Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, 11-hidroxi- Δ^9 -THC (11-OH- Δ^9 -THC) e 11-nor-9-carboxi- Δ^9 -THC (Δ^9 -THC-COOH) de 6 indivíduos depois de fumarem um cigarro de *Cannabis* contendo cerca de 34 mg de THC ²³

Distribuição

A distribuição do THC e dos respectivos metabolitos pelos tecidos é apenas condicionada pelas suas características físico-químicas, sem que necessite de processos específicos de transporte ou barreiras que condicionem a concentração dos compostos nos tecidos.

Cerca de 90% do THC presente na corrente sanguínea, apresenta-se distribuído no plasma, sendo que os 10% restantes apresentam-se nos glóbulos vermelhos.⁴⁶

Da percentagem presente no plasma, 95% a 99% do THC está ligado a proteínas, maioritariamente a lipoproteínas, sendo que uma menor parte se encontra ligada à albumina.⁴⁷

O volume inicial de distribuição aparente do THC mostra-se ser reduzido tendo em conta que se trata de um composto lipofílico, equivalente a um volume plasmático de 2.5 – 3 L, demonstrando grande ligação às proteínas plasmáticas o que dificulta a distribuição inicial.²³

Distribuição nos tecidos – A lipofilicidade das moléculas de THC, juntamente com a alta ligação aos tecidos, em especial ao tecido adiposo origina alterações na distribuição ao longo do tempo.⁴⁸

O THC penetra rapidamente nos tecidos mais vascularizados, como o fígado, coração, tecido adiposo, jejuno, rim, esplénio, glândula mamária, placenta, córtex adrenal, músculo, tireoide e a glândula pituitária, resultando num rápido decréscimo na concentração plasmática.⁴⁹

Quando o volume de distribuição aparente atinge o valor de fase estacionária, pode apresentar valores até 100 vezes maiores que os descritos inicialmente, cerca de 10 L/kg.²³

Devido à grande velocidade de perfusão do cérebro ao realizar trocas do THC do interior para o exterior e vice-versa, observa-se uma concentração mínima de THC no tecido cerebral, apenas cerca de 1% da totalidade de THC administrado por via intravenosa.^{49, 50} Pelo contrário, a penetração do metabolito 11-hidroxi- Δ^9 -tetrahydrocannabinol na BHE ocorre com maior facilidade e rapidez, assim, é expectável que este metabolito apresenta maior contribuição para a ação central do THC, especialmente se for administrado por via oral.^{49, 51}

Observa-se que existe uma grande acumulação de THC inalterado e dos respetivos metabolitos hidróxidos e também sob a forma de ácidos conjugados de 11-OH-THC no tecido adiposo e em tecidos pouco vascularizados.^{52, 53, 54, 55}

Metabolização

A metabolização do THC ocorre preferencialmente no fígado, embora outros órgãos tenham capacidade de o metabolizar, mas a um nível muito reduzido.

O composto passa por alguns processos de metabolização como hidroxilação microsomal, ou oxidação catalisada por enzimas do complexo Citocromo P450 (CYP450). Nesta fase, ocorrem fenómenos que geram diferentes perfis metabólicos entre diferentes espécies, que se podem atribuir à existência de isoenzimas CYP, o que dificulta a extrapolação de resultados toxicológicos e farmacológicos de espécie para espécie.

A maioria dos metabolitos são compostos mono-hidroxilados, uma vez que o C-11 é o local de ataque. A reação de hidroxilação vai formar o composto 11-OH-THC, forma em que normalmente é armazenado nos tecidos, posteriormente, sofre uma reação de oxidação que vai resultar no THC-COOH, que por sua vez pode sofrer glucoronidação para formar o 11-nor-9-carboxi-THC.²³ (Figura 5)

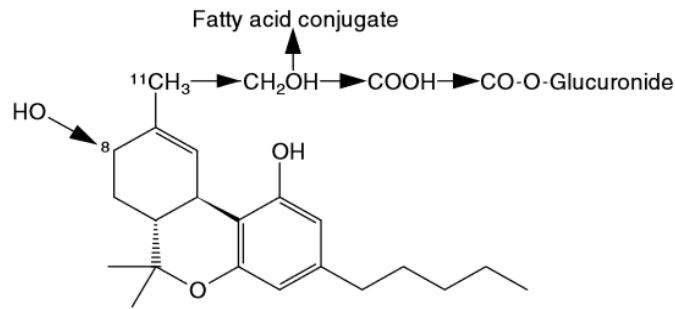


Figura 5 – Principais vias de metabolização do Δ^9 -THC ²³

Eliminação

Cerca de 6 horas após a administração intravenosa é atingido o equilíbrio da concentração de THC entre o plasma e os tecidos e a partir deste ponto a concentração plasmática diminui a uma velocidade cada vez menor.^{56, 57} Esta diminuição deve-se à difusão do THC a partir do tecido adiposo, novamente para o sangue.⁵⁸

A “clearance” renal decresce de um máximo de 1.2 L/h durante 100 minutos aproximadamente, para 0.06 L/h depois de 4 dias de administração de THC. Esta diminuição deve-se ao facto de a molécula de THC ser altamente lipofílica, o que resulta numa alta reabsorção tubular.^{47, 59}

De seguida apresenta-se um esquema resumido das propriedades farmacocinéticas do Δ^9 -THC. (Figura 6)

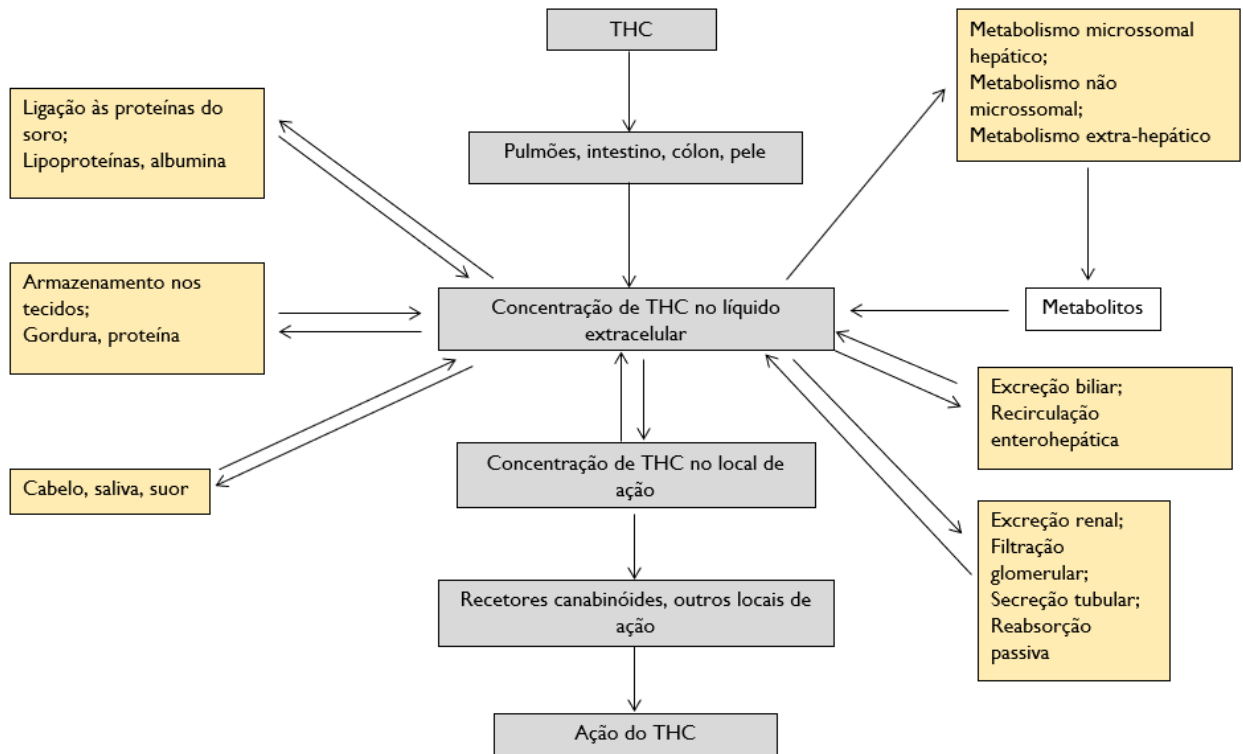


Figura 6 - Resumo global das propriedades farmacocinéticas do Δ^9 -THC.

UTILIZAÇÕES TERAPÊUTICAS

Lista de indicações terapêuticas definidas pelo INFARMED I.P.

O INFARMED I.P. aprovou uma série de indicações terapêuticas para as quais as preparações à base de *cannabis* podem ser aplicadas.

- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
- Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA
- Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigêmeo ou após herpes zóster);
- Síndrome de Gilles de la Tourette;
- Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;
- Glaucoma resistente à terapêutica

O sistema endocanabinóide está envolvido na regulação de inúmeros processos e sistemas fisiopatológicos, os avanços realizados no estudo deste sistema abriram portas para um amplo número de novos alvos farmacológicos até aqui desconhecidos, que podem servir de novas abordagens terapêuticas a determinadas patologias.

Porém, apesar de estar proposto um grande número de utilizações terapêuticas, não existe suporte científico e clínico suficiente para a utilização ilimitada da *cannabis*.

Atualmente, existem medicamentos comercializados, alguns aprovados em espaço nacional, preparados à base da *cannabis* ou que apresentam outro tipo de canabinóides, neste caso canabinóides sintéticos.

Sativex^{®60}

O Sativex[®], solução para pulverização bucal, é medicamento à base de *cannabis* aprovado em Portugal pelo INFARMED I.P. é utilizado no tratamento da rigidez muscular provocada por esclerose múltipla e no alívio da dor oncológica.

Tem como ingredientes ativos o Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e Canabidiol (CBD).

O THC atua como agonista parcial a nível dos recetores CB₁ e CB₂, simulando os efeitos endocanabinóides, que por sua vez são capazes de modular os efeitos dos neurotransmissores (diminuindo os efeitos excitatórios como o do glutamato), desempenhando um papel na regulação retrógrada da função sináptica. Neste caso melhoram a rigidez dos membros e a função motora.

À exceção do Canadá, nenhum outro país aprovou o Sativex[®] como alternativa terapêutica para a dor oncológica. No entanto, recentemente uma revisão sistemática que avaliou um total de 18 ensaios clínicos demonstrou um efeito analgésico moderado dos canabinóides em comparação com o placebo em doentes com dor crónica não oncológica, que incluiu dor neuropática, fibromialgia, artrite reumatoide e dor crónica mista.⁶⁴

Alguns dos efeitos adversos ligeiros observados foram boca seca, fadiga, sonolência, euforia, desorientação, confusão, perda de equilíbrio e alucinação.

Atualmente, existem ensaios clínicos a decorrer que pretendem avaliar a eficácia da combinação entre THC e medicamentos opióides.

Marinol® Cápsulas moles | Syndros® Solução oral ^{61, 62}

Marinol® e Syndros® apresentam como substância ativa o Dronabinol e estão indicados para o tratamento da anorexia associada à perda de peso em doentes infetados com SIDA, e no alívio de náuseas e vômitos associados à quimioterapia oncológica em doentes nos quais a terapia antiemética convencional não foi eficaz.

Estes dois fármacos atuam no SNC e interagem com a atividade simpaticomimética. É possível que ocorram efeitos psicoativos, como alterações no humor, cognição, memória e percepção que são reversíveis entre 4 a 6h após a administração, no entanto o efeito estimulante do apetite pode durar até 24 horas.

Epidiolex® Solução oral ⁶³

Epidiolex® cujo ingrediente ativo é o CBD, está indicado para o tratamento de convulsões associadas ao Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou Síndrome de Dravet (SD) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos.

O mecanismo de ação pelo qual o CBD atua como anticonvulsivante ainda não está completamente descrito, contudo acredita-se que não passa pela ativação dos recetores endocanabinóides, mas de outros como por exemplo o recetor vanilóide que por sua vez irá promover a libertação e recaptção de neurotransmissores como o glutamato e a adenosina.

As suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias podem contribuir para a proteção neuronal.

Este medicamento, que não está aprovado pela EMA, já demonstrou a sua eficácia e segurança em pelo menos 4 ensaios clínicos randomizados efetuados pela GW Pharmaceuticals na epilepsia pediátrica resistente, nomeadamente associada ao Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou Síndrome de Dravet (SD), sendo agora considerado como uma terapêutica alternativa no tratamento da epilepsia refratária.⁶⁴

CONCLUSÃO

A presença ubíqua dos endocanabinóides e suas múltiplas implicações fisiológicas permitiram identificar novos alvos para a terapêutica de próxima geração; no entanto, os inúmeros efeitos colaterais a níveis central e periférico podem diminuir o entusiasmo em relação a esses novos objetivos. Como em todos os fármacos, deve haver uma boa relação entre os riscos e os benefícios da sua utilização, o que por vezes é difícil de avaliar.

A cannabis ao longo da sua história sempre suscitou e suscitará muitas discussões. A tensão gerada entre os que apoiam a sua proibição/legalização, ou o consumo com finalidades medicinais continuará e, certamente, com o desenvolvimento de novos estudos, daqui a alguns anos, teremos a resposta para esta dualidade.

No entanto, nos últimos 20 anos, drogas relacionadas com os endocanabinóides estão realmente disponíveis comercialmente, como o Cesamet[®] (Nabilona, um canabinóide sintético) e Marinol[®] (Dronabinol, um THC sintético), que são preparações usadas para tratar náuseas e vômitos associados à quimioterapia. O Sativex[®], um medicamento que contém THC e Canabidiol na proporção de 1:1, foi licenciado para o tratamento sintomático (dor, espasticidade e incontinência) de pacientes com esclerose múltipla num número assinalável de países (por exemplo, Reino Unido, Canadá, Nova Zelândia e Estados Unidos da América).

Os medicamentos preparados à base de *cannabis* têm demonstrado resultados em determinadas situações patológicas, para as quais a terapia convencional não produz melhorias visíveis, conquistando gradualmente, um lugar junto da comunidade científica e na população em geral, como uma terapia eficaz e segura.

Em conclusão, o desenvolvimento de fármacos mimetizadores dos endocanabinóides cujo mecanismo de ação seja perfeitamente conhecido parece ser muito promissor para curar ou retardar diferentes patologias humanas.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Merzouki, in **“El cultivo del cáñamo (Cannabis sativa L.) en el Rif, Norte de Marruecos, taxonomía, biología y etnobotánica”**, Universidad de Granada, Granada, Spain, 2001, p. 305.
2. L. Manniche, **“An ancient Egyptian herbal”**, University of Texas, Austin, 1989, p. 176.
3. T. Jarvinen, D. Pate, K. Laine, *Pharmacol. Ther.* 2002, 95, 203.
4. I. Tomida, A. Azuara - Blanco, H. House, M. Flint, R. G. Pertwee, P. J. Robson, J. Glaucoma 2006, 15, 349.
5. T. Bardinete, **“Les papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique : traduction intégrale et commentaire”**, Fayard, Paris, 1995.
6. Indian Hemp Drugs Commission, **“Report of the Indian Hemp Drugs Commission, 1893–94”**, Govt. Central Print. Office, Simla, 1894, p. 7 v.
7. I. C. Chopra, R. W. Chopra, *Bulletin on Narcotics*, 1957, 9, 4
8. Ficalho, Francisco M., Conde de (1886), **Garcia de Orta e o seu tempo**, Lisbon (Reprinted: Lisboa: Casa da Moeda, 1983)
9. Carvalho, Augusto da Silva, Garcia de Orta. Lisboa, 1934.
10. L. Fuchs, **“The great herbal of Leonhart Fuchs: De historia stirpium commentarii insignes, 1542 (notable commentaries on the history of plants)”**, Stanford University Press, Stanford, CA, 1999, p. 1864.
11. C. Linnaeus, **“Species plantarum”**, Laurentii Salvii, Holmiae, 1753, p. 1200.
12. J. B. Lamarck, **“Encyclopédie méthodique botanique”**, Chez Panckoucke, Paris, 1783.
13. R. Schultes, W. Klein, T. Plowman, T. Lockwood, *Botanical Museum Leaflets of Harvard University* 1974, 23, 337.
14. L. C. Anderson, **Botanical Museum Leaflets of Harvard University** 1980, 28, 61.
15. K. W. Hillig, *Genet. Resour. Crop Evol.* 2005, 52, 161.
16. Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1646.
17. A. C. Howlett, M. R. Johnson, L. S. Melvin, G. M. Milne, *Mol. Pharmacol.* 1988, 33, 297.
18. W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, *Science* 1992, 258, 1946.
19. E. B. Russo, **“History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science and Sobriquet”**, *CHEMISTRY & BIODIVERSITY*, Vol. 4 (2007)
20. B.-H. Song, X.-Q. Wang, F.-Z. Li, D.-Y. Hong, *Pl. Syst. Evol.* 2001, 228, 107.

21. Razdan RK. **Structure-activity relationships in cannabinoids**. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 75-149
22. Pate D. Taxonomy of cannabinoids. In: Grotenhermen F, Russo E, editors. **Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology, and therapeutic potential**. Binghamton (NY): Haworth Press, 2002: 15-26
23. F. Grotenhermen, **Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids**, Nova-Institut, Hürth, Germany
24. Brenneisen R. Pharmakokinetik. In: Grotenhermen F, editor. **Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und Therapeutisches Potenzial**. Göttingen: Hans Huber Verlag, 2001: 87-92
25. Júlia de A. Leite, Marcos V.L. de Oliveira, Raphael Conti, Warleyde S.Borges, Thalles R. Rosa, Paulo R. Filgueiras, Valdemar Lacerda, Wanderson Romão, Álvaro C. Neto, **Extraction and isolation of cannabinoids from marijuana seizures and characterization by ¹HNMR allied to chemometric tools**. *Scijus* (2018), doi:10.1016/j.scijus.2018.06.005
26. Pacher P., Bátkai S., Kunos G., “**The Endocannabinoid System as na Emerging Target of Pharmacotherapy**”, Vol. 58, No. 3, *Pharmacol Rev* 58:389-462, 2006
27. Hollister L. E. M.D., Reaven G. M. M.D., **Delta-9-tetrahydrocannabinol and glucose tolerance**, August, 1974 in *Clinical Pharmacology & Therapeutics* / Vol. 16, Issue 2
28. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI, **Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA**, *Nature*, 1990 August, 9;346(6284):561-4
29. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M., **Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids**, *Nature*, 1993 September 2;365(6441):61-5
30. Julien N., Goffaux P., Arsenault P., Marchand S., **Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition**, *Pain*, 2005 Mars; 114(1-2):295-302
31. Bermúdez-Silva, F., Suárez, J., Baixeras, E., Cobo-Vuilleumier, N., Bautista-Ojeda, M. D., Cuesta-Muñoz, A.L., Fuentes, E., Juan-Pico, P., Castro, M.J., Milman, G., Mechoulam, R., Nadal, A., Fonseca, F., 2008/04/01, 476:87, **Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas**
32. Karsak M, Cohen-Solal M, Freudenberg J, Ostertag A, Morieux C, Kornak U, Essig J, Erxlebe E, Bab I, Kubisch C, de Vernejoul MC, Zimmer A. **Cannabinoid receptor**

- type 2 gene is associated with human osteoporosis.** Hum Mol Genet. 2005;14:3389–3396. Epub 2005 Oct 3384.
33. Idris Al., Van 't Hof R.J., Greig I.R., Ridge S.A., Baker D., Ross R.A., Raslton S.H., **Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors,** Nat Med, 2005 July;11(7):774-9 Epub, 2005 May 22
 34. Ofek O., Karsak M., Leclerc N., Fogel M., Frenkel B., Wright K., Tam J., Attar-Namdar M., Kram V., Shohami E., Mechoulam R., Zimmer A., Bab I., **Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bones mass,** Proc Natl Acad Sci USA, 2006 January
 35. Shire D, Carillon C, Kaghad M, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, Fur GL, Caput D, Ferrara P. **An Amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing.** J Biol Chem. 1995;270:3726–3731
 36. Ryberg E, Vu HK, Larsson N, Groblewski T, Hjorth S, Elebring T, Sjogren S, Greasley PJ. **Identification and characterisation of a novel splice variant of the human CB1 receptor.** FEBS Lett. 2005;579:259–264
 37. Gonsiorek W, Lunn C., Fan X., Narula S., Lundell D., Hipkin RW., **Endocannabinoid 2-arachidonyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by andandamide,** 2000 May;57(5):1045-50
 38. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. **Endocannabinoid: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action.** Trends Neurosci 1998;21:521-528.
 39. Bisogno, T., De Petrocellis, L., and Di Marzo, V. (2002) **Fatty acid amide hydrolase, an enzyme with many bioactive substrates. Possible therapeutic implications.** Curr Pharm. Des. 8, 533-547
 40. Giuffrida A., Parsons LH., Kerr TM, Rodríguez de Fonseca F., navarro M., Piomelli D., **Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum,** Nat Neurosci, 1999 Apr;2(4):358-63
 41. Witting, A., Walter, L., Wacker, J., Möller, T., Stella, N., 2004/04/01, **P2X7 receptors control 2-arachidonoylglycerol production by microglial cells,** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
 42. Mechoulam R., Parker L.A., Gallily R., **Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects,** J Clin Pharmacol, 2002 Nov;42(S1):11S-19S
 43. Grotenhermen F. **Pharmacology of cannabinoids,** Neuro Endocrinol Lett, 2004 Feb-Apr;25(1-2):14-23

44. Vaccani A., Massi P., Colombo A., Rubino T., Parolaro D., **Cannabidiol inhibits human glioma cell migration through a cannabinoid receptor-independent mechanism**, Br J Pharmacol 2005 Apr;144(8):1032-6
45. Mechoulam R., Hanus L., **Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects**, Chem Phys Lipids, 2002 Dec 31;121(1-2):35-43
46. Widman M, Agurell S, Ehrnebo M, et al. **Binding of (+)- and (-)- Δ 1-tetrahydrocannabinols and (-)-7-hydroxy- Δ 1-tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man**. J Pharm Pharmacol 1974; 26 (11): 914-6
47. Hunt CA. Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. J Pharmacol Exp Ther 1980; 215 (1): 35-44
48. Ryrfeldt A, Ramsay CH, Nilsson IM, et al. **Whole-body autoradiography of Δ 1-tetrahydrocannabinol and Δ 1 (6)-tetrahydrocannabinol in mouse: pharmacokinetic aspects of Δ 1-tetrahydrocannabinol and its metabolites**. Acta Pharm Suec 1973; 10 (1): 13-28
49. Ho BT, Fritchie GE, Kralik PM, et al. **Distribution of tritiated-1 delta 9-tetrahydrocannabinol in rat tissues after inhalation**. J Pharm Pharmacol 1970; 22 (7): 538-9
50. Gill EW, Jones G. **Brain levels of Δ 1-tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice: correlation with behaviour, and the effect of the metabolic inhibitors SKF 525A and piperonyl butoxide**. Biochem Pharmacol 1972; 21 (16): 2237-48
51. Perez-Reyes M, Simmons J, Brine D, et al. **Rate of penetration of Δ 9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy- Δ 9-tetrahydrocannabinol to the brain of mice**. In: Nahas GG, editor. Marijuana: chemistry, biochemistry, and cellular effects. New York: Springer, 1976: 179-85
52. Harvey DJ. **Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids**. In: Watson RR, editor. Biochemistry and physiology of substance abuse. Vol III. Boca Raton (FL): CRC Press, 1991: 279-365
53. Kreuz DS, Axelrod J. **Delta-9-tetrahydrocannabinol: localization in body fat**. Science 1973; 179 (71): 391-3
54. Haggerty GC, Deskin R, Kurtz PJ, et al. **The pharmacological activity of the fatty acid conjugate 11-palmitoyloxy-delta 9tetrahydrocannabinol**. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 84 (3): 599-606

55. Leighty EG, Fentiman Jr AF, Foltz RL. **Long-retained metabolites of Δ^9 - and Δ^8 -tetrahydrocannabinols identified as a novel fatty acid conjugate.** Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1976; 14 (1): 13-28
56. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. **Blood cannabinoids: I. absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana.** J Anal Toxicol 1992; 16 (5): 276-82
57. Perez-Reyes M, Di Guiseppi S, Davis KH, et al. **Comparison of effects of marijuana cigarettes to three different potencies.** Clin Pharmacol Ther 1982; 31 (5): 617-24
58. Leuschner JT, Harvey DJ, Bullingham RE, et al. **Pharmacokinetics of delta 9-tetrahydrocannabinol in rabbits following single or multiple intravenous doses.** Drug Metab Dispos 1986; 14 (2): 230-8
59. Garrett ER, Hunt CA. **Physicochemical properties, solubility, and protein binding of Δ^9 -tetrahydrocannabinol.** J Pharm Sci 1974; 63 (7): 1056-64
60. **Resumo das Características do Medicamento, Sativex[®], solução para pulverização bucal, Aprovado em 20-08-2018 pelo INFARMED I.P.**
61. **Full Prescribing Information of Marinol[®], Revised by FDA at August, 2017, Reference ID: 4145204**
62. **Full Prescribing Information of Syndros[®], Revised by FDA at May, 2017, Reference ID: 4103077**
63. **Full Prescribing Information of Epidiolex[®], Revised by FDA at June, 2018, Reference ID: 4282447**
64. **Canábis e Canabinóides para Fins Medicinais Cannabis and Cannabinoids for Medical Use, (ARTIGO DE REVISÃO).** Fonseca B. M.¹, Soares A.², Teixeira N¹, Correia-da-Silva G.¹ I. UCIBIO, REQUIMTE, Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Bioquímica, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal 2. Serviços Farmacêuticos, Unidade de Amarante, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa (CHTS), Amarante, Portugal, 07/05/2019

Anexo

Diário da República n.º 137/2018, Série I de 2018-07-18

Lei n.º 33/2018

de 18 de julho

Regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida, para fins medicinais

A Assembleia da República decreta, nos termos da alínea c) do artigo 161.º da Constituição, o seguinte:

Artigo 1.º

Objeto

A presente lei estabelece o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia.

Artigo 2.º

Autorização

Os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida estão sempre sujeitos a autorização emitida pelo INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.).

Artigo 3.º

Definições

Para efeitos da presente lei entende-se por:

- a) «Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida» as folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta, o óleo e outros extratos padronizados ou preparados extraídos ou conseguidos a partir da planta da canábida;
- b) «Uso para fins medicinais» a utilização dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida, quando prescritas por médico, mediante receita médica especial, com o objetivo de explorar as suas propriedades medicinais.

Artigo 4.º

Produção

O Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos pode contribuir para a produção de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida.

Artigo 5.º

Prescrição

1 - A prescrição de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis é feita mediante receita médica especial, conforme modelo a aprovar por portaria do membro do Governo responsável pela área da saúde, e adaptado à forma eletrónica.

2 - A receita deve mencionar a identificação do utente e do médico, a identificação do medicamento, preparação e substância à base da planta da canábis a ser dispensado, a quantidade e posologia, assim como a via e modo de administração.

3 - A prescrição a que se refere o n.º 1 apenas pode ser efetuada se os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estiverem a produzir os efeitos esperados ou se estiverem a provocar efeitos adversos relevantes e desde que observado o disposto no n.º 3 do artigo 9.º

Artigo 6.º

Dispensa em farmácia

1 - Os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis prescritos para fins medicinais são dispensados em farmácia, mediante apresentação da receita e depois de verificada a identidade do adquirente.

2 - Em caso de a receita se destinar a menor de idade ou pessoa inabilitada ou interdita, a mesma deve ser concedida apenas a quem detiver e comprovar a tutela legal respetiva.

3 - Só o farmacêutico, ou quem o substitua na sua ausência ou impedimento, pode aviar as receitas referidas no n.º 1 do artigo 5.º

4 - As receitas que já tiverem sido aviadas não o podem ser novamente.

Artigo 7.º

Detenção e transporte

A pessoa que seja detentora de receita médica nos termos do n.º 1 do artigo 5.º pode deter e transportar medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis desde que para consumo próprio, em conformidade com o prescrito e tendo como limite a quantidade prescrita pelo médico e constante da receita médica especial.

Artigo 8.º

Investigação científica

O Estado deve estimular e apoiar a investigação científica sobre a planta da canábis, suas propriedades e aplicações terapêuticas, realizada por laboratórios estatais, laboratórios associados ou unidades de investigação do ensino superior.

Artigo 9.º

INFARMED, I. P.

1 - Compete ao INFARMED, I. P., regular e supervisionar as atividades de cultivo, produção, extração e fabrico, comércio por grosso, distribuição às farmácias, importação e exportação, trânsito, aquisição, venda e entrega de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis destinadas a uso humano para fins medicinais.

2 - A colocação no mercado de medicamentos, substâncias e preparações à base da planta da canábis destinadas a uso humano para fins medicinais carece de uma Autorização de Introdução no Mercado a emitir pelo INFARMED, I. P.

3 - Compete ainda ao INFARMED, I. P., aprovar as indicações terapêuticas consideradas apropriadas para os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis destinadas a uso humano para fins medicinais, e desde que verificado o disposto no n.º 3 do artigo 5.º

4 - Para a prossecução das funções de regulação e supervisão referidas no n.º 1 pode ser criado, dentro do INFARMED, I. P., um gabinete específico sobre canábis medicinal.

Artigo 10.º

Informação a profissionais de saúde

O Governo, através dos serviços e organismos integrados na administração direta e indireta do Estado no âmbito do Ministério da Saúde, e das entidades do setor público empresarial, da área da saúde, promove, junto dos médicos e outros profissionais de saúde, informação sobre os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais.

Artigo 11.º

Disposição transitória

O INFARMED, I. P., após a publicação da presente lei, determina quais os medicamentos preparações e substâncias à base da planta da canábis, atualmente existentes, que estão em condições de ser utilizados para fins terapêuticos e medicinais.

Artigo 12.º

Regulamentação

O Governo aprova, no prazo máximo de 60 dias após a publicação da presente lei, a respetiva regulamentação.

Artigo 13.º

Entrada em vigor

A presente lei entra em vigor no primeiro dia do mês subsequente à data da sua publicação.

Aprovada em 15 de junho de 2018.

O Vice-Presidente da Assembleia da República, em substituição do Presidente da Assembleia da República, Jorge Lacão.

Promulgada em 10 de julho de 2018.

Publique-se.

O Presidente da República, Marcelo Rebelo de Sousa.

Referendada em 11 de julho de 2018.

Pelo Primeiro-Ministro, Maria Manuel de Lemos Leitão Marques, Ministra da Presidência e da Modernização Administrativa.

111505875