



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Joana Filipa Ferreira Duque

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Canábis no tratamento da dor crónica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Conceição Vieira, da Dra. Catarina Silva e do Professor Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Joana Filipa Ferreira Duque

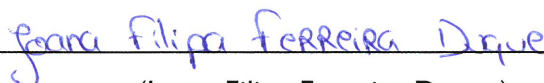
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Canábis no tratamento da dor crónica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Conceição Vieira, da Dra. Catarina Silva e do Professor Doutor Artur Figueirinha e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, Joana Filipa Ferreira Duque, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016229042, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Canábis no tratamento da dor crónica” 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, 7 de setembro de 2021.



(Joana Filipa Ferreira Duque)

## **Agradecimentos**

Chega ao fim esta etapa de 5 anos, sendo por isso o momento de agradecer a todos os que contribuíram para que chegasse até aqui:

Aos meus pais, pelo apoio constante, paciência, dedicação ao longo destes anos, e por me proporcionarem a oportunidade de estudar na melhor Universidade do país.

Aos meus avós, por serem as melhores pessoas que conheço, por estarem sempre comigo em cada etapa da vida, a celebrar cada vitória e a ensinarem-me que desistir nunca é o caminho. Sem eles eu não seria o que sou hoje.

Ao meu tio pela preocupação e apoio permanentes.

Ao Daniel pela paciência e compreensão nos momentos mais difíceis. Obrigada por seres quem és!

Às minhas amigas, por serem as melhores companheiras que podia ter. À distância ou não, serão amizades para a vida!

Às minhas orientadoras de estágio, Dra. Conceição Vieira e Dra. Catarina Silva, e restantes equipas de trabalho, pela orientação, auxílio, disponibilidade e aprendizagem ao longo dos respetivos estágios.

Ao Professor Doutor Artur Figueirinha por todo o auxílio prestado ao longo da realização da monografia.

E por fim, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, docentes e não docentes, e a quem de alguma forma se cruzou comigo e acrescentou algo positivo ao longo desta caminhada. Obrigada àquela que será a minha eterna cidade, Coimbra!

Muito obrigada!

## Índice

### Capítulo I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	8
1 Introdução.....	9
2 Análise SWOT .....	10
2.1 <i>Strenghts</i> (Pontos Fortes).....	10
2.1.1 Localização e horário de funcionamento .....	10
2.1.2 Equipa .....	10
2.1.3 Planificação do estágio .....	10
2.1.3.1 Atividades no <i>backoffice</i> .....	10
2.1.3.2 Atendimento ao público.....	11
2.1.3.3 Conferência de receituário .....	12
2.1.4 Dispensa de medicamentos hospitalares.....	12
2.1.5 VALORMED.....	13
2.1.6 Prestação de serviços diferenciados ao utente.....	13
2.2 <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	14
2.2.1 Sistema informático.....	14
2.2.2 Ausência de preparação de manipulados .....	14
2.2.3 Relação entre nomes comerciais e DCI.....	14
2.2.4 Aconselhamento em produtos veterinários.....	15
2.3 <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	15
2.3.1 Filosofia <i>Kaizen</i> .....	15
2.3.2 Formações.....	15
2.3.3 Aconselhamento .....	16
2.4 <i>Threats</i> (Ameaças) .....	16
2.4.1 Compra de produtos de venda livre noutros estabelecimentos .....	16
2.4.2 Medicamentos esgotados.....	16
3 Conclusão.....	17
Referências Bibliográficas.....	18
Anexos .....	19

### Capítulo II: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Abreviaturas.....	22
1 Introdução.....	23
2 A Farmalabor em perspetiva histórica.....	24
3 O departamento da Garantia da Qualidade (GQ).....	24
4 Análise SWOT .....	25
4.1 <i>Strenghts</i> (Pontos Fortes).....	25
4.1.1 Integração .....	25
4.1.2 Atividades executadas.....	25
4.1.3 Perceção da realidade da Indústria Farmacêutica.....	27
4.1.4 Autonomia e Organização .....	27
4.2 <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	28
4.2.1 Ritmo de trabalho.....	28

4.2.2	Duração do estágio .....	28
4.3	<i>Oportunities</i> (Oportunidades).....	28
4.3.1	Vasta gama de produtos farmacêuticos .....	28
4.3.2	Competências informáticas .....	29
4.4	<i>Threats</i> (Ameaças) .....	29
4.4.1	Preparação curricular para a Indústria Farmacêutica .....	29
5	Conclusão.....	30
	Referências Bibliográficas .....	31

### **Capítulo III: Monografia - "Canábis no tratamento da dor crónica"**

	Abreviaturas.....	33
	Resumo .....	34
	Abstract .....	35
1	Introdução.....	36
2	Aspetos gerais da canábis .....	37
3	Sistema endocanabinóide.....	38
3.1	Recetores canabinóides .....	38
3.2	Endocanabinóides.....	39
3.3	Fitocanabinóides .....	41
3.3.1	Farmacocinética.....	41
3.3.2	Interações entre fitocanabinóides e outros fármacos .....	43
3.4	Canabinóides sintéticos .....	44
4	Legislação portuguesa.....	45
5	Dor crónica .....	47
5.1	Definição de dor.....	47
5.2	Classificação da dor .....	48
5.3	A dor como quinto sinal vital.....	49
5.4	Mecanismo da dor.....	50
5.4.1	Mecanismos subjacentes à dor crónica.....	52
6	Tratamento farmacológico da dor crónica.....	54
7	Dor crónica e canábis.....	56
7.1	Estudos de eficácia .....	56
7.2	Recomendações.....	63
8	Considerações Finais .....	64
	Referências Bibliográficas .....	65

# Capítulo I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Orientadora: Dra. Conceição Vieira

## **Abreviaturas**

ANF: Associação Nacional de Farmácias

CCF: Centro de Conferência de Faturas

DCI: Denominação Comum Internacional

EC: Estágio Curricular

FS: Farmácia Soares

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP: Preço de Venda ao Público

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*



## I Introdução

O presente relatório de estágio em Farmácia Comunitária está enquadrado no âmbito do Estágio curricular (EC) do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este curso de 5 anos permite-nos, ao fim de 9 semestres, realizar um ou mais estágios curriculares, sendo um deles em Farmácia Comunitária. Com a realização de um estágio em Farmácia Comunitária, num período alargado, conseguimos colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso e ampliar os já existentes.

A Farmácia Comunitária é o primeiro local ao qual os utentes recorrem por questões de saúde, sendo a vertente mais visível da profissão farmacêutica. O farmacêutico é o especialista do medicamento e é da sua responsabilidade promover a utilização eficaz, segura e racional do medicamento<sup>1</sup>. O farmacêutico comunitário tem também um papel importante na literacia em saúde, promoção de um estilo de vida saudável e na identificação de fatores de risco para determinadas patologias. Segundo o Artigo 75º do Decreto-Lei n.º 131/2015<sup>2</sup>, são consagradas pelo Ato Farmacêutico a dispensa de medicamentos de uso humano e veterinário e dispositivos médicos, interpretação de prescrições médicas e a prestação da informação aos utentes sobre a utilização dos medicamentos. Tudo isto faz do farmacêutico um profissional extremamente competente, e da atividade farmacêutica uma profissão muito nobre.

O meu EC foi realizado na Farmácia Soares (FS), na cidade da Figueira da Foz, tendo sido orientado pela Diretora Técnica da farmácia, a Dra. Conceição Vieira. O estágio teve uma duração de 670 horas, compreendidas entre 11 de janeiro e 23 de abril de 2021.

No relatório a seguir apresentado é feita uma análise do estágio, através da análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), ou seja, uma análise feita a dois níveis: interno e externo. Internamente, são avaliados os pontos fortes e pontos fracos e, externamente, as oportunidades e ameaças do estágio.

## **2 Análise SWOT**

### **2.1 Strengths (Pontos Fortes)**

#### **2.1.1 Localização e horário de funcionamento**

A Farmácia Soares (FS) na Figueira da Foz localiza-se na Rua da República, uma das ruas mais conhecidas do concelho e também uma das mais movimentadas. Na mesma rua existem vários serviços, zonas comerciais e zonas de habitação, que levam a que a FS tenha utentes de várias faixas etárias: uma parte são utentes fidelizados, na sua maioria idosos, outra parte são utentes adultos e jovens adultos que trabalham na zona, e ainda uma parte de utentes de passagem, turistas e pessoas de outras zonas da cidade ou dos seus arredores. Ainda na Rua da República existe outra farmácia, a Farmácia Central, que podia constituir uma ameaça à FS, mas, pelo contrário, complementam-se, uma vez que o proprietário é comum e por isso há uma constante comunicação e transferências entre ambas.

O horário de funcionamento bastante alargado também constitui um ponto bastante positivo. De segunda a sexta-feira desenvolve a sua atividade ininterruptamente das 8h30 às 20h e aos sábados das 9h às 19h, sendo ainda uma das farmácias de serviço na Figueira da Foz que de 13 em 13 dias está disponível durante 24h.

#### **2.1.2 Equipa**

A equipa da FS é constituída por duas farmacêuticas, dois técnicos de farmácia e dois auxiliares de farmácia. Um dos fatores que contribuiu para o meu bom desempenho durante o estágio foi indubitavelmente a forma como fui acolhida e bem integrada ao longo do estágio. Ser bem recebida por parte de toda a equipa técnica da farmácia foi fulcral, uma vez que gerou o meu à vontade com toda a equipa da FS. Durante os 4 meses estiveram sempre prontos a ajudar-me em qualquer questão, desde as minhas dúvidas relativamente ao *software* informático até às de aconselhamento farmacêutico.

#### **2.1.3 Planificação do estágio**

##### **2.1.3.1 Atividades no *backoffice***

No primeiro dia de estágio foi-me apresentada a equipa da FS, percorri todo o espaço físico da farmácia e observei como esse espaço estava dividido e organizado.

Comecei por exercer essencialmente atividades no *backoffice*, tais como conferência e receção de encomendas, arrumação de produtos, gestão e reposição de *stocks*, gestão dos prazos de validade, gestão de devoluções e transferências entre farmácias. Na receção de

encomendas devemos ter em conta a quantidade, validade e o preço de venda à farmácia de cada produto, e o preço de venda ao público (PVP). Este último é pré-definido para todos os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), no entanto podem ocorrer alterações de preços, as quais temos de registar no sistema. Já nos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares, produtos cosméticos e dispositivos médicos o PVP deve ser ajustado de acordo com a margem de lucro praticada pela farmácia. Durante a receção de encomendas é ainda feita a separação dos produtos que constituem reserva, os quais são armazenados numa gaveta reservada a estes produtos, de modo a ser mais rápida e eficiente a entrega ao utente correspondente.

Em conjunto com a receção de encomendas, as arrumações dos produtos nos locais próprios, constituíram fases importantes para a minha familiarização com os nomes comerciais, com a respetiva denominação comum internacional (DCI) e com todo o espaço da farmácia.

### 2.1.3.2 Atendimento ao público

A atividade de maior destaque no dia-a-dia dos farmacêuticos comunitários é o atendimento ao público. Esta é uma atividade de grande responsabilidade, pois é a última etapa que o utente tem antes de passar à toma do medicamento, daí ser essencial um atendimento personalizado, responsável e esclarecedor, que garanta o uso correto do medicamento.

Desde o primeiro dia foi-me dada a oportunidade de ir assistindo aos atendimentos, o que fez com que depressa percebesse o funcionamento do sistema informático 4DigitalCare® no módulo atendimento, familiarizar-me com as receitas médicas e com os vários subsistemas de saúde. Depois de alguns dias a assistir, comecei a fazer atendimentos sempre com supervisão de uma farmacêutica, para garantir um procedimento correto. Gradualmente, fui conseguindo fazer os atendimentos sozinha, por vezes com uma farmacêutica no balcão do lado também a atender, mas que rapidamente me poderia ajudar, e mais tarde passei a executar atendimentos de forma autónoma e independente.

Considero, sem dúvida, que ter começado desde muito cedo a assistir aos atendimentos, contribuiu para que quando chegasse a altura de ser eu a efetuar-los, conseguisse fazer uma correta abordagem ao utente e estivesse mais segura nos produtos a aconselhar e alertas a fazer relativamente a algumas terapêuticas.

### 2.1.3.3 Conferência de receituário

Uma outra atividade que tive oportunidade de realizar foi a conferência de receituário e faturação, no início de cada mês, respeitante ao mês transato. Esta conferência diz respeito a todas as receitas materializadas dispensadas durante um mês, dispostas por organismos e organizadas em lotes de 30 receitas cada. As receitas do serviço nacional de saúde (SNS) são enviadas para o centro de conferência de faturas (CCF) e as receitas dos outros subsistemas de saúde para a associação nacional de farmácias (ANF).

As receitas manuais constituem uma fração cada vez mais pequena das receitas que chegam à farmácia, mas ainda surgem, e, nestes casos, tem de haver um maior cuidado no seu aviamento. Na conferência das faturas voltamos a verificar os itens que já foram vistos na dispensa ao balcão, e para garantir que a receita não virá devolvida deve ser verificada a validade, nome e número do utente, assinatura do médico, justificação (falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até 40 receitas/mês), vinheta do médico e local de prescrição, e ainda se o que foi cedido corresponde ao que foi prescrito. Além disto, em todas as receitas manuais deve ser impresso no seu verso o respetivo talão de faturação, onde deve constar também o carimbo da farmácia e assinatura. Relativamente às restantes receitas, estas também são novamente verificadas e organizadas por lotes, para garantir que não há nenhum erro, nem extravios.

Com o receituário organizado, é impresso, para cada organismo, um verbete de identificação para cada lote, uma relação resumo de lotes e as faturas. Concluído o processo, as receitas são enviadas ao CCF ou à ANF para a farmácia receber, posteriormente, a respetiva comparticipação.

### 2.1.4 **Dispensa de medicamentos hospitalares**

No contexto da pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2, a FS aderiu à dispensa de medicamentos hospitalares em Farmácia Comunitária, no sentido de auxiliar os seus utentes a garantir os cuidados de saúde.

O medicamento hospitalar que chega à farmácia vem acondicionado num saco preto com duas guias no interior e com o nome do utente no exterior. Contactamos o utente, via telefónica, de modo a informá-lo que a sua medicação hospitalar já se encontra disponível para levantamento. A medicação é guardada no *backoffice* num local próprio, destinado a esse mesmo efeito, ou, caso sejam medicamentos que necessitem de frio, são guardados no frigorífico segregados dos restantes medicamentos.

O utente chegando à farmácia solicita a sua medicação, a qual entregamos novamente no saco hospitalar e verificamos se o utente tem alguma dúvida relativamente à medicação. Posto isto, é feito o registo no sistema informático 4DigitalCare®, onde colocamos os dados do utente, o tipo de tratamento a efetuar, posologia e duração, bem como os dados do cartão de cidadão da pessoa que levantou. Finalmente, é entregue a medicação, em conjunto com uma das guias, devidamente carimbada e assinada pela farmácia, o farmacêutico notifica a ANF da dispensa efetuada e guarda a outra guia, assinada pelo utente, durante 5 anos.

### **2.1.5 VALORMED**

A VALORMED, sociedade sem fins lucrativos, surgiu de uma colaboração entre Indústria Farmacêutica, Distribuição Farmacêutica e Farmácia Comunitária, para permitir uma melhor gestão de resíduos<sup>3</sup>. Neste contentor podem ser colocados medicamentos fora do prazo, medicamentos que não foram utilizados, embalagens, blisters, ampolas, bisnagas e frascos vazios. Pelo contrário, nunca devem ser colocadas agulhas e seringas, material cirúrgico, termómetros ou radiografias. Quando o contentor estava cheio procedia à sua pesagem e fazia o registo informático para ser recolhido pelos armazenistas. Considero que a presença deste sistema de recolha foi um ponto forte no meu estágio, uma vez que tive a oportunidade de alertar as pessoas para a importância de optar pela VALORMED em detrimento do lixo comum, contribuindo para a melhoria do ambiente e da saúde pública.

### **2.1.6 Prestação de serviços diferenciados ao utente**

Numa altura em que muitos dos utentes viram as suas consultas adiadas devido à pandemia, as Farmácias Comunitárias mostraram-se fulcrais no acompanhamento dos utentes, através da prestação de serviços diferenciados. Na FS tive oportunidade de realizar testes de controlo da glicémia e do perfil lipídico, medição da pressão arterial e do ritmo cardíaco e ainda presenciar a administração de injetáveis.

A hipertensão arterial é bastante prevalente na população portuguesa e é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A medição da pressão arterial é feita com recurso a um tensiómetro eletrónico e é, sem dúvida, o serviço mais procurado. A determinação da glicémia, a partir da recolha de uma pequena quantidade de sangue capilar, é também muito requisitada. A avaliação do perfil lipídico, nomeadamente colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicéridos também é passível de ser realizada na farmácia, no entanto é solicitada com menor frequência.

Estes serviços constituem uma mais-valia para o utente que consegue, de forma simples e rápida, conhecer o valor de vários parâmetros importantes, quer para assegurar a sua normalidade, para confirmar a efetividade da medicação que está a fazer, quer ainda para despistar alguma patologia.

## **2.2 Weaknesses (Pontos Fracos)**

### **2.2.1 Sistema informático**

A FS possui o sistema informático 4DigitalCare<sup>®</sup>, que permite gerir todo o circuito do medicamento, desde a gestão de encomendas e *stocks*, até ao atendimento ao utente, onde permite aceder à posologia, interações, reações adversas, indicação terapêutica, e ainda consultar o folheto informativo e o resumo das características do medicamento com grande rapidez e facilidade. Apesar deste *software* informático ser bastante intuitivo, não constitui o principal sistema informático com o qual as farmácias portuguesas trabalham, o Sifarma<sup>®</sup>. Não obstante, tal como aprendi rapidamente a trabalhar com o 4DigitalCare<sup>®</sup> penso que um dia, caso necessário, também me adapte com facilidade a outro sistema.

### **2.2.2 Ausência de preparação de manipulados**

A preparação de manipulados em Farmácia Comunitária é mais um contributo que os farmacêuticos comunitários podem prestar à sua população. No entanto, ao longo dos 4 meses não realizei qualquer manipulado, considerando um ponto fraco no estágio, pois não consegui colocar em prática o que foi aprendido no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), nomeadamente na unidade curricular de Farmácia Galénica.

### **2.2.3 Relação entre nomes comerciais e DCI**

Durante as primeiras semanas de estágio, uma das principais dificuldades com que me deparei foi a associação entre nomes comerciais e DCI. Esta adversidade realçou-se nos primeiros atendimentos onde os utentes pediam especificamente o medicamento de marca, ao qual ainda se somava, na maioria das vezes, uma errada pronuncia do nome comercial por partes dos utentes, o que dificultava a minha compreensão relativamente ao medicamento pretendido, tendo muitas vezes de pedir ajuda a um membro da equipa da FS. Com o desenrolar do estágio a assimilação foi cada vez mais fácil, tendo contribuído para isso o contacto com as embalagens durante a receção de encomendas e também a arrumação dos produtos no *backoffice*.

## **2.2.4 Aconselhamento em produtos veterinários**

A maioria dos atendimentos que fiz envolvendo produtos veterinários tive de recorrer à ajuda de um membro da FS, uma vez que não tinha à vontade suficiente neste tipo de aconselhamento. A meu ver, a razão para tal insegurança, deve-se ao facto de, ao longo do percurso no MICEF, termos apenas uma unidade curricular que nos dá oportunidade de adquirir conhecimentos a nível dos medicamentos veterinários - Preparações de Uso Veterinário. Adicionalmente, considero que por a FS estar inserida numa cidade faz com que o número de referências de produtos veterinários seja reduzido, o que originou também poucos atendimentos com estes produtos, sendo na sua maioria relacionados com desparasitações internas e externas de animais domésticos.

## **2.3 Opportunities (Oportunidades)**

### **2.3.1 Filosofia Kaizen**

Durante o estágio curricular tive oportunidade de contactar com a filosofia *Kaizen*. O termo *Kaizen* foi observado pela primeira vez no Japão, através do livro “KAIZEN™: A chave para o sucesso competitivo do Japão”, e rapidamente se difundiu para o resto do mundo. Deriva da junção de “*kai*” que significa “mudar”, com “*zen*” que significa “para melhor”, ou seja, melhoria contínua envolvendo todos os colaboradores de uma empresa, neste caso a farmácia. A sua essência assume 5 princípios fundamentais: conhecer o cliente, alcançar zero desperdício, seguir a ação, ser transparente e capacitar pessoas<sup>4</sup>.

Nos meses em que estive na FS tive oportunidade de participar e liderar algumas reuniões diárias onde eram abordados os seguintes pontos: mapa de presenças; calendário de atividades; indicadores de venda; campanhas em vigor; mapa de atividades a desenvolver; mapa de tarefas; comunicações e sugestões.

Considero que este método é, sem dúvida, uma mais valia para qualquer equipa de trabalho, pois dá ferramentas que permitem à equipa organizar-se de modo mais eficiente, uniformizar procedimentos, melhorar a comunicação interna e motivar toda a equipa para um objetivo comum que é a melhoria dos resultados da farmácia.

### **2.3.2 Formações**

De acordo com o Artigo 12 do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos<sup>1</sup>, o farmacêutico deve manter-se em constante atualização de conhecimentos, de modo a melhorar continuamente a sua atividade perante a população. Em plena pandemia, tive oportunidade de participar em ações de formação, algumas via remota, sobre produtos, tais

como Nasaleze<sup>®</sup>, Daflon<sup>®</sup>, Emoflon<sup>®</sup> e Cedraflon<sup>®</sup>, One touch Verio reflect<sup>™</sup> e Libifeme<sup>®</sup>, e outras presenciais de que são exemplo as formações apresentadas por um elemento da Silfarma, sobre suplementos alimentares, e outro da Sanofi, sobre produtos indicados na rinite alérgica. Todas estas formações permitiram-me alargar os meus conhecimentos de alguns produtos de farmácia, uma vez que eram abordadas as características dos produtos, indicações terapêuticas e posologia. Estas formações tiveram um impacto positivo no estágio, uma vez que ao conhecer mais aprofundadamente alguns produtos, também me sentia mais segura na hora de indicação e dispensa farmacêutica.

### **2.3.3 Aconselhamento**

Durante o estágio contactei com várias situações de aconselhamento farmacêutico que me permitiram ganhar destreza para um dia exercer a profissão farmacêutica. Em Anexo são apresentados alguns exemplos de casos práticos em Farmácia Comunitária, onde pude colocar em prática todo o conhecimento adquirido ao longo do MICF.

## **2.4 Threats (Ameaças)**

### **2.4.1 Compra de produtos de venda livre noutros estabelecimentos**

Durante o estágio fui-me apercebendo que há utentes que se deslocam à farmácia em busca de aconselhamento profissional sobre produtos adquiridos noutros locais, como no caso das grandes superfícies. A meu ver, é preocupante quando isso acontece, pois chegamos à conclusão que os utentes que recorrem a esses espaços, no intuito de adquirirem produtos mais baratos, acabam por sair sem os devidos e necessários esclarecimentos sobre posologia, efeitos secundários, interações medicamentosas, entre outros. Além disso, nas grandes superfícies não há um acompanhamento do utente que tenha em conta outra medicação e patologias subjacentes, o que poderá comprometer seriamente a sua saúde.

### **2.4.2 Medicamentos esgotados**

As vendas de MSRM constituem o “grosso” das vendas em Farmácia Comunitária, e, como tal, é de esperar que cada farmácia tenha um *stock* suficiente para satisfazer as necessidades dos seus utentes. Quando um medicamento deixa de ter *stock* na farmácia e não está disponível nos fornecedores, então ele está esgotado.

Os medicamentos esgotados constituem uma ameaça a todas as farmácias, e, em particular no meu estágio, pois fica em causa o acesso do utente ao medicamento. Muitas vezes, quando se tratam de medicamentos patenteados, a situação é mais crítica, por não



existir uma alternativa terapêutica equivalente. Felizmente, a maioria das roturas de *stock* com que me deparei na FS foram de medicamentos que já possuem genéricos, havendo essa alternativa viável. Um caso concreto de medicamento esgotado, muito requisitado, corresponde ao Valium® (Diazepam) e Diazepam em todos os laboratórios. Este medicamento era quase todos os dias solicitado pelos utentes, aos quais não conseguíamos prever uma data de retorno, ficando eles com o tratamento suspenso.

### **3 Conclusão**

Findado o meu período de estágio, o balanço que faço do mesmo é extremamente positivo. Não só consegui colocar em prática os conhecimentos adquiridos no MICEF ao longo destes 5 anos, mas também adicionar outras valências importantes na vida de um farmacêutico comunitário. Além disso, o estágio veio a revelar-se de uma elevada importância, pois é o contacto mais próximo do que poderá ser a minha realidade dentro de poucos meses.

O farmacêutico comunitário é de uma inegável importância, um agente de saúde pública, profissional competente e multidisciplinar, que tudo faz pela saúde dos seus utentes, entendendo-se por saúde o bem-estar físico, psíquico e social dos mesmos, tendo por isso um papel cada vez mais relevante na sociedade. É às farmácias, e em especial aos farmacêuticos, que os utentes mais recorrem na hora de procurar por um cuidado de saúde, pois sabem que ali vão ter um atendimento de excelência, e que os vão aconselhar sempre pelo melhor.

Em suma, finalizo esta análise SWOT com a sensação de dever cumprido. Fico eternamente grata à FS pelos bons momentos que passei, pelo profissionalismo e pelo voto de confiança que sempre me deram na execução das várias tarefas na farmácia. Foi um privilégio estar ao serviço dos portugueses durante estes meses e termino esta etapa com o desejo de continuar a orgulhar a profissão farmacêutica!

## Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Consultado a 13 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/Código+Deontológico+da+Ordem+dos+Farmacêuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Decreto-Lei n.º 131/2015**. [Consultado a 24 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/estatuto/>
3. VALORMED – **Quem Somos**. [Consultado a 13 de março de 2021]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
4. KAIZEN™ INSTITUTE- **O Que é Kaizen™**. [Consultado a 13 de março de 2021]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html>

## **Anexos**

### **Casos Práticos em Farmácia Comunitária**

#### Caso 1

Utente habitual, do sexo feminino, dirige-se à farmácia solicitando algo para aliviar as hemorroidas. Primeiramente, questionei quais os sintomas que apresentava, os quais afirmou serem fundamentalmente desconforto ao sentar, dor anal e prurido. Questionei a utente se já era habitual ter estas crises e se já estava a tomar algum produto, ao qual me respondeu que era habitual, mas que nem sempre tomava algo. Aconselhei Daflon<sup>®</sup> 500 mg, um venotrópico oral constituído por uma fração flavonóica purificada micronizada de diosmina e hesperidina, com ação venotónica e venoprotetora, e um creme retal Procto-Glyvenol<sup>®</sup>, constituído por tribenosido e lidocaína, com propriedade anti-inflamatória/analgésica e anestésiante para o alívio da dor, respetivamente. Adverti para a posologia do Daflon<sup>®</sup> 500 mg: tomar nos 4 primeiros dias 2 comprimidos 3 vezes ao dia, nos 3 dias seguintes 2 comprimidos 2 vezes ao dia, e depois tomar 2 comprimidos por dia como tratamento de manutenção. No caso do creme retal adverti que devia aplicar ao redor da zona anal, após a defecação e subsequente higiene, 2 vezes ao dia até os sintomas agudos aliviarem, e posteriormente aplicar apenas 1 vez ao dia.

Além do tratamento farmacológico, reforcei a importância das medidas não farmacológicas, tais como a ingestão de água e fibras; praticar regularmente exercício físico; evitar passar períodos prolongados em posição ereta ou sentada; evitar consumir álcool, enchidos, picantes ou café; e higiene da zona anal com um produto específico, como o NeoFitoroid<sup>®</sup> creme lavante.

#### Caso 2

Utente com cerca de 30 anos, do sexo feminino, apresenta-se na farmácia solicitando Dalacin<sup>®</sup> V, afirmando que há uns anos já o tinha utilizado numa situação semelhante, com bons resultados. Comecei por informar que Dalacin<sup>®</sup> V é um antibiótico (clindamicina), e como tal não o poderia ceder sem prescrição médica. Seguidamente perguntei quais os sintomas que tinha, pois poderia até nem ser necessário um antibiótico. A utente respondeu que tinha prurido, dor e corrimento espesso de cor esbranquiçada. Explico que aquelas queixas são sugestivas de uma infeção fúngica, pelo que poderá não ser de facto necessário antibiótico. Aconselho a utente a fazer um tratamento com Candiset<sup>®</sup> (clotrimazol) creme vaginal durante 7 dias consecutivos ao deitar. Adicionalmente, sugeri um gel de higiene íntima, o Lactacyd<sup>®</sup>.

Por fim, reforcei que devia adotar algumas medidas não farmacológicas, tais como: evitar roupas muito apertadas; manter a área genital limpa, fazendo a sua higiene da forma correta, ou seja, com o movimento da frente para trás; fazer uma boa hidratação; reforçar o sistema imunitário; e, finalmente, informei que devia recorrer ao médico caso os sintomas persistissem.

### Caso 3

Chega à farmácia uma senhora solicitando supositórios de glicerina. Questionei a senhora sobre a razão pela qual os estava a solicitar, ao qual me respondeu que o seu filho se encontrava com dores. Questionei qual a idade do filho e a que tipo de dores se referia: o filho tinha 1 ano, não evacuava há alguns dias e já tinha utilizado supositórios Ben-u-ron<sup>®</sup>, mas não tinha tido melhoras. Posto isto, informei que os supositórios utilizados não eram os indicados, uma vez que não iam tratar a obstipação por se destinarem ao alívio da dor e febre. Aconselhei, como medida pontual e para um alívio rápido dos sintomas, o Bebegel<sup>®</sup>, gel retal contendo glicerina, com utilização de uma cânula por dia, até 3 dias no máximo, acompanhada pelo aumento de ingestão de água e massagens abdominais e, caso não melhorasse dirigir-se ao pediatra. Adverti ainda para a correta introdução do clister- apertar o clister durante a introdução, esperar que o conteúdo saia, e de seguida retirar continuando a apertar, pois caso não o fizesse o gel podia regressar ao clister, não produzindo efeito no organismo.

# Capítulo II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Orientadora: Dra. Catarina Silva

## **Abreviaturas**

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

APIFARMA: Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

CAPAs: Ações Corretivas e Ações Preventivas (do inglês, *Corrective and Preventive Actions*)

CMO: *Contract Manufacturing Organization*

COA: Certificado de Análise

DUL: Documento Único Laboratorial

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade De Coimbra

GMP: Boas Práticas de Fabrico (do inglês, *Good Manufacturing Practices*)

GQ: Garantia da Qualidade

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PAD: Pedido de Alteração ao Documento

RL: Registos de Lote

RQP: Revisão da Qualidade do Produto

SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## I Introdução

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), além do estágio em Farmácia Comunitária, também proporciona a possibilidade de realizar um estágio curricular numa área do nosso interesse. No meu caso particular optei por realizar o estágio na área da Indústria Farmacêutica por entender que, para o especialista do medicamento, o Farmacêutico, é uma mais valia compreender todo o ciclo de vida do medicamento.

Segundo a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), a Indústria Farmacêutica é a área que fomenta a inovação e o desenvolvimento de novas terapêuticas, de forma a nutrir as necessidades de tratamento e prevenção de várias patologias. Adicionalmente, garante também uma constante disponibilidade de medicamentos e produtos de saúde essenciais, com garantia dos mais elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia, no dia-a-dia das populações<sup>1</sup>.

Esta é uma das várias áreas de atuação do farmacêutico, e é uma atividade dotada de uma grande complexidade e fortemente regulada. Deste modo, as boas práticas de fabrico (GMP) devem estar presentes em todas as fases do medicamento. As GMP são uma parte da gestão da qualidade que garante que os produtos são produzidos e controlados de acordo com os padrões de qualidade apropriados, e de acordo com o requerido pelos titulares de autorização de introdução no mercado (AIM)<sup>2</sup>.

O meu estágio curricular em Indústria Farmacêutica realizou-se na Farmalabor, em Condeixa-a-Nova. O estágio decorreu no departamento da garantia da qualidade (GQ) entre 3 de maio e 30 de julho de 2021, estando a sua orientação a cargo da Dra. Catarina Silva. O presente relatório pretende, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), perspetivar o período de estágio na Farmalabor através de uma análise interna e externa, destacando os seus pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

## **2 A Farmalabor em perspetiva histórica**

A Farmalabor é uma unidade industrial farmacêutica localizada na zona industrial de Condeixa-a-Nova. Com mais de 50 anos de experiência no mercado farmacêutico, a Farmalabor é uma *Contract Manufacturing Organization (CMO)*, ou seja, não sendo detentora de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), concorre no mercado através do fabrico para clientes, quer nacionais, quer internacionais, além de deter o fabrico dos produtos do Grupo Medinfar. Foi fundada em 1962 inicialmente como Euro-Labor, e mais tarde, em 1995, integrada no grupo Grünenthal GmbH. Em 2001 foi adquirida pelo Grupo Medinfar, ao qual pertence desde então. O Grupo Medinfar, com sede na Amadora, foi fundado em 1970 e possui atualmente os seus produtos em mais de 50 países, e é líder em Portugal na categoria de Saúde do Consumidor e Dermatologia<sup>3</sup>. Além da Farmalabor, são partes integrantes do Grupo Medinfar, a Medinfar Consumer Health, Medinfar Sorológico, Medinfar Maroc, Genéricos Portugueses e a DVINE.

A atividade comercial da Farmalabor assenta na produção de medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos cosméticos, suplementos alimentares e produtos veterinários, sob as mais variadas formas farmacêuticas não-estéreis, possuindo por esta razão todos os equipamentos necessários à produção de formas sólidas, semissólidas, líquidas e pastosas. Em 2020, teve início um projeto de expansão da Farmalabor, tendo em vista o aumento da capacidade produtiva e avanço tecnológico<sup>4</sup>.

A Farmalabor segue escrupulosamente as boas práticas de fabrico (GMP) e é uma empresa certificada nas vertentes de Qualidade, Ambiente e Segurança e Saúde do Trabalho, através das respetivas normas NP EN ISSO 9001, NP EN ISSO 14001, e OHSAS 18001/NP 4397.

## **3 O departamento da Garantia da Qualidade (GQ)**

A secção onde realizei o estágio foi a GQ, tendo a Farmalabor a secção de produção, controlo de qualidade, manutenção, planeamento, logística e direção industrial. Esta é uma área muito dinâmica repleta de profissionais exímios das mais variadas formações académicas, desde Ciências Farmacêuticas, Biologia até Engenharia Química. A GQ é a parte da gestão da qualidade que visa garantir que a qualidade não é comprometida, de modo a cumprir com a qualidade exigida para o uso de determinado produto e estabelecendo a confiança na satisfação dos requisitos da qualidade. É um departamento onde são levadas a cabo variadíssimas atividades, tais como gestão de investigações, implementação de ações corretivas e ações preventivas (CAPAs), controlo de alterações, revisão da qualidade do produto (RQP),



qualificação de fabricantes e fornecedores, gestão de auditorias e autoinspeções, revisão de procedimentos operativos normalizados, pedidos de alteração ao documento (PAD) e consequente revisão de documentação, validação do processo de fabrico e de higienização, impressão de documentação necessária e de suporte produtivo, qualificação de equipamentos e sistemas informáticos, entre outras.

## **4 Análise SWOT**

### **4.1 Strengths (Pontos Fortes)**

#### **4.1.1 Integração**

O primeiro passo para o sucesso de um estágio passa pela forma como somos recebidos desde o primeiro dia. Na Farmalabor fui muito bem acolhida, tendo-me sido providenciadas formações sobre ambiente (política ambiental, gestão de resíduos, tratamento de efluentes, derrames, água e energia), higiene e segurança no trabalho (regulamentação da empresa e plano de segurança interno) e sobre as GMP. Logo de seguida conheci a equipa da GQ na qual ia estar inserida, que depressa me acolheu e colocou à vontade. Ao longo do estágio o bom ambiente foi sempre notório, além do profissionalismo com que executavam as mais variadas tarefas, também se mostraram sempre ao dispor de me auxiliar em qualquer dúvida que ocorresse. E se ao início estava reticente por não ter qualquer tipo de experiência na área da GQ, ao longo do estágio fui ganhando entusiasmo e gosto pelo que fazia, tendo contribuído para tal, a importância que davam às tarefas que me proponham.

#### **4.1.2 Atividades executadas**

Os primeiros dias de estágio foram passados a ler alguns procedimentos internos, para assimilação de alguns conceitos utilizados na GQ, tais como o procedimento geral de qualificação, controlo de documentos e registos, gestão de integridade dos dados, procedimento geral de desvios, gestão de constatações/ocorrências e CAPAs - melhoria contínua e RQP. Posteriormente, foram iniciadas as atividades propriamente ditas. Participei no carregamento de CAPAs, na recolha de dados para investigações e levantamento de dados para a execução do RQP de vários produtos:

- Carregamento e uniformização de CAPAs: As CAPAs são ações corretivas e preventivas que são tomadas para prevenir e eliminar as causas de uma não conformidade real ou potencial. A Farmalabor iniciou um processo de gestão centralizada das CAPAs provenientes dos vários *inputs* que poderão originar ações

(desvios, reclamações, RQP, etc.). No estágio efetuei a migração destas CAPAs relativas a 2019, 2020 e 2021 para um documento único em Excel<sup>®</sup>, para que fosse possível uma mais rápida e fácil percepção do estado das CAPAs (fechadas ou abertas), de onde provinham (desvios, auditorias, reclamações ou matriz de risco e oportunidades) e os responsáveis pela execução dessas ações, entre outros dados possíveis de extrapolar do ficheiro.

- Recolha de dados para investigações provenientes de desvios e/ou reclamações: Ao longo do estágio foram várias as investigações em que auxiliei, das quais destaco as relacionadas com impurezas, dureza, humidade, granulometria e doseamento. Aquando de uma das investigações ainda tive oportunidade de acompanhar numa ida à produção, à secção das formas farmacêuticas sólidas, para verificar o estado da matéria-prima em investigação. Com estas atividades consegui ter uma melhor percepção de que parâmetros podem afetar os produtos e consequentemente a sua qualidade, sendo que, e de uma forma sumária, as possíveis causas para resultados fora das especificações estão relacionadas com o método, material, meio ambiente, mão de obra, equipamentos e medidas.
- Levantamento de dados para RQP: Um RQP é um documento que preconiza a revisão periódica, que pode ser anual ou não, da qualidade de cada produto, de modo a avaliar o processo, especificações e quais as tendências registadas<sup>2</sup>. Este documento aplica-se a qualquer medicamento fabricado na Farmalabor, e posteriormente é enviado aos diversos clientes. É dividido em quatro partes, o relatório/sumário, anexo I- lotes fabricados, anexo II- resultados sobre a qualidade do produto e anexo III- análise de tendências. Tive oportunidade de compilar/validar dados para RQPs de múltiplos medicamentos, onde consultei registos de lote (RL), documentos únicos laboratoriais (DUL), certificados de análise (COA), bases de dados da Farmalabor e documentação do módulo 3 (qualidade) do documento técnico comum do titular de AIM.

As três atividades supramencionadas foram aquelas em que mais participei durante o estágio, no entanto também dei apoio a outras: realização de PAD, gestão documental relativa à qualificação de fabricantes e fornecedores de matérias-primas e elaboração de documento de apoio (PowerPoint<sup>®</sup>) para formação de GMP relativas a reclamações/recolhas e fabrico de produtos de forma farmacêutica líquida.

### **4.1.3 Percepção da realidade da Indústria Farmacêutica**

A GQ é uma área multidisciplinar, dinâmica e abrangente, onde consegui ter percepção da complexidade que é a produção de um medicamento. Os conceitos aprendidos em algumas unidades curriculares foram importantes no decurso do estágio, das quais destaco, Tecnologia Farmacêutica (I, II e III), Gestão e Garantia da Qualidade e Assuntos Regulamentares do Medicamento. Todas as áreas da Indústria Farmacêutica são cruciais para que os produtos cheguem ao consumidor com a melhor qualidade possível, e na GQ consegui ter uma visão global da Indústria Farmacêutica e, conseqüentemente, das outras secções: a produção, nomeadamente através do carregamento de CAPAs, onde pude verificar que tipo de ações eram implementadas perante uma ocorrência não planeada na produção; e no controlo de qualidade, através das investigações decorrentes de resultados fora das especificações, e do levantamento de dados para o RQP, através da consulta de documentos do controlo de qualidade, como os COA e DUL.

### **4.1.4 Autonomia e Organização**

Desde o início do estágio foi-me disponibilizada uma secretária com computador e acesso a diversas pastas da Farmalabor e a bases de dados. A meu ver, ter um espaço próprio de trabalho, com várias ferramentas de consulta, foi importante para o desenvolvimento da minha autonomia e gestão de tempo.

A Indústria Farmacêutica é uma estrutura muito bem organizada, onde cada minuto conta. Como tal, a gestão para uma melhor otimização das tarefas desempenhadas é decisiva. A Farmalabor através do *Kaizen*, uma filosofia que assenta na melhoria contínua, consegue otimizar e planear as suas atividades. No departamento da GQ eram feitas reuniões *Kaizen* diárias, onde todas as segundas-feiras era realizada uma reunião mais prolongada, de modo a estipular as atividades designadas a cada elemento da equipa para a restante semana. Nas restantes reuniões diárias era feito um ponto de situação, de modo a saber quais as tarefas executadas ou não, e possíveis ajustes para o dia em questão. Além disso, duas vezes por semana as reuniões eram realizadas na língua inglesa, o que também foi vantajoso, pois permitiu-me uma praticidade da língua quase diária, quer através das reuniões, quer através dos documentos com que me deparava no dia-a-dia. Este método de organização mostrou-se muito vantajoso, pois tinha sempre um plano diário, por onde conseguia guiar-me e gerir o meu tempo.

## **4.2 Weaknesses (Pontos Fracos)**

### **4.2.1 Ritmo de trabalho**

A Indústria Farmacêutica é dotada de um ritmo frenético, e a Farmalabor não é exceção. No decorrer das várias atividades que me eram propostas, era feito um enquadramento teórico inicial, no entanto mesmo assim foram surgindo, naturalmente, algumas dúvidas. Algumas vezes não tive o acompanhamento imediato que me era necessário, devido à elevada carga de trabalho dos vários elementos da GQ. O meu período de estágio foi acompanhado de uma reestruturação da equipa da GQ, e como tal o tempo despendido da equipa para formar os novos colaboradores e executar outras atividades era elevado, levando a que nem sempre fosse acompanhada em tempo real. No entanto, ressalvo que sempre me ajudaram nas várias tarefas e dúvidas que apresentava. Este ponto fraco sobressaiu-se mais nas primeiras semanas de estágio, e, portanto, com o avançar do mesmo, as minhas dúvidas iam sendo menores, pois já tinha maior destreza e autonomia.

### **4.2.2 Duração do estágio**

O estágio teve a duração de 3 meses que considero, irrefutavelmente, um tempo reduzido. Apesar de compreender que não daria para ampliar mais o tempo destinado a este estágio, devido à duração do estágio curricular em Farmácia Comunitária, esta característica não deixa de ser um ponto fraco a realçar. Com uma duração maior teria tido oportunidade de fazer outras tarefas, igualmente importantes na área da GQ. Não obstante, a oportunidade de o realizar continua a sobrepor-se a este ponto fraco.

## **4.3 Opportunities (Oportunidades)**

### **4.3.1 Vasta gama de produtos farmacêuticos**

Como referido inicialmente, a gama de produtos farmacêuticos produzidos e/ou acondicionados a partir da Farmalabor é bastante extensa. Este portefólio abrangente permitiu-me conhecer uma maior diversidade de controlos analíticos associados às diferentes formas farmacêuticas, equipamentos de produção, matérias-primas e fabricantes, graças à consulta de vários documentos. Por exemplo, através dos RL de cada produto familiarizei-me com os equipamentos utilizados (misturadores, compressoras, estufas de secagem, máquinas de enchimento, etc.), com as matérias-primas e os controlos em processo efetuados para cada produto.

### **4.3.2 Competências informáticas**

Sem dúvida que o estágio me permitiu ganhar mais competências informáticas, nomeadamente no programa Excel<sup>®</sup>. Este programa era utilizado diariamente, para compilação de dados e tratamento dos mesmos. Previamente ao estágio, o meu conhecimento em Excel<sup>®</sup> era reduzido, no entanto toda a equipa da GQ se mostrou disponível para me auxiliar na realização das tarefas através do Excel<sup>®</sup>. Assim, considero que terminado o estágio, adquiri fortes conhecimentos neste programa, que garantidamente me serão úteis no futuro.

## **4.4 Threats (Ameaças)**

### **4.4.1 Preparação curricular para a Indústria Farmacêutica**

Na minha opinião pessoal, a maior ameaça ao estágio considero ser a preparação curricular oferecida pela universidade. Por um lado, como referi, algumas unidades curriculares foram importantes para o meu desempenho ao longo do estágio, mas por outro considero que com a abordagem atual de algumas unidades, não temos perceção da aplicação teórica no dia-a-dia da Indústria Farmacêutica. Apesar do estágio ser também uma unidade curricular, sendo por isso mais um momento de aprendizagem, uma vez que o estágio em Indústria não é de carácter obrigatório faz com que o futuro farmacêutico saia da universidade ainda com algumas lacunas nos temas relacionados com esta área. Isto pode ser também uma grande desvantagem para o papel do Farmacêutico na Indústria, já que a competição com outras classes profissionais é evidente, e, portanto, quanto melhor for a nossa preparação, maiores possibilidades temos de nos sobressair em relação aos outros profissionais.

## 5 Conclusão

Concluído o estágio curricular na Farmalabor, sinto-me grata pela oportunidade que a FFUC me providenciou por puder realizá-lo. Ao longo destes 5 anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), são-nos transmitidos conhecimentos fundamentais ao nível da Indústria Farmacêutica, no entanto a sua praticidade é também uma componente importante para o nosso sucesso enquanto futuros profissionais. A Indústria Farmacêutica é uma área desafiante e em constante evolução, portanto, todos os conhecimentos que obtive durante estes 3 meses, e neste que foi o meu primeiro contacto com a Indústria, certamente me serão úteis em contexto profissional.

Deste modo, esta oportunidade demonstrou-se muito gratificante para mim, pois consegui reforçar *soft skills*, como gestão de tempo, organização, autonomia e espírito de entreajuda, além de ganhar competências em Indústria Farmacêutica. Adicionalmente, consegui conhecer uma nova saída profissional para o Farmacêutico, que vim a descobrir ser do meu interesse. De facto, a GQ é uma área onde temos perceção de todo o circuito do medicamento e de outros produtos de saúde, desde a entrada das matérias-primas, até à fase de expedição do produto acabado, e mesmo no pós-comercialização, através, por exemplo, das reclamações.

Em suma, foi um período rico em aprendizagem e consolidação de conhecimentos. A FFUC prepara os seus alunos da melhor forma e cabe a nós, futuros profissionais, manter o legado que nos foi passado, em qualquer que seja a área profissional onde venhamos a estar inseridos, mas em particular na Indústria Farmacêutica, que em mim ganhou um carinho especial!

## Referências Bibliográficas

1. APIFARMA – **Quem somos – missão.** [Consultado a 1 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/quem-somos/missao/>
2. EUDRALEX – **VOLUME 4 – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Chapter 1.** [Consultado a 3 de julho de 2021]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf)
3. MEDINFAR – **Sobre nós – Quem somos.** [Consultado a 11 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.medinfar.pt/pt/sobre-nos/quem-somos>
4. MEDINFAR- **Sobre nós – História.** [Consultado a 11 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.medinfar.pt/pt/sobre-nos/historia>

# **Capítulo III**

## **Monografia**

**“Canábis no tratamento da dor crónica”**

Orientador: Prof. Doutor Artur Figueirinha



## Abreviaturas

2-AG: 2-araquidonilglicerol

AEA: Anandamida

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides

AMPA:  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato

cAMP: Adenosina monofosfato cíclica, do inglês *cyclic adenosine monophosphate*

CBI: Recetor canabinóide do tipo 1

CB2: Recetor canabinóide do tipo 2

CBD: Canabidiol

COX-1: Ciclooxygenase 1

COX-2: Ciclooxygenase 2

CYP450: Citocromo P450

DAG: Diacilglicerol

DAGL-  $\alpha$ : Diacilglicerol lipase- $\alpha$

EFIC: *European Pain Federation*

EMA: *European Medicines Agency*

FAAH: Amina hidrolase de ácidos gordos

FDA: *Food and Drug Administration*

GABA: Ácido- $\gamma$ -aminobutírico

IASP: *International Association for the Study of Pain*

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MAGL: Lipase monoacilglicerol

NAPE: N-acil-fosfatidiletanolamina

NAPE-PLD: fosfolipase D específica de N-acil-fosfatidiletanolamina

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NMDA: N-metil-D-aspartato

OMS: Organização Mundial de Saúde

SIDA: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

THC:  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol

TRPV-1: Recetor de potencial Transitório Vanilóide Tipo 1

UGT: UDP-glucuronosiltransferase

## Resumo

A dor crónica afeta 20% da população Europeia e apresenta-se como um desafio terapêutico na gestão da dor. O seu tratamento assenta em vários agentes farmacológicos, contudo o alívio da dor não é duradouro e está frequentemente associado a efeitos adversos. Recentemente, os produtos à base de canábis têm sido alvo de intensa pesquisa, com a realização de ensaios clínicos e a redação de várias *guidelines* dedicadas aos seus benefícios no alívio da dor crónica. Em muitos países, a canábis tem vindo a ser legalizada para fins medicinais, e, em Portugal, através da Lei n.º 33/2018 começou a ser permitida a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis. O objetivo deste trabalho é analisar a evidência científica, até à data, sobre a utilização da canábis no tratamento da dor crónica, em especial do  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), complementando com informação relevante sobre a planta medicinal da canábis e a dor crónica.

**Palavras-chave:** Canábis; Dor; Dor crónica; Qualidade de vida; Sistema endocanabinóide.

## **Abstract**

Chronic pain affects 20% of the European population and presents itself as a therapeutic challenge in pain management. Its treatment relies on several pharmacological agents, however pain relief is not lasting and it is often associated with adverse effects. Recently, cannabis products have been the subject of intense research, with clinical trials being carried out and the writing of several guidelines dedicated to their benefits in chronic pain relief. In many countries, cannabis has been legalized for medicinal purposes, and in Portugal through Law n.º 33/2018 began to be allowed the use of medicines, preparations and substances based on the cannabis plant. The goal of this work is to analyse the scientific evidence, until the date, about the use of cannabis in the treatment of chronic pain, in particular  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), complementing it with relevant information about medical cannabis plant and chronic pain.

**Keywords:** Cannabis; Pain; Chronic pain; Life quality; Endocannabinoid system.

## I Introdução

A dor é uma condição importante que qualquer um de nós experimenta ao longo da vida. É o principal motivo para recorrer a um profissional de saúde, assumindo um destaque relevante na comunidade. Segundo a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, dor é definida como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante à associada, a danos reais ou potenciais nos tecidos”<sup>1,2</sup>. A sua relevância aumenta quando se trata de uma dor persistente com uma duração de pelo menos 3 a 6 meses, e neste caso designa-se dor crónica<sup>2</sup>.

A dor crónica é uma experiência complexa, multifatorial, com elevada proporção, que afeta cerca de 20% da população Europeia, prejudicando a qualidade de vida dos seus doentes<sup>3</sup>. Sendo ela complexa, o seu tratamento também o é. Atualmente os tratamentos existentes assentam na escada analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS), passando por terapêuticas não opióides, opióides fracos e opióides fortes. Devido à complexidade em tratar a dor crónica e possíveis efeitos colaterais, decorre a necessidade de surgirem novas terapêuticas mais eficazes, seguras e de qualidade. A planta de canábis é uma das alternativas estudadas para o tratamento da dor crónica refratária às terapêuticas convencionais.

A canábis é uma planta que pertence à família *Cannabaceae* e contém mais de 500 compostos, concentrados principalmente nas inflorescências, conhecidos por interagirem com o sistema endocanabinóide e seus recetores, recetor canabinóide do tipo 1 (CB1) e recetor canabinóide do tipo 2 (CB2)<sup>4,5</sup>. Em Portugal, a canábis está aprovada para sete indicações terapêuticas, de acordo com a deliberação n.º 11/CD/2019: espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas e vômitos; estimulação do apetite; dor crónica; síndrome de *Gilles de la Tourette*; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância e glaucoma resistente à terapêutica<sup>6</sup>. Efetivamente, a canábis e os seus constituintes parecem estar envolvidos em diversos mecanismos, inclusive no da dor, sendo destacado o papel do  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD) que são os componentes mais reportados como uma possível terapêutica para a dor.

Apesar do seu potencial como planta medicinal, é conhecida a utilização recreativa da canábis, o que leva a que sejam imprescindíveis debates em torno da sua utilização, nomeadamente dos seus efeitos a longo prazo, efeitos adversos frequentes e interações com outros fármacos. Deste modo, é crucial perceber como está o panorama atual da evidência para a utilização da canábis no tratamento da dor crónica, pois certamente será um caminho por onde os profissionais de saúde poderão seguir, para possibilitar uma melhor gestão da dor aos seus doentes.

## 2 Aspectos gerais da canábis

A planta medicinal canábis tem sido usada desde há muitos anos pelo Homem. O uso medicinal da canábis, quer através dos óleos das sementes ou inflorescências, remonta a cerca de 5000 anos atrás na China, quando o imperador *Shen-Nung* elaborou a primeira farmacopeia chinesa, onde descrevia a canábis como tendo propriedades no combate da fadiga, dores reumáticas e malária<sup>7,8</sup>. Além disso, médicos chineses recomendavam as sementes de canábis para tratar outras condições, de que são exemplo o eczema, psoríase e doenças inflamatórias<sup>8</sup>. Outros relatos da sua utilização foram descritos no Egito e na Índia, sendo mais tarde, e já no século XX, a sua utilização cada vez mais reduzida, devido ao estabelecimento como droga de abuso<sup>4,9</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 2,5% da população mundial consome canábis, em comparação com 0,2% de cocaína e 0,2% de opióides<sup>10</sup>.

Atualmente, o interesse em torno da canábis tem crescido substancialmente graças às propriedades medicinais. Um papel importante que a canábis tem tido ao longo da história tem sido o seu uso como analgésico, sendo utilizada nos anos 400 a.C por mulheres egípcias na redução da dor e melhoria do humor, por romanos também no alívio da dor, e introduzida na medicina inglesa, já no século XIX, como analgésico e anti-inflamatório<sup>8</sup>. Ainda nos dias de hoje a dor continua a ser uma das principais razões pela qual as pessoas procuram a canábis.

*Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis* são as três espécies existentes de canábis, no entanto, alguns autores referem apenas uma espécie, *Cannabis sativa*, tratando-se as restantes como subespécies. Com o avançar dos anos têm sido feitos cruzamentos entre espécies, dos quais resultaram diferentes cultivares<sup>4</sup>. Ao longo deste trabalho será utilizada a designação “canábis” para referir a *Cannabis sativa* L.

A canábis contém mais de 500 compostos identificados, tais como canabinóides, terpenos, flavonóides, alcalóides, entre outros, sendo os terpenos e os flavonóides os principais responsáveis pelo odor e pigmentação da planta, respetivamente<sup>11</sup>. Dos seus compostos, destacam-se os canabinóides, sendo o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) responsável pelos efeitos psicoativos<sup>4,5</sup>. É uma planta anual e dióica (contém flores do sexo masculino e feminino encontradas em plantas separadas), que pertence à família *Cannabaceae*. É graças à sua composição que ela é associada a vários efeitos fisiológicos, através da interação com o sistema endocanabinóide.

### 3 Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide pode ser definido como o conjunto de recetores canabinóides, os seus ligandos endógenos e as enzimas responsáveis pela biossíntese e pela inativação dos endocanabinóides<sup>12,13</sup>. Envolvido na depressão da transmissão sináptica, este sistema tem-se tornado um dos mais estudados como sistema de sinalização retrógrada no cérebro, já que os endocanabinóides são produzidos e libertados no neurónio pós-sináptico, ativando o recetor canabinóide do tipo 1 (CB1) que leva à supressão da libertação de neurotransmissores<sup>9,14</sup>. O sistema endocanabinóide é encontrado em todos os vertebrados e acredita-se que tem impacto em muitos processos fisiológicos, como no da dor.<sup>15</sup>

#### 3.1 Recetores canabinóides

O CB1 é um recetor acoplado à proteína G, diretamente relacionado com o controlo da regulação motora, cognição, memória e analgesia<sup>16</sup>. Pensa-se que seja responsável pela atividade psicogénica da canábida, através do agonismo do THC ao CB1. É expresso fundamentalmente no sistema nervoso central (SNC), mais propriamente a nível cerebral. As regiões cerebrais com níveis mais altos de expressão de CB1 incluem o bulbo olfativo, hipocampo, gânglios basais e cerebelo. CB1 é também expresso no sistema nervoso periférico (SNP), sistema nervoso entérico e em menor expressão no tecido adiposo, músculo-esquelético, osso, pele, olhos, sistema reprodutor e alguns tipos de células cancerígenas<sup>9,17</sup>. Este recetor encontra-se em locais associados ao processamento da dor, como o tálamo, gânglio do corno dorsal e córtex<sup>18</sup>. Estes recetores são encontrados em níveis significativos nos neurónios gabaérgicos e quando ativados há diminuição da adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e, conseqüentemente, a inibição das proteínas dependentes de cAMP<sup>16,17</sup>.

Poucos anos após a descoberta de CB1, outro recetor foi identificado nos macrófagos e no baço - o recetor canabinóide do tipo 2 (CB2). Este recetor, também ele acoplado à proteína G, é fundamentalmente expresso no sistema imunitário (leucócitos e baço). Em contraste, a sua expressão no SNC e SNP é diminuta<sup>9</sup>. O recetor CB2 é também encontrado na microglia, onde há secreção de fatores pró-inflamatórios, associados à plasticidade sináptica, e que podem levar a alterações na excitabilidade neuronal<sup>18</sup>. Há três tipos de canabinóides, que vão funcionar como ligandos dos recetores canabinóides: os endocanabinóides, fitocanabinóides extraídos da canábida e canabinóides sintéticos produzidos laboratorialmente.

### 3.2 Endocanabinóides

A descoberta de recetores canabinóides veio sugerir que moléculas endógenas que interagem com eles poderiam estar presentes no corpo humano.

Após a identificação do CBI, mais estudos se seguiram tendo resultado na descoberta do seu primeiro agonista endógeno, a anandamida (AEA), em 1992. Seguiu-se a identificação de um outro endocanabinóide, o 2-araquidonilglicerol (2-AG), em 1995, graças à incapacidade de AEA em reproduzir totalmente os efeitos exercidos pelo THC<sup>9</sup>.

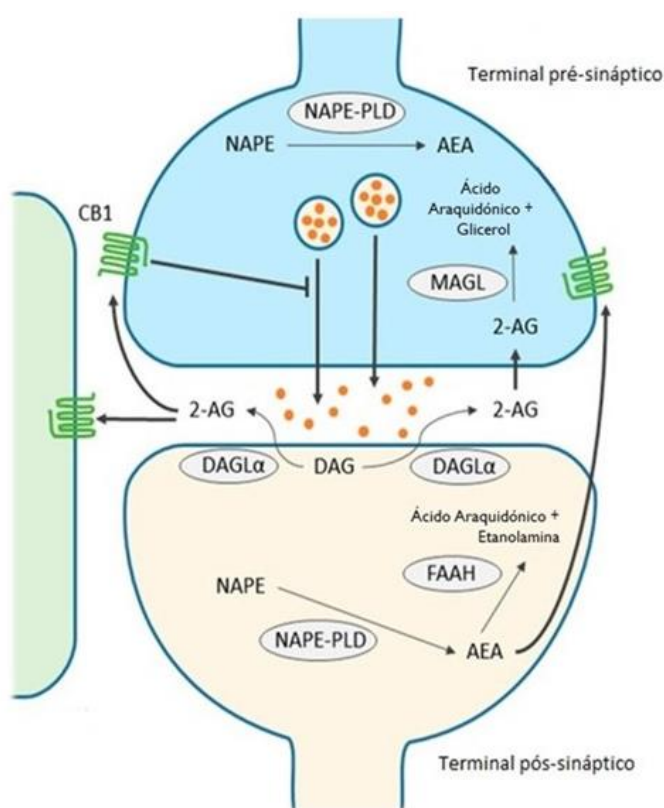
Ao contrário da maioria dos neurotransmissores, AEA e 2-AG não estão armazenados em vesículas e ao invés disso são sintetizados quando há necessidade. Outra diferença relativamente aos neurotransmissores convencionais, é que em vez de atuarem nos terminais pós-sinápticos dos neurónios, eles atuam nos terminais pré-sinápticos, sendo esta a razão pela qual os endocanabinóides são considerados mensageiros da transmissão sináptica retrógrada<sup>13,17</sup>.

AEA é um endocanabinóide de alta afinidade e agonista parcial dos recetores CBI, mas quase inativo no que concerne ao recetor CB2. Atua por inibição dos canais de cálcio tipo L, ativa o recetor de potencial transitório vanilóide tipo I (TRPV-1) e demonstra regular negativamente o 2-AG<sup>9,12</sup>.

Contrariamente, o 2-AG possui afinidade moderada a baixa para os recetores CBI e CB2, sendo um agonista total de ambos. Os níveis basais da concentração de 2-AG são aproximadamente 1000 vezes superiores aos de AEA no cérebro, no entanto esta diferença não está relacionada com a sua ação a nível do SNC. Também demonstra alguma atividade como agonista de TRPV-1, embora sejam necessárias concentrações muito superiores para exercer o mesmo efeito que AEA<sup>9</sup>.

Os endocanabinóides são responsáveis pela supressão da transmissão sináptica, quer seja ela de natureza excitatória ou inibitória, e ambos são produzidos em resposta ao aumento do íão  $Ca^{2+}$  intracelular. No entanto, AEA e 2-AG são sintetizados, transportados e inativados em regiões alvo diferentes. A produção de endocanabinóides inicia-se no neurónio pós-sináptico, após ativação neuronal. AEA é sintetizada a partir do N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), pela fosfolipase D específica de NAPE (NAPE-PLD) e o 2-AG é produzido a partir do diacilglicerol (DAG), através da enzima diacilglicerol lipase- $\alpha$  (DAGL- $\alpha$ ). Devido à natureza hidrofóbica, são libertados para o espaço intracelular onde são incapazes de se difundir livremente, como acontece com outros neurotransmissores. Vários mecanismos têm sido propostos para descrever o possível transporte de AEA, sendo a difusão simples e a endocitose os mais prováveis. Também o 2-AG parece compartilhar o mesmo mecanismo de transporte, embora ainda necessite de mais estudos para ser elucidado. Atravessando as

membranas, são capazes de ativar o CB1 no terminal pré-sináptico, principalmente o 2-AG. Desta ativação, resulta a inibição da libertação de neurotransmissores através da supressão do influxo do ião  $\text{Ca}^{2+}$ . Seguidamente, e uma vez dentro da célula, os endocanabinóides são ativamente degradados por hidrólise e/ou oxidação. AEA é degradado pela enzima amina hidrolase de ácidos gordos (FAAH), originando ácido araquidónico e etanolamina, enquanto o 2-AG é hidrolisado pela enzima lipase monoacilglicerol (MAGL) em ácido araquidónico e glicerol. Além destas enzimas, também outras podem estar envolvidas na degradação dos endocanabinóides embora em menor preponderância, tais como lipoxigenases ou ciclooxigenases-2 (COX-2)<sup>9,17</sup>. O mecanismo de transmissão sináptica é representado na Figura 1.



**Figura 1:** Esquema representativo da transmissão sináptica mediada pela sinalização retrógrada endocanabinóide. Adaptado<sup>9</sup>.

Na dor crónica, o aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular é crucial para promover a sensibilização central (um dos mecanismos responsáveis pela dor crónica), devido à hiperexcitabilidade neuronal. Ora, os canabinóides parecem desempenhar um papel importante nesta situação, já que perante uma elevada concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, há produção de 2-AG e AEA, ativando CB1. Esta ativação leva a que os endocanabinóides se liguem a este recetor, e por inibição retrógrada, a concentração de ião  $\text{Ca}^{2+}$  baixa, evitando a sensibilização central.



### 3.3 Fitocanabinóides

O THC e o canabidiol (CBD) são os fitocanabinóides mais estudados e estão presentes na planta da canábis principalmente como agentes não psicoativos (precursores carboxílicos), que vão perdendo a sua função ácido (descarboxilação), através da exposição à temperatura e luz<sup>17,19</sup>. A canábis contém ainda outros fitocanabinóides, como o canabinol, canabigerol e tetrahydrocannabinol, que embora menos estudados também possuem potencial interesse terapêutico, demonstrando possíveis propriedades imunossupressoras, anti-inflamatórias e anticonvulsivantes, respetivamente<sup>19</sup>.

O primeiro fitocanabinóide identificado, o THC em 1964, atua como agonista parcial dos recetores CB1 e CB2, no entanto apenas a ligação ao recetor CB1 é a responsável pelos efeitos psicogénicos<sup>5,14</sup>. Da sua ativação resulta a diminuição de cAMP, e conseqüentemente a redução da transmissão sináptica. A sua ligação a CB1 pode levar a um défice de atenção, aprendizagem e memória quando o consumo de canábis é substancialmente elevado (intoxicação por canábis). Consumo de THC pode causar taquicardia, hipotensão, xerostomia e xerofalmlia. Contudo, os efeitos colaterais da terapêutica com opióides ou benzodiazepinas, tais como a depressão respiratória, não são observados. Apesar das propriedades psicoativas do THC, este apresenta propriedades farmacológicas de analgesia e anti-inflamação<sup>5</sup>. A ativação de CB1, por exposição aguda ao THC, é comumente associada aos efeitos psicoativos da canábis e com o modelo téttrade: hipolocomoção, hipotermia, catalepsia e analgesia<sup>19</sup>.

O segundo fitocanabinóide mais estudado é o CBD. Possui uma fraca afinidade para os recetores CB1 e CB2, atuando como modulador alostérico negativo destes recetores. Os efeitos observados correspondem a uma ação terapêutica anticonvulsivante, ansiolítica, anti-inflamatória e neuroprotetora. Além disso, consegue minimizar ou até neutralizar os efeitos psicoativos do THC, por não ter potencial de abuso<sup>5,17</sup>.

#### 3.3.1 Farmacocinética

Considerando o potencial terapêutico, é importante perceber quais são as características farmacocinéticas dos principais fitocanabinóides, no sentido de selecionar a melhor via de administração e proceder ao ajuste de doses para cada doente.

##### Absorção e distribuição

As vias de administração mais empregues são a via inalatória e a oral. A via inalatória é muito utilizada em ensaios clínicos da dor, devido ao rápido início de ação, sendo por isso a via desejável no tratamento deste tipo de condições. Contudo, o início e duração de ação

dependem das características de absorção, distribuição e metabolização de cada indivíduo<sup>19</sup>. A absorção oral tem menor biodisponibilidade e maior variabilidade, pois depende de fatores que afetam a absorção, tais como a concentração, estado físico, matriz de formulação, taxa desintegração/dissolução, fluxo sanguíneo e motilidade gástrica<sup>5,20</sup>. Já durante a inalação, a absorção depende diretamente do grau de aquecimento da canábica, da técnica de inalação e da capacidade pulmonar.

A absorção de THC, através da inalação é rápida, atingindo uma biodisponibilidade de 25% (2%-56%). Já a biodisponibilidade oral situa-se nos 6%, devido ao metabolismo de primeira passagem<sup>20</sup>. O CBD é um composto altamente lipofílico, que também sofre um efeito de primeira passagem elevado, diminuindo assim a sua biodisponibilidade oral (~6%). Além de lipofílicos, ambos têm baixa solubilidade em água. Para aumentar a biodisponibilidade oral, a administração de THC e CBD deve ser feita concomitantemente com alimentos, de preferência lípidos. A biodisponibilidade do CBD após inalação é maior que por via oral (~31%)<sup>19,20</sup>.

De salientar que quer para o THC, quer para o CBD, os picos de concentração plasmática são atingidos passados 3 a 10 minutos depois da inalação. À semelhança da via inalatória, também as preparações para pulverização bucal, cuja absorção é feita ao nível da mucosa oral, evitando ou reduzindo o extenso metabolismo de primeira passagem presente na via oral, o pico de concentração plasmática é observado passados 45 a 120 minutos. A via oral apenas atinge o pico 120 minutos após administração oral<sup>21</sup>.

Adicionalmente a estas duas vias, os canabinóides podem também ser administrados através de outras vias: a retal e a tópica. No caso da via retal, o pró-fármaco (éster)  $\Delta^9$ -THC-hemisuccinato é absorvido, e não havendo metabolismo de primeira passagem, é conseguida uma maior biodisponibilidade de THC (52%-61%) do que na via oral. No que concerne à via tópica, uma vez que THC e CBD são altamente hidrofóbicos, irá certamente haver dificuldade no processo de difusão, no entanto alguns estudos pré-clínicos estão a ser conduzidos para determinar a eficácia de sistemas transdérmicos na cedência de canabinóides<sup>22</sup>.

A distribuição do THC é dependente do tempo e começa imediatamente após absorção, no tecido adiposo e órgãos altamente perfundidos, como cérebro, coração, pulmões e fígado. CBD é rapidamente distribuído no fígado, coração, pulmões e cérebro. Devido às propriedades lipofílicas, facilmente atravessam a placenta e podem ser encontrados no leite materno. THC, CBD e metabolitos correspondentes ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas<sup>19</sup>.

### Metabolização e excreção

Os fitocanabinóides são principalmente metabolizados no fígado, pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450)<sup>19</sup>.

Ambos possuem um tempo de semivida variável. O THC possui um tempo de semivida de eliminação inicial de aproximadamente 6 minutos, e um tempo de semivida de eliminação terminal de aproximadamente 22h; no caso do CBD, um tempo de semivida de eliminação de 31h (via inalatória) e entre 2 a 5 dias (via oral)<sup>21</sup>. A eliminação é efetuada rapidamente após a cessação de consumo, e é realizada essencialmente através das fezes e da urina. Nos indivíduos com maior quantidade de tecido adiposo, o THC pode estar presente no plasma 24h após a última utilização da canábis<sup>20</sup>.

Assim sendo, a via inalatória é a via de administração que oferece melhores resultados, já que tem um início de ação mais rápido, providencia uma maior biodisponibilidade, ultrapassa o marcado metabolismo hepático presente na via oral e também apresenta um menor tempo de semivida de eliminação. Ainda fatores como a elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, que pode diminuir o efeito fisiológico, e também os elevados tempos de semivida de eliminação, que podem levar a acumulação no organismo e potenciais efeitos adversos, devem ser considerados na administração de formulações de THC e CBD.

### **3.3.2 Interações entre fitocanabinóides e outros fármacos**

Uma interação fármaco-fármaco ocorre quando um fármaco afeta o efeito terapêutico do outro<sup>23</sup>. Uma interação pode levar a uma resposta aumentada ou diminuída de um medicamento, ou a efeitos adversos inesperados. De um modo geral, as interações podem ser farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. As farmacodinâmicas estão relacionadas com a ligação dos fármacos aos recetores e comumente é designada como o que o fármaco faz ao corpo. As interações farmacocinéticas envolvem modificações ao nível da absorção, distribuição, metabolização e excreção do fármaco, ou seja, o que o corpo faz ao fármaco. Estas últimas são as mais frequentes e envolvem, principalmente, a inibição ou indução das isoenzimas do CYP450<sup>24</sup>. Tendo em conta que os canabinóides são frequentemente utilizados como terapia adjuvante, é expectável a ocorrência de interações fármaco-fármaco.

Os compostos da canábis podem inibir ou competir com várias isoenzimas hepáticas do CYP450, enzimas UDP-glucuronosiltransferase (UGT) e transportadores transmembranares, envolvidos na metabolização e absorção de inúmeros medicamentos<sup>25</sup>. CBD e THC são intensamente metabolizados no fígado e no intestino. Na sua maioria, a metabolização do CBD ocorre através da CYP2C19 e, em menor extensão, pela CYP3A4. O

CBD também pode sofrer conjugações diretas com o ácido glucurónico através das enzimas UGT, tais como UGT1A9, UGT2B7 e UGT2B17. Já a biotransformação do THC está principalmente dependente das CYP2C9 e CYP3A4, mas as enzimas UGT também desempenham um papel crítico na metabolização<sup>23</sup>.

Algumas das interações mais frequentes entre os fitocannabinóides, em especial o THC e CBD, são registadas com agentes quimioterápicos, antipsicóticos, antiepiléticos, antiagregantes plaquetares e anticoagulantes<sup>24,25</sup>. No que respeita especificamente à dor crónica também podem existir interações destes cannabinóides com, por exemplo, a morfina, oxicodona, duloxetina ou até mesmo com o paracetamol:

- **Morfina:** A morfina é glucuronizada via UGT2B7 a morfina-3-glucuronido e morfina-6-glucuronido, sendo o último um analgésico altamente ativo. O CBD inibe a UGT2B7 reduzindo os níveis de morfina-6-glucuronido, produzindo menor potência analgésica<sup>23</sup>.
- **Oxicodona:** Este opióide é metabolizado no fígado através da CYP3A4/5 e CYP2D6. Um metabolito ativo da oxicodona, a oximorfona, é formado a partir da CYP2D6. Já a conjugação com ácido glucurónico é realizada pela UGT2B7 e UGT2B4, e a da oximorfona apenas pela UGT2B7. Da interação com CBD e THC, inibidores da CYP2D6, resulta uma menor formação de oximorfona, concretizando-se numa menor eficácia terapêutica<sup>23</sup>.
- **Duloxetina:** A eliminação da duloxetina é feita através do metabolismo hepático, envolvendo a CYP1A2 e, em menor grau, a CYP2D6. CBD é um inibidor da CYP1A2 e o THC e CBD inibem a CYP2D6, logo há aumento dos níveis plasmáticos de duloxetina<sup>23</sup>.
- **Paracetamol:** Um estudo recente revelou que a administração concomitante com extrato de canábis ricos em CBD pode resultar em alterações hepáticas, pois quando a glucuronidação está comprometida, o paracetamol é direcionado para a formação de um metabolito mais reativo, N-acetil-p-benzoquinonaimina, resultando em danos no fígado<sup>23</sup>.

### 3.4 Canabinóides sintéticos

Os últimos cannabinóides a ser mencionados, e que vão interagir com o sistema endocannabinóide, são os cannabinóides sintéticos. Dentro deles é destacado o dronabinol (THC sintético), a nabilona (análogo do THC) e o rimonabant.

Similarmente ao THC, a nabilona mostrou ter um perfil semelhante ao ligar-se ao recetor CBI, *in vitro*. Em 1980, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o dronabinol (Marinol<sup>®</sup>) e a nabilona (Cesamet<sup>®</sup>) para a anorexia associada a pacientes diagnosticados com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e para as náuseas e vômitos, induzidos pela quimioterapia. O alívio da dor é um dos efeitos clínicos promovidos pelo THC, e por esta

razão vários estudos foram feitos em torno do THC sintético e da nabilona na dor crónica, no entanto muitos destes estudos tiveram curta duração, pelo que não foi possível retirar uma conclusão consistente<sup>19,26</sup>.

O Rimonabant foi inicialmente descrito como um potente e seletivo antagonista do recetor CBI e mais tarde foi identificado como agonista inverso do recetor CBI. Desenvolvido para reduzir a obesidade e normalizar a síndrome metabólica, este canabinóide sintético foi aprovado na Europa e no Brasil para tratar a obesidade. Já nos Estados Unidos da América, Rimonabant foi sujeito a ensaios clínicos para controlo da obesidade e cessação tabágica, tendo mostrado resultados promissores para ambas as indicações. Apesar disso, foi retirado do mercado, em virtude do aumento de tendências suicidas e de depressão<sup>26</sup>.

#### **4 Legislação portuguesa**

Importa perceber onde está enquadrada a canábis em Portugal, em termos de legislação. A Lei n.º 33/2018 de 18 de julho veio regular a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta de canábis, para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e dispensa em farmácia. De acordo com a mesma, os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis são “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 canábis”<sup>27</sup>. A sua prescrição é feita através de uma receita médica especial, na qual consta a identificação do utente e do médico, do medicamento e da preparação a ser dispensada, quantidade, posologia, bem como modo e via de administração. À semelhança do que acontece aquando do levantamento de medicação psicotrópica e estupefaciente nas farmácias, também esta medicação só deve ser dispensada mediante apresentação de receita e identificação do adquirente<sup>27</sup>.

Neste seguimento, surge o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro que vem acrescentar que “as atividades de cultivo, fabrico, comércio por grosso, importação, exportação e trânsito de medicamentos, preparações ou substâncias à base de planta da canábis para fins medicinais” necessitam de autorização. Deve haver garantia de que são cumpridas as boas práticas agrícolas e de colheita e as boas práticas de distribuição. Todos os medicamentos à base de canábis carecem de uma autorização de introdução de mercado, bem como de uma autorização de colocação no mercado. À semelhança dos demais medicamentos, também estes são monitorizados pela autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde (INFARMED), a qual efetua de igual forma as notificações de suspeita de reação adversa<sup>28</sup>.

Só é admitida a prescrição de produtos contendo canábis quando os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não produzem o efeito desejado. As indicações terapêuticas aprovadas pelo INFARMED, de acordo com a deliberação n.º 11/CD/2019 são as seguintes<sup>6</sup>:

- 1- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
- 2- Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- 3- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- 4- 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 trigémio ou após herpes zoster);
- 5- Síndrome de *Gilles de la Tourette*;
- 6- Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*;
- 7- Glaucoma resistente à terapêutica.

Atualmente, em Portugal, e apesar do que vigora na legislação, o único medicamento aprovado pelo INFARMED, com uma participação de 37%, é o Sativex<sup>®</sup> (Nabiximol) que contém uma mistura 1:1 de THC e CBD, para alívio da rigidez muscular e dor neuropática, na esclerose múltipla, destinada a pulverização bucal<sup>19,29</sup>.

## 5 Dor crónica

A dor é uma experiência universal que continua a ser a principal razão para recorrer a profissionais de saúde. Por sua vez, a dor crónica é um problema comum, complexo e angustiante que tem um profundo impacto na sociedade. Dependente de inúmeros fatores, tais como sociodemográficos, psicológicos, clínicos ou biológicos<sup>30</sup>, este tipo de dor afeta aproximadamente 20% da população Europeia, é mais comum nas mulheres e a sua prevalência aumenta com a idade<sup>3</sup>. Acarreta consigo consequências físicas, emocionais e monetárias, estimando-se que, anualmente na Europa, mais de 200 biliões de euros sejam despendidos<sup>3</sup>. É particularmente impactante na população com mais de 65 anos, uma vez que está associada a um maior isolamento social, sofrimento e até mesmo depressão.

### 5.1 Definição de dor

A dor é uma característica inerente a diversas patologias e o seu tratamento deve ser um imperativo clínico. A avaliação e controlo da dor são padrões de assistência e a dor é classificada como quinto sinal vital.

Definir dor é difícil, devido à sua natureza sensorial, emocional, cognitiva e social<sup>31</sup>. A definição de dor inicialmente preconizada era a que vigorava em 1979, sendo dor “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual, efetiva ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão”. Esta definição veio a ser alterada recentemente, mais concretamente em 2020, pela *International Association for the Study of Pain (IASP)*, sendo considerada “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante à associada, a danos reais ou potenciais nos tecidos”<sup>1,2</sup>.

À definição atual ainda se acrescentam seis ideias chave<sup>1</sup>:

- 1- A dor é uma experiência pessoal influenciada em vários níveis;
- 2- Dor e nociceção são conceitos distintos, sendo que a dor não pode ser apenas inferida pela atividade em neurónios sensoriais;
- 3- Dor é algo que é aprendido ao longo da experiência da vida;
- 4- Os relatos das experiências de dor devem ser respeitados;
- 5- A dor é um processo adaptativo, que pode ter influência no bem-estar psicológico e social;
- 6- A forma de expressar a dor pode ser através da descrição verbal. A incapacidade de comunicação não deve negar que o ser humano ou não humano sinta a dor.

A nova definição é válida tanto na dor crónica como na dor aguda, é aplicável aos seres humanos e não-humanos e, sempre que possível, deve ser definida da perspetiva de quem

experiencia a dor, em detrimento de quem a observa<sup>1</sup>. Com esta atualização e a alteração para o termo “semelhante” veio considerar-se dor não apenas aquela que é causada por uma lesão, mas também dores sem lesão aparente, como é o caso das dores nociplásticas, de que é exemplo a fibromialgia. Também a omissão do termo “descrita” vem, como referido anteriormente, destacar que pode existir dor, mesmo que não possa ser expressa verbalmente.

## 5.2 Classificação da dor

A dor é classificada quanto à origem em dor nociceptiva, neuropática e nociplástica<sup>32</sup>. Na definição anterior, apenas as duas primeiras eram mencionadas, no entanto esta visão dicotómica excluía muitos doentes, tais como os doentes com fibromialgia. Segundo a IASP, cada um destes tipos de dor é definida de acordo com a Tabela I<sup>33</sup>.

**Tabela I:** Classificação da dor quanto à origem<sup>33</sup>.

<b>Dor nociceptiva</b>	Dor que resulta da ativação de nociceptores.
<b>Dor neuropática</b>	Dor causada pela lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial.
<b>Dor nociplástica</b>	Dor que surge da nociceção alterada, apesar de não haver clara evidência de dano tecidual ou do sistema somatossensorial.

Quanto à duração, a dor pode ser aguda ou crónica: aguda, dor útil, que vai servir como um alerta de que algo não está bem no organismo, e tem uma duração inferior a 3 meses<sup>2,34</sup>; crónica, sem qualquer tipo de vantagem, que é uma dor persistente com uma duração de 3 a 6 meses (pelo menos), que muitas vezes persiste mesmo após o tratamento da lesão que lhe deu origem, ou que existe sem causa aparente<sup>2</sup>.

A IASP em conjunto com uma equipa da OMS desenvolveu uma nova classificação de dor crónica, distinguindo dor crónica primária de dor crónica secundária. A dor crónica primária é caracterizada por deficiência emocional ou funcional significativa, como ansiedade, frustração, estados depressivos, ou alteração da normal atividade diária<sup>32,34</sup>. A dor crónica primária é, assim, multifatorial. Já a dor crónica secundária (ou não primária) tem uma etiologia subjacente clara, tal como uma lesão, doença ou tratamento da doença (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, etc.)<sup>34</sup>. São exemplos de dor crónica primária a dor crónica generalizada e fibromialgia, e da dor crónica secundária, a dor crónica oncológica, dor crónica neuropática e dor crónica pós-cirúrgica<sup>35</sup>.



### 5.3 A dor como quinto sinal vital

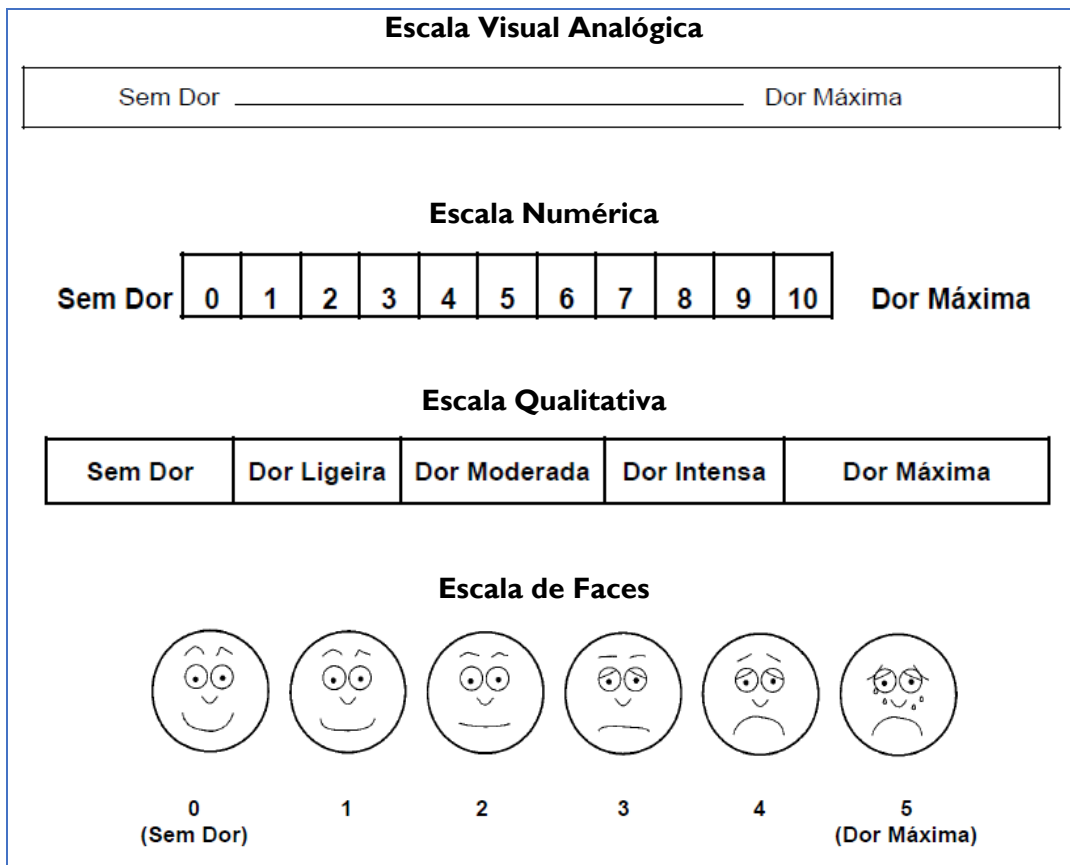
Todos os tipos de dor induzem desconforto e sofrimento, muitas vezes intolerável, tornando-se um direito de todos os doentes o controlo eficaz da sua dor. Este controlo está dependente do diagnóstico, avaliação e registo da dor, efetuado pelos profissionais de saúde.

Em 1996, Dr. *James Campbell* endereçou à Sociedade Americana da Dor o seu desejo da dor ser designada como quinto sinal vital, pois, segundo o mesmo, se a dor fosse avaliada com a mesma importância dos restantes sinais vitais, então haveria maior probabilidade de o tratamento ser eficaz<sup>36,37</sup>. A partir daí, a Sociedade Americana da Dor promoveu a dor como quinto sinal vital, passando a ser avaliada de forma rotineira.

Em Portugal, a circular normativa n.º 09/DGCG de 14 de junho de 2003 da Direção Geral da Saúde<sup>38</sup> eleva o registo da intensidade da dor à categoria de quinto sinal vital, equiparando o seu registo com os sinais vitais já previamente conhecidos: temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial. Este registo deve ser feito de modo contínuo e regular, através de uma das escalas validadas internacionalmente, sendo elas a Escala Visual Analógica, a Escala Numérica, a Escala Qualitativa ou a Escala de Faces, conforme representadas na Figura 2<sup>38</sup>:

- **Escala visual analógica:** Constituída por uma linha e dois extremos assinalados com a classificação “Sem Dor” e “Dor Máxima”. O doente deve fazer uma cruz ou traçar uma linha no ponto, representando assim a intensidade da sua dor. Depois é medida a distância entre o início da linha e o ponto assinalado. A distância indicará a classificação numérica da intensidade da dor<sup>38</sup>.
- **Escala numérica:** Dividida em 11 partes iguais, com numeração de 0 a 10. O profissional de saúde pergunta ao doente qual a sua intensidade da dor, sendo que quanto mais próxima de 10 mais intensa é a dor<sup>38</sup>.
- **Escala qualitativa:** Dividida em 5 adjetivos, através dos quais o doente caracteriza a dor: “Sem Dor”, “Dor Ligeira”, “Dor Moderada”, “Dor Intensa” e “Dor Máxima”<sup>38</sup>.
- **Escala de faces:** A classificação da intensidade da dor é feita através de mímica, sendo a dor máxima representada pela expressão de tristeza, e a expressão de felicidade representativa de uma situação sem dor<sup>38</sup>.

O registo deve ser de acordo com o referido pelo doente, desde que consciente e colaborante, a partir dos 3 anos de idade, e sempre com a mesma escala utilizada para aquele doente desde o início do registo.



**Figura 2:** Representação das diferentes escalas de avaliação da dor<sup>38</sup>.

#### 5.4 Mecanismo da dor

A dor crónica é considerada um distúrbio do SNC, e é uma condição em que a dor progride de um estado agudo a crónico, persistindo mesmo além da fase de cura<sup>39</sup>.

A nociceção é um processo através do qual um estímulo nódico é percebido pelo organismo. Nociceptores são terminações nervosas livres que respondem a estímulos nódicos e os convertem em impulsos nervosos para a perceção da dor<sup>31</sup>. A transmissão da dor pode ser dividida em quatro etapas: transdução, transmissão, perceção e modulação<sup>31</sup> (Figura 3).

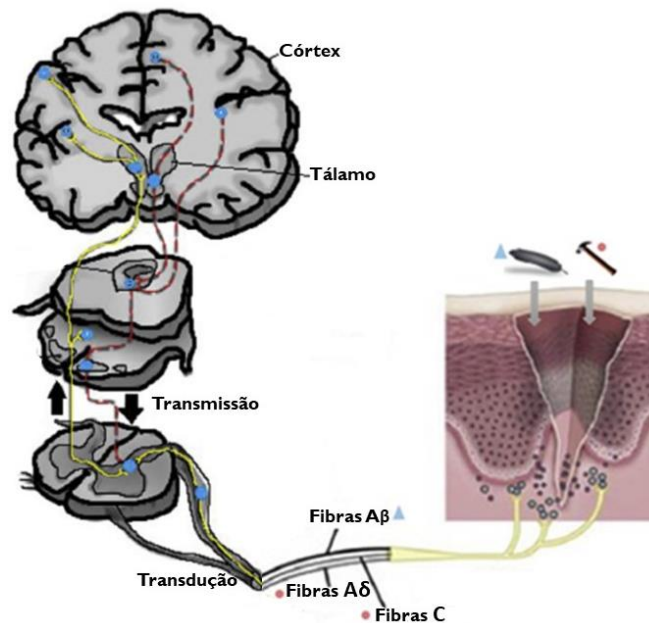
Na primeira etapa, os neurónios primários aferentes (nociceptores) são ativados pelo estímulo nódico, levando à abertura de canais iónicos, gerando impulsos elétricos transmitidos até ao tálamo, espinal medula, tronco cerebral e córtex. Há diferentes tipos de fibras aferentes primárias- fibras A $\beta$ , fibras A $\delta$  e fibras C. As fibras A $\beta$  têm um elevado diâmetro e são altamente mielinizadas, permitem uma condução bastante rápida e são as fibras que têm baixos limiares de ativação, pelo que normalmente produzem a sensação de toque leve, pressão ou movimento do cabelo, não tendo função nociceptiva<sup>40,41</sup>. Fibras A $\delta$  são nociceptores fracamente mielinizados com diâmetro médio, com uma rápida capacidade de condução, sendo por isso responsáveis pela retirada da parte do corpo afetada pelo estímulo, antes da sensação de dor ser percebida<sup>31</sup>. Fibras C, fibras aferentes predominantes nos nervos periféricos, são

as de menor diâmetro, não mielinizadas e de condução lenta. Transmitem dores tipo queimadura, mal localizadas e estão associadas à dor crônica<sup>31</sup>. São as fibras A $\delta$  e C que conseguem responder aos estímulos térmicos, mecânicos e químicos. Ambas estão localizadas na pele e outros órgãos superficiais<sup>41</sup>. O estímulo direto dos nociceptores leva à libertação de vários mediadores químicos (histamina, bradicinina, acetilcolina, serotonina, substância P, entre outros) que, por sua vez, ativam mais nociceptores<sup>31</sup>.

A transmissão é a segunda etapa envolvida na nociceção, e refere-se à passagem dos potenciais de ação da periferia, em direção ao SNC. É feita a condução de impulsos de dor das fibras A $\delta$  e C para o corno dorsal da espinal medula<sup>31</sup>. Seguidamente, ocorre sinapse com outros neurónios e cruzam a linha média da espinal medula, ascendendo ao cérebro através do trato neoespinotalâmico e paleoespinotalâmico<sup>41</sup>. O trato neoespinotalâmico transmite impulsos rápidos e agudos, enquanto que o trato paleoespinotalâmico transmite a informação dos impulsos lentos. Depois, os estímulos são enviados ao córtex somatossensorial para interpretação da mensagem<sup>41</sup>.

Perceção é o terceiro processo envolvido na nociceção e diz respeito à interpretação e descodificação, é, portanto, a consciencialização da dor. A transmissão do estímulo termina nos sistemas reticular e límbico e córtex cerebral<sup>31</sup>. A perceção da dor pode ser influenciada por vários fatores, incluindo, mas não limitado a fatores genéticos, culturais, de género ou sociais.

Por fim, a modulação refere-se à alteração do *input* sensorial, através da libertação de determinados mediadores<sup>31</sup>.



**Figura 3:** Representação esquemática das etapas de transdução e transmissão do processo de nociceção. Como ilustrado, durante a transdução, se o *input* recebido for proveniente de um toque leve (ilustrado com a figura triângulo), há ativação das fibras A $\beta$ ; mas se for percebido um estímulo mais doloroso, como é o caso da dor provocada por um martelo (ilustrado pela figura círculo), então a resposta é gerada pelas fibras A $\delta$  ou C. Segue-se a transmissão, onde ocorre a passagem da mensagem percebida pelas fibras aferentes, até ao SNC. Adaptado<sup>41</sup>.

#### 5.4.1 Mecanismos subjacentes à dor crónica

A dor crónica é mantida pela sensibilização central, um fenómeno de plasticidade sináptica e resposta neuronal aumentada, depois da exposição a um estímulo doloroso<sup>42</sup>. Há também evidências de que a sensibilização central é conduzida pela neuroinflamação no SNC e SNP.

A dor crónica não tem vantagem biológica e é caracterizada por hiperalgesia e alodinia. A hiperalgesia é a resposta exagerada a um estímulo nocivo, enquanto a alodinia é a dor provocada por um estímulo inócuo<sup>33</sup>. De seguida são apresentados os mecanismos mais prováveis que podem levar a este tipo de respostas.

##### Sensibilização Periférica

A perceção da dor está associada à inflamação. Numa lesão tecidual há inflamação aguda que leva à ativação das fibras C e A $\delta$  pelos mediadores inflamatórios, tais como as prostaglandinas, bradicinina, citocinas, entre outros, que se ligam diretamente aos recetores (acoplados à proteína G, ionotrópicos ou tirosina cinase). Tal como as células imunitárias, os nociceptores também expressam citocinas, quimiocinas e recetores *Toll-like* que são essenciais

na modulação imune<sup>40,42</sup>. À medida que as células do sistema imune vão libertando mediadores inflamatórios, os nociceptores vão respondendo com mais demanda de células inflamatórias.

A libertação de citocinas e quimiocinas pelos nociceptores pode levar rapidamente à regulação das células imunitárias e atrair mais células circulantes para o local da inflamação. São libertados compostos como adenosina trifosfato,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{H}^{+}$ , bradicinina, histamina e serotonina que ativam diretamente os recetores expressos nos terminais periféricos dos nociceptores, causando despolarização e conseqüente potencial de ação. Mediadores inflamatórios pró-algésicos também são libertados (prostaglandinas, interleucinas, entre outros) que sensibilizam os nociceptores periféricos locais, através da ativação de mensageiros secundários intracelulares, como as proteínas cinases, que por sua vez levam à fosforilação e alteração da atividade dos canais iônicos. O somatório destes processos leva à redução do limiar de resposta e aumento da atividade de transdução do nociceptor, resultando numa dor anormal com hipersensibilidade no local da lesão (hiperalgesia primária)<sup>43</sup>.

#### Sensibilização Central

Em 1983, *Woolf* mostrou que a maior parte da sensibilização da dor ocorre na espinal medula e é denominada por sensibilização central. Segundo a IASP<sup>33</sup>, sensibilização central é o aumento da capacidade de resposta dos neurónios nociceptivos no SNC. Além disso, é o processo responsável pelo aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia), pela produção da sensibilidade à dor numa área ao redor da lesão e inflamação (hiperalgesia secundária) e por associar dor a um estímulo inócuo (alodinia)<sup>43</sup>.

A ativação dos recetores pós-sinápticos N-metil-D-aspartato (NMDA) é um passo essencial na iniciação e manutenção da sensibilização central e hipersensibilidade da dor. O glutamato é um aminoácido e neurotransmissor excitatório primário na dor<sup>40</sup>. O glutamato exerce um efeito excitatório em inúmeros recetores, levando à despolarização membranar, através dos recetores  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA), NMDA e recetores metabotrópicos acoplados à proteína G. Em circunstâncias normais, o glutamato é libertado dos neurónios sensoriais aferentes em resposta a um estímulo e o recetor AMPA é ativado. Se houver um estímulo repetitivo e de alta frequência das fibras C, então ocorre uma amplificação e prolongamento na resposta, designado de *wind-up*, devido à ativação dos recetores NMDA. Ora, quando há apenas um estímulo agudo e de baixa frequência, a ativação destes recetores torna-se impossível, porque em condições normais, o recetor NMDA está bloqueado pelo  $\text{Mg}^{2+}$ . Mas este bloqueio é removido após uma despolarização sustentada da membrana, permitindo a abertura dos canais NMDA. Simultaneamente, ocorre libertação de transmissores peptidérgicos, como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da

calcitonina, responsáveis pelo prolongamento dessa mesma despolarização<sup>40</sup>. Com a despolarização há entrada do íon  $\text{Ca}^{2+}$  que ativa as cinases proteicas, e causam fosforilação de proteínas específicas, alterando a sua funcionalidade<sup>42</sup>. Assim sendo, devido à presença de CBI em tecidos envolvidos no processamento da dor, pensa-se que poderá haver participação dos canabinóides ao nível da regulação da dor, através da ativação deste recetor, levando à diminuição do influxo de cálcio e da excitabilidade neuronal, contrariando o circuito de sensibilização da dor.

A sensibilização central também é facilitada pela redução da atividade dos interneurónios inibitórios, que produzem glicina e ácido- $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Ao haver inibição da sua produção, há maior excitabilidade, contribuindo para a maior sensibilidade dos neurónios e para a hiperalgesia<sup>43</sup>.

### Componente emocional

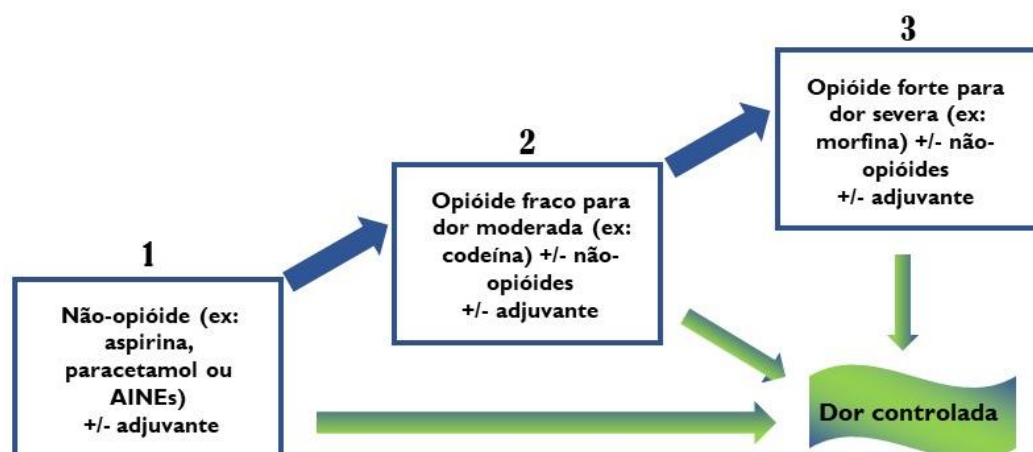
A dor crónica é caracterizada por um impacto pessoal, resultando em baixa qualidade de vida. Através de exames complementares de diagnóstico, é possível verificar alterações cerebrais em doentes com dor crónica. Embora exista uma suspeita de que estas alterações estão relacionadas com componentes emocionais, não existe uma associação clara entre eles. Sabe-se, no entanto, que as alterações de humor, depressão e ansiedade são componentes prevalentes entre os portadores de dor crónica<sup>44</sup>.

## **6 Tratamento farmacológico da dor crónica**

No tratamento da dor crónica, o objetivo é produzir uma redução significativa e duradoura do sofrimento e melhorar a qualidade de vida do doente. Sendo a dor uma experiência complexa que envolve vários mecanismos, também é de esperar que o seu tratamento esteja alicerçado numa associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação, para aumentar a probabilidade de interromper a dor.

Convencionalmente, os analgésicos orais são sempre o primeiro tratamento a oferecer, por terem uma ação rápida, serem baratos e relativamente seguros. No tratamento da dor, os médicos seguem os passos da escada analgésica da OMS, ilustrada na Figura 4. Inicialmente foi desenvolvida apenas para tratar doentes oncológicos, mas é aplicável à maioria das condições de dor. Esta escada sugere que a terapêutica analgésica deve ser oral, com um aumento da dose e potência gradual, até ser alcançado o alívio da dor. Este método é bastante eficaz no tratamento da dor oncológica, sendo capaz de aliviar 80% a 90% da dor. Já nos pacientes não oncológicos a escada já não é tão efetiva e raramente é atingido um alívio

duradouro da dor, pois os efeitos colaterais dos medicamentos tendem a limitar a sua dosagem máxima que pode ser utilizada<sup>45</sup>.



**Figura 4:** Escada analgésica da OMS. Adaptado de<sup>45</sup>

Como demonstrado na Figura 4, o primeiro passo consiste em analgésicos não opiídeos, tais como o paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Estes últimos atuam para reduzir a inflamação, através da diminuição dos mediadores inflamatórios, por inibição das ciclooxigenases 1 (COX-1) e COX-2. Apesar de constituírem uma primeira de linha de tratamento, os AINEs têm efeitos adversos importantes: os inibidores não seletivos das ciclooxigenases, como a aspirina, ibuprofeno e naproxeno, provocam efeitos gastrointestinais; enquanto que os inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxib e etoricoxib, têm elevado risco de provocar eventos cardiovasculares<sup>46</sup>. Portanto, se forem necessárias doses elevadas de AINEs deve ser repensada uma alternativa, para evitar expor os doentes aos efeitos gastrointestinais, cardíacos e renais a longo prazo.

A segunda etapa consiste na utilização de opiídeos fracos, de que é exemplo a codeína. Os fármacos opiídeos reduzem as endorfinas, que ativariam os recetores opiídeos no SNC, atenuando assim a transmissão nociceptiva. A utilização a longo prazo de opiídeos fracos como a codeína acarreta consigo um aumento do risco de eventos cardiovasculares, em pacientes de maior idade<sup>45</sup>.

Por fim, o terceiro passo representa a utilização de fármacos opiídeos fortes, que são mais potentes, mas também têm mais efeitos adversos, como depressão respiratória, náuseas, obstipação, sedação e potencial de abuso. Além disto, pode haver ainda o efeito tolerância, isto é, ser necessário aumentar a dose de opiídeo para manter o mesmo nível de analgesia<sup>46</sup>.

A medicação adjuvante pode ainda ser adicionada em qualquer degrau da escada, e consiste em ansiolíticos, hipnóticos e relaxantes musculares, para combater a ansiedade, insónia e aliviar os espasmos musculares, respetivamente<sup>45</sup>.

Por vezes, podem ainda ser utilizados analgésicos não convencionais. Na dor crónica, quando a medicação opióide é inefetiva, como na dor neuropática e fibromialgia, alguns tipos de antidepressivos exibem propriedades analgésicas. Nestes casos, os mais comuns são os antidepressivos tricíclicos (que podem provocar sedação, confusão, xerostomia, etc.) e, com menos efetividade no alívio da dor, os inibidores da recaptação da serotonina. De facto, logo a seguir aos anti-inflamatórios e aos opióides, os fármacos antidepressivos são os mais utilizados no tratamento da dor<sup>45</sup>. Também os fármacos anticonvulsivantes podem ajudar nestas condições: a gabapentina e pregabalina (gabapentinóides) na dor neuropática, e a carbamazepina na nevralgia do trigémio, associados a desorientação, ataxia e diplopia.

## **7 Dor crónica e canábis**

A canábis está aprovada em Portugal para a 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 trigémio ou após herpes zoster. Deste modo, importa perceber se existe evidência científica para estas indicações. Segundo uma base de dados de registo de ensaios clínicos, *ClinicalTrials.gov*, existem aproximadamente 10 e 15 ensaios clínicos relativos a canabinóides na dor crónica oncológica e neuropática, respetivamente. De seguida são apresentados resultados de alguns dos estudos existentes.

### **7.1 Estudos de eficácia**

#### **Dor crónica oncológica**

A dor crónica é altamente prevalente entre doentes com cancro avançado, sendo a terapêutica opióide a principal ferramenta na gestão da dor, no entanto nem sempre oferece um alívio adequado, mesmo após otimização da terapêutica<sup>47</sup>.

Dois ensaios clínicos de fase III (Estudo (1) e (2)) randomizados, duplamente cegos e controlados por placebo foram efetuados de modo a avaliar a eficácia do Sativex® (Nabiximol - 2,7 mg THC e 2,5 mg CBD) como tratamento adjuvante aos opióides, em doentes oncológicos com cancro avançado, cuja dor não aliviada através de opióides (mesmo depois da sua otimização) e com idade superior ou igual a 18 anos. Os pacientes estavam a receber opióides com uma dose  $\geq 90$  mg de equivalentes de morfina por dia, numa formulação de libertação sustentada. Para ambos os estudos foram selecionados indivíduos com uma intensidade de dor compreendida entre 4 a 8, mensurável a partir da escala numérica. A duração dos estudos foi de 5 semanas, sendo que nas primeiras duas semanas houve um período inicial, onde era feita apenas uma pulverização ao dia, e a partir daí a dose ia sendo progressivamente aumentada, até ao máximo de 10 pulverizações por dia. O objetivo primário



era avaliar qual a melhoria na intensidade da dor, através da referida escala, e o objetivo secundário, avaliar o impacto na qualidade de vida, através de questionários<sup>47,48</sup>. Foram obtidos os seguintes resultados:

Estudo (I) – Numa amostra de 399 doentes (279 da Europa e 120 dos Estados Unidos da América), 64 doentes e 41 doentes desistiram nos grupos do ativo e do placebo, respetivamente, devido a efeitos adversos e falta de eficácia. Ainda se registaram 20 mortes no grupo controlado por Sativex<sup>®</sup> e 25 no grupo placebo. O objetivo primário não foi cumprido, no entanto foi registada uma melhoria na intensidade da dor da população Americana, com idade inferior a 65 anos, relativamente à restante população. Também em relação ao objetivo secundário, não houve diferença estatisticamente significativa entre o ativo e o placebo<sup>47</sup>.

Estudo (II) – Numa amostra de 206 doentes, 25 doentes e 15 doentes desistiram nos grupos do ativo e do placebo, respetivamente, devido a efeitos adversos e falta de eficácia. Houve 23 mortes no grupo controlado por Sativex<sup>®</sup> e 9 no grupo placebo. O objetivo primário não foi cumprido, pois não foi registada melhoria na intensidade da dor. No objetivo secundário não houve diferença estatisticamente significativa entre o ativo e o placebo<sup>47</sup>.

Em ambos os estudos, nenhuma das mortes esteve relacionada com a terapêutica, mas sim com a progressão das neoplasias. O Sativex<sup>®</sup> como adjuvante não influenciou a utilização dos opióides em ambos os estudos, uma vez que a frequência de utilização se manteve praticamente inalterada. Os eventos adversos registados foram sonolência, náuseas, vômitos e desorientação. Durante as 5 semanas de estudo, a média de pulverizações bucais efetuadas por dia, para o estudo I foi de 3,5 no início do tratamento e 6,3 no final, e para o estudo II de 3,6 no início e 6,5 no fim do estudo<sup>47</sup>.

### **Dor crónica neuropática**

- **Dor crónica associada ao membro fantasma:** É considerada uma dor neuropática, com origem num membro amputado. Normalmente manifesta-se na primeira semana após a amputação, no entanto pode demorar meses ou anos até ser sentida<sup>49</sup>. À data deste trabalho apenas foi registado um único ensaio clínico, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, com canabinóide sintético oral, Cesamet<sup>®</sup> (Nabilona), no tratamento da dor crónica associada ao membro fantasma, resistente ao tratamento com antidepressivos e anticonvulsivantes. Durante 6 semanas, 50 doentes com idades entre os 18 e os 70 anos, foram submetidos a tratamento com Cesamet<sup>®</sup> 0,5 mg l a 2 vezes ao dia. O objetivo primário consistia na avaliação da intensidade da dor, através da escala visual

analógica, e o secundário na avaliação do impacto na qualidade de vida (depressão, ansiedade e sono), através de várias escalas<sup>50</sup>. Contudo, nenhum resultado ou publicações relacionadas com o estudo foram publicados.

- **Dor crónica associada a nevralgia do trigémio:** É uma forma rara de dor neuropática, caracterizada por uma dor semelhante a um choque elétrico, geralmente unilateral, e associada à distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigémio. É uma dor debilitante que, regra geral, é desencadeada pelo contacto com estímulos não dolorosos. A sua terapêutica de primeira linha assenta em fármacos anticonvulsivantes. O CBD demonstra propriedades analgésicas em modelos animais, podendo assim desempenhar um papel importante no alívio desta dor. Um estudo pré-clínico mostrou que um canabinóide sintético (WIN55,212-2) é capaz de se ligar de modo efetivo a CBI, diminuindo a alodinia e hiperalgesia. Até à data não existem ensaios clínicos da utilização de canabinóides na nevralgia do trigémio, no entanto um estudo realizado, através de questionários, com a participação de 112 doentes, aos quais foi administrada canábis, por via inalatória, demonstrou que mais de 70% dos participantes reportaram um alívio da nevralgia do trigémio. No entanto, a formulação utilizada não continha apenas CBD, mas também THC numa percentagem não identificada no estudo em questão<sup>51</sup>.
- **Dor crónica após herpes zoster:** É uma infeção resultante da reativação do vírus da varicela zoster, presente nos gânglios sensoriais. Caracteriza-se por uma erupção bem localizada, manifestando-se ao longo do trajeto do nervo cujo gânglio foi afetado. A sua incidência é maior em indivíduos a partir dos 50 anos ou imunodeprimidos. O tratamento normalmente é feito com antivirais, como aciclovir, valaciclovir e brivudina. Também podem ser utilizados fármacos para o alívio da dor, como analgésicos, anti-inflamatórios, opióides, anticonvulsivantes e antidepressivos<sup>52</sup>.

Uma das possíveis complicações decorrente da infeção é a neuralgia pós-herpética, que resulta de danos no gânglio afetado, levando a dor neuropática.

Não existem estudos direcionados dos canabinóides neste tipo de dor, mas sim estudos que englobam múltiplas origens de dor neuropática. Um desses estudos envolveu 39 pessoas, com idades entre os 18 e 70 anos, nas quais a origem da dor crónica neuropática era lesão da espinal medula (9), síndrome algica regional complexa (8), neuropatia diabética (6), plexopatias (6), neuralgia pós-herpética (3), neuropatia periférica idiopática (3) e neuralgia pós-acidente vascular cerebral (1)<sup>53</sup>. Assim, não é demonstrado o resultado especificamente para a neuralgia pós-herpética, mas sim para a dor crónica neuropática de

um modo geral para as patologias mencionadas. Consistiu num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, para determinar o efeito analgésico da canábida por via inalatória, após tratamento com doses médias de canábida (3,53% de THC), baixas (1,29% de THC) ou placebo, com frequência de administração de 4 a 8 inalações por dia. O estudo teve uma duração de 4 semanas e o objetivo primário era a redução na intensidade da dor, através da escala visual analógica, já o objetivo secundário era avaliar a cognição, através de múltiplos testes. Da amostra inicial de 59 pessoas, apenas 39 efetivaram o estudo (9 desistiram por razões várias e 11 foram retirados do estudo após avaliação médica). Sumariamente, no que concerne ao objetivo primário, houve uma redução em 30% na intensidade da dor para 26% dos participantes aos quais foi administrado placebo, e para 57% e 61% dos participantes no grupo de dose baixa e dose média, respetivamente. Foi também verificado que os participantes com dose média de canábida tiveram pior desempenho que aqueles com 1,29%, para os níveis de aprendizagem e memória<sup>53,54</sup>. O estudo não apresentou descrição dos efeitos adversos observados, no entanto sabe-se que não ocorreu nenhuma morte, nem evento adverso grave.

- **Dor crónica neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, em doentes com dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica, com alodinia ou hiperalgesia, para perceber o efeito da canábida inalada nesta patologia.

A canábida foi utilizada em diferentes concentrações, 2,5%, 6% e 9,4% de THC, durante 4 períodos de 14 dias cada. Em cada período, nos primeiros 5 dias foi inalada 25 mg de THC 3 vezes ao dia, seguindo-se um período de 9 dias sem qualquer administração de canábida. O objetivo primário do estudo era avaliar a intensidade da dor média ao longo de cada 5 dias, através da escala numérica, e o objetivo secundário, avaliar o impacto na qualidade do sono, humor e qualidade de vida, através da resposta a questionários<sup>55</sup>.

Numa amostra de 23 participantes, com idade média de 45,4 anos, 21 concluíram o estudo, sendo os motivos para as desistências um resultado positivo num teste de urina para a canábida, num participante sujeito a placebo, e o aumento da dor, num participante a receber THC a 6%. Dos 21 que terminaram o ensaio, foi conclusivo que a intensidade da dor reduziu significativamente, com 9,4% de THC (intensidade da dor de 5,4 THC vs 6,1 placebo), sendo esta redução (0,7) muito próxima de outros fármacos utilizados na dor neuropática (gabapentina (1,2) e pregabalina (1,3)). Com THC a 2,5% e 6% foi registado um alívio intermédio. Também foram encontradas melhorias na qualidade do sono e humor<sup>55</sup>.

Os efeitos adversos do estudo foram moderados, sendo maiores quanto maior a concentração de THC. Foi reportada euforia 1 vez em cada uma das concentrações. Os restantes efeitos adversos consistiram em sonolência, cefaleias, xeroftalmia, tonturas e tosse<sup>55</sup>.

- **Dor crónica neuropática não controlada:** Um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, com a participação de 34 doentes, com idade superior a 18 anos, com dor crónica neuropática não controlada, foi realizado para determinar o impacto de diferentes formulações de canábis nos dois principais sintomas de dor. O ensaio teve a duração de 12 semanas e os doentes receberam uma das seguintes formulações: 2,5 mg de THC, 2,5 mg de CBD, 2,5 mg de THC e 2,5 mg de CBD, ou placebo<sup>56,35</sup>.

A administração foi feita por pulverização bucal, sendo as primeiras duas semanas um período *run-in* em que todos os participantes receberam a formulação com THC:CBD. O controlo dos dois principais sintomas da dor (não foram mencionados quais os sintomas no estudo) foi avaliado através da escala visual analógica. Na fase *run-in*, 16 dos 34 doentes registaram uma diminuição superior a 50% para um dos sintomas e 10 deles uma redução superior a 50% para ambos os sintomas. Todos os participantes foram instruídos para fazerem uma única dose diária, mas podiam fazer até 6 vezes ao dia, caso necessário<sup>56</sup>.

A aleatorização do estudo começou na quarta semana, tendo apenas sido considerados 24 participantes para conclusões finais. A ausência de 10 participantes deveu-se à não tolerância da formulação com THC:CBD no período *run-in* (1 participante), não cumprimento com os requisitos do estudo (1 participante), intolerância de THC (1 participante) e utilização de THC:CBD mais do que recomendado (7 participantes - aos quais já lhe tinham sido fornecidas uma mistura de THC:CBD extra, uma vez que eram consumidores habituais de canábis de forma ilícita). Nesta segunda fase, também através da escala visual analógica, houve diminuição superior a 50% para um dos sintomas, em 9 doentes com THC e THC:CBD, 3 doentes alcançaram a mesma redução com CBD. Os doentes também compararam a formulação que estavam a fazer com a do *run-in*: 9 indivíduos consideraram o controlo de sintomas tão ou mais efetivo com THC:CBD, 8 responderam que THC foi tão ou mais efetivo, 4 consideraram CBD tão efetivo como a formulação de THC:CBD e nenhum participante mencionou o placebo como sendo tão efetivo como THC:CBD<sup>56</sup>.

Também foi avaliado o impacto destas formulações na qualidade do sono e saúde em geral, através de questionários. A qualidade do sono melhorou, uma vez que os doentes

qualificaram o sono de “bom”, em contraste com “fraco” ou “razoável” no início do estudo. O humor, medido no questionário de saúde geral, também melhorou<sup>56,35</sup>.

Os efeitos adversos registados foram xerostomia, sonolência, tonturas e disforia/euforia. Estes eventos foram menos reportados nos participantes com a formulação de CBD<sup>56,35</sup>.

Na Tabela 2 é apresentado um sumário dos estudos suprarreferidos.

**Tabela 2:** Sumário dos estudos com canabinóides, na dor crónica, suas principais características e conclusões.

Origem da dor crónica	Tratamento	Avaliação da Dor	Principais conclusões
<b>Oncológica</b>	Sativex <sup>®</sup> (2,7 mg THC e 2,5 mg CBD)	Numérica	Sem diferença estatisticamente significativa na intensidade da dor, entre placebo e Sativex <sup>®</sup> . Melhores resultados nos pacientes americanos com idade inferior a 65 anos.
<b>Oncológica</b>	Sativex <sup>®</sup> (2,7 mg THC e 2,5 mg CBD)	Numérica	Sem diferença estatisticamente significativa na intensidade da dor, entre placebo e Sativex <sup>®</sup> .
<b>Neuropática (Dor do Membro Fantasma)</b>	Cesamet <sup>®</sup> (Análogo do THC- 0,5 mg)	Visual Analógica	--- (Resultados não publicados)
<b>Neuropática (Nevralgia do trigémio)</b>	CBD + THC	Questionários	Alívio da nevralgia do trigémio em mais de 70% dos participantes.
<b>Neuropática (Lesão da espinal medula, síndrome algica regional complexa, neuropatia diabética, esclerose múltipla, neuralgia pós-herpética, neuropatia periférica idiopática, plexopatias e neuropatia pós-acidente vascular cerebral)</b>	THC (1,29%; 3,53%)	Visual Analógica	Formulações com baixo e médio conteúdo de THC com efeito semelhante na redução da dor (redução da dor em 30% para 57% e 61% dos participantes nos grupos de dose baixa e dose média, respetivamente).
<b>Neuropática (Pós-traumática ou pós-cirúrgica)</b>	THC (2,5%; 6%; 9,4%)	Numérica	Redução da intensidade da dor significativa na formulação de 9,4% de THC.
<b>Neuropática não controlada</b>	2,5 mg CBD/ 2,5 mg THC/ 2,5 mg CBD e 2,5 mg THC	Visual Analógica	-Fase <i>run-in</i> : 16 dos 34 doentes registaram uma diminuição superior a 50% para um dos sintomas e 10 deles uma redução superior a 50% para ambos os sintomas; -Fase de aleatorização: diminuição superior a 50% para um dos sintomas, em 9 doentes com THC e THC:CBD, 3 doentes alcançaram a mesma redução com CBD.

Os estudos apresentam algumas limitações que impossibilitam retirar deduções gerais acerca da utilização de canabinóides no tratamento da dor crónica. Essas limitações devem-se à heterogeneidade das vias de administração, formulações, escalas utilizadas para medir a intensidade da dor e duração dos estudos. Além disso, há falta de dados relativamente à medicação habitual que os doentes utilizam, que seria importante para perceber o benefício de combinação de diferentes terapêuticas e eventuais interações. Os estudos também não fornecem informação sobre as outras possíveis comorbilidades.

Apesar disso, a canábica está aprovada em Portugal para a dor crónica associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso. Através da análise dos estudos existentes, verifica-se que ainda há falta de harmonização em relação à sua eficácia, visto que existem resultados diferentes consoante o tipo de dor crónica, e dentro do mesmo tipo de dor também pode haver desigualdade consoante a origem do globo: veja-se o caso do Sativex<sup>®</sup> que apresentou benefícios na dor oncológica na população Americana, o que não se verificou com a Europeia. Estas diferenças étnicas, podem estar relacionadas com um diagnóstico mais precoce do cancro ou com diferenças culturais na perceção da dor.

Relativamente à dor crónica neuropática também existem dados dispares, consoante o tipo de dor neuropática. Não existem resultados publicados relativamente ao único estudo existente para a dor associada ao membro fantasma, pelo que não é possível retirar ilações acerca da utilização de canabinóides para o seu tratamento. Para a indicação na dor associada a nevralgia do trigémio não existem ensaios clínicos, pelo que a evidência é limitada, e também na indicação após herpes zoster existem poucos ensaios, sendo esta patologia sempre inserida em ensaios em conjunto com outras dores neuropáticas, tornando difícil perceber qual o grau de eficácia nela, apesar de, no estudo apresentado, ocorrer um alívio da dor semelhante com ambas as doses de THC para as condições referidas no ensaio. Nos restantes estudos da dor crónica neuropática, a intensidade da dor também reduziu e os sintomas melhoraram.

Os efeitos adversos reportados são semelhantes em quatro dos seis estudos, havendo um efeito adverso que se verificou nos quatro, a sonolência, que é concordante com os resultados dos estudos na dor neuropática, onde os canabinóides parecem impactar positivamente a qualidade do sono, e conseqüentemente ter benefícios na qualidade de vida. Comparativamente às terapêuticas convencionais, os efeitos adversos comuns dos opióides não se verificam aqui, representando uma alternativa neste parâmetro, no entanto continuam a registar-se efeitos comuns a outros fármacos - efeitos gastrointestinais, tal como nos AINEs, xerostomia como nos antidepressivos tricíclicos ou desorientação como nos anticonvulsivantes.

Outros aspetos na gestão da dor usando canábis requerem discussões futuras, de que é exemplo o uso concomitante com opióides, e o risco de dependência, embora, segundo a *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*, a sua prevalência (9%) seja semelhante à da prescrição dos opióides, mas inferior à nicotina (67,5%) e álcool (22,7%)<sup>57</sup>.

## 7.2 Recomendações

Além da legislação portuguesa, também além-fronteiras existem recomendações para o uso de canabinóides na dor crónica. Na Figura 5 são apresentadas as recomendações segundo as *guidelines* da *European Pain Federation (EFIC)*<sup>58</sup>, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>59</sup>, *Canadian Pain Society*<sup>60</sup> e *European Medicines Agency (EMA)*<sup>61</sup>.

<b>EFIC</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dor oncológica- Sativex® (Nabiximol) pode ser utilizado como terapêutica adjuvante analgésica.</li> <li>•Dor crónica neuropática- Terapêuticas à base de canabinóides podem ser consideradas como 3ª linha na terapêutica.</li> <li>•Dor crónica não neuropática e não oncológica- Em circunstâncias excecionais, as terapêuticas à base de canabinóides poderão ser consideradas como teste terapêutico, se todos os outros tratamentos tiverem falhado.</li> </ul>
<b>NICE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Não é recomendado no tratamento da dor crónica em adultos, a utilização de Cesamet® (Nabilona), Marinol® (Dronabinol), THC e a combinação de CBD com THC.</li> <li>•Não é recomendada a utilização de CBD no tratamento da dor crónica em adultos, exceto em ensaios clínicos.</li> </ul>
<b>Canadian Pain Society</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dor crónica neuropática- Os canabinóides constituem 3ª linha no tratamento da dor.</li> </ul>
<b>EMA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dor crónica não oncológica- Os canabinóides possuem evidência moderada no tratamento da dor.</li> </ul>

**Figura 5:** Recomendações a partir das *guidelines* da *European Pain Federation (EFIC)*<sup>58</sup>, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>59</sup>, *Canadian Pain Society*<sup>60</sup> e *European Medicines Agency (EMA)*<sup>61</sup>.

## 8 Considerações Finais

A canábis, graças aos seus canabinóides, consegue ter um papel interferente em vários sistemas fisiológicos, como no da dor. A corrente legislação portuguesa permite a utilização da planta de canábis para fins terapêuticos, no entanto somente um medicamento derivado da planta de canábis está aprovado.

A dor crónica possui um mecanismo inerente complexo. A condução normal da dor está alterada, levando a uma resposta exagerada da dor e/ou à perceção de dor perante estímulos inofensivos. Estas alterações muitas vezes não conseguem ser combatidas pelos tratamentos convencionais: analgésicos, anti-inflamatórios ou opióides. Em situações concretas, ainda há recorrência aos antidepressivos e anticonvulsivantes. Todas estas classes de medicamentos trazem consigo efeitos secundários, principalmente os opióides, que embora mais eficazes são muitas vezes associados a tolerância. A canábis pode ter um importante papel como uma nova alternativa terapêutica no combate à dor.

Os estudos atuais não fornecem uma conclusão consistente nesta indicação terapêutica, de acordo com os resultados expostos. Também as guidelines da EFIC, NICE, *Canadian Pain Society* e EMA têm pontos de vistas distintos, considerando a canábis apenas um adjuvante e/ou terceira linha na terapêutica. A evidência atual ainda não é consensual, e é importante que comecem a existir mais ensaios clínicos, com amostras populacionais e duração maiores.

Em suma, a canábis demonstra ter um potencial interesse terapêutico, mas para o alívio da dor crónica e melhoria da qualidade de vida dos doentes ainda há um longo caminho a percorrer, para garantir que é disponibilizada uma terapêutica eficaz, segura e de qualidade aos utentes.



## Referências Bibliográficas

1. RAJA, Srinivasa N. et al. - The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**. ISSN 18726623. 161:9 (2020) 1976–1982.
2. APED - **Sobre a Dor - Definições**. [Consultado a 20 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/definicoes>
3. HECKE, O. VAN; TORRANCE, N.; SMITH, B. H. - Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. **British Journal of Anaesthesia**. ISSN 00070912. 111:1 (2013) 13–18.
4. AMIN M.R.; ALI DW. - Pharmacology of Medical Cannabis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. 1162:2019) 151–165.
5. EBBERT, Jon O.; SCHARF, Eugene L.; HURT, Ryan T. - Medical Cannabis. **Mayo Clinic Proceedings**. ISSN 19425546. 93:12 (2018) 1842–1847.
6. INFARMED - **Deliberação nº 11/CD/2019 do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.** [Consultado a 21 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terapêuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta+da+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>
7. MAULE, W. J. - Medical uses of marijuana (*Cannabis sativa*): Fact or fallacy? **British Journal of Biomedical Science**. ISSN 09674845. 72:2 (2015) 85–91.
8. BONINI, Sara Anna et al. - *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 18727573. 227:September (2018) 300–315.
9. ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra - Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 19:3 (2018).
10. WHO - **Alcohol, Drugs and Addictive Behaviours Unit**. [Consultado a 1 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/drugs-psychoactive/cannabis>
11. FARAG, S.; KAYSER, O. - The Cannabis Plant: Botanical Aspects. Em **Handbook of Cannabis and Related Pathologies** [S.l.] : Elsevier, 2017 Disponível em: ISBN 9780128008270. p. 3–12.

12. MARZO, Vincenzo DI; PISCITELLI, Fabiana - The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**. ISSN 18787479. 12:4 (2015) 692–698.
13. MACKIE, Ken - Cannabinoid receptors: Where they are and what they do. **Journal of Neuroendocrinology**. ISSN 09538194. 20:SUPPL. 1 (2008) 10–14.
14. MILLÁN-GUERRERO, Rebeca Olivia; ISAIS-MILLÁN, Sara - Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. **Gaceta medica de Mexico**. ISSN 00163813. 155:5 (2019) 471–474.
15. LITTLE GREEN PHARMA - **The endocannabinoid system**. [Consultado a 16 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.littlegreenpharma.com/medical-cannabis/the-endocannabinoid-system>
16. HOWLETT, Allyn C.; ABOOD, Mary E. - **CB1 and CB2 Receptor Pharmacology** 1. ed. [S.l.]: Elsevier Inc., (2017)
17. MECHOULAM, Raphael; PARKER, Linda A. - The endocannabinoid system and the brain. **Annual Review of Psychology**. ISSN 15452085. 64:2013) 21–47.
18. RAHN, Elizabeth J.; HOHMANN, Andrea G. - Cannabinoids as Pharmacotherapies for Neuropathic Pain: From the Bench to the Bedside. **Neurotherapeutics**. ISSN 19337213. 6:4 (2009) 713–737.
19. ALVES, Patrícia *et al.* - *Cannabis sativa*: Much more beyond  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. **Pharmacological Research**. ISSN 10961186. 157:February (2020) 104822.
20. FOSTER, Brian C.; ABRAMOVICI, Hanan; HARRIS, Cory S. - Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. **American Journal of Medicine**. ISSN 15557162. 132:11 (2019) 1266–1270.
21. LUCAS, Catherine J.; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer - The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 13652125. 84:11 (2018) 2477–2482.
22. HEALTH CANADA - **For health care professionals: Cannabis and cannabinoids**. [Consultado a 16 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html#a1.1>
23. VÁZQUEZ, Marta *et al.* - Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain. **BioMed Research International**. ISSN

23146141. 2020:2020).

24. ALSHERBINY, Muhammad; LI, Chun - Medicinal Cannabis—Potential Drug Interactions. **Medicines**. 6:1 (2018) 3.
25. GREGER, Jessica *et al.* - A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents. **Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 15524604. 60:4 (2020) 432–438.
26. SHOLLER, Dennis J. *et al.* - Therapeutic potential and safety considerations for the clinical use of synthetic cannabinoids. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. ISSN 18735177. 199:May (2020) 173059.
27. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - Lei n.º 33 de 18 de Julho de 2018 - Regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais. **Diário da República**. I Série:137 (2018) 3241–3242.
28. PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS - Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro. **Diário da República**. 1ª série:10 (2019) 184–191.
29. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento- Sativex®**. [Consultado a 21 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml#>
30. MILLS, Sarah E. E.; NICOLSON, Karen P.; SMITH, Blair H. - Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. **British Journal of Anaesthesia**. ISSN 14716771. 123:2 (2019) e273–e283.
31. ELLISON, Deborah L. - Physiology of Pain. **Critical Care Nursing Clinics of North America**. ISSN 08995885. 29:4 (2017) 397–406.
32. TROUVIN, Anne Priscille; PERROT, Serge - New concepts of pain. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**. ISSN 15321770. 33:3 (2019) 101415.
33. IASP - **IASP Terminology**. [Consultado a 27 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
34. WHO - **Guidelines on the management of chronic pain in children**. [Consultado a 27 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017870>
35. URITS, Ivan *et al.* - Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**. ISSN 1532169X. 34:3 (2020) 463–

477.

36. SCHER, Clara *et al.* - Moving Beyond Pain as the Fifth Vital Sign and Patient Satisfaction Scores to Improve Pain Care in the 21<sup>st</sup> Century. **Pain Management Nursing**. ISSN 15249042. 19:2 (2018) 125–129.
37. LEVY, N.; STURGESS, J.; MILLS, P. - “Pain as the fifth vital sign” and dependence on the “numerical pain scale” is being abandoned in the US: Why? **British Journal of Anaesthesia**. ISSN 14716771. 120:3 (2018) 435–438.
38. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - **A dor como 5º sinal vital: Circular Normativa Nº 09/DGCG**. [Consultado a 2 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-9dgcg-de-14062003-pdf.aspx>
39. YANG, Seoyon; CHANG, Min Cheol - Chronic pain: Structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:13 (2019).
40. D’MELLO, R.; DICKENSON, A. H. - Spinal cord mechanisms of pain. **British Journal of Anaesthesia**. ISSN 14716771. 101:1 (2008) 8–16.
41. LEE, Greg I.; NEUMEISTER, Michael W. - Pain: Pathways and Physiology. **Clinics in Plastic Surgery**. ISSN 15580504. 47:2 (2020) 173–180.
42. Ji, Ru-Rong *et al.* - Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. **Anesthesiology**. ISSN 1528-1175. 129:2 (2018) 343–366.
43. CIOFFI, Christopher L. - Modulation of glycine-mediated spinal neurotransmission for the treatment of chronic pain. **Journal of Medicinal Chemistry**. ISSN 15204804. 61:7 (2018) 2652–2679.
44. MALFLIET, A. *et al.* - Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. **European Journal of Pain (United Kingdom)**. ISSN 15322149. 21:5 (2017) 769–786.
45. HYLANDS-WHITE, Nicholas; DUARTE, Rui V.; RAPHAEL, Jon H. - An overview of treatment approaches for chronic pain management. **Rheumatology International**. ISSN 1437160X. 37:1 (2017) 29–42.
46. O’BRIEN, Joseph B.; ROMAN, David L. - Novel treatments for chronic pain: moving beyond opioids. **Translational Research**. ISSN 19315244. 2021) 1–19.

47. FALLON, Marie T. *et al.* - Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. **British Journal of Pain**. ISSN 20494645. 11:3 (2017) 119–133.
48. LONGO, Riana; OUDSHOORN, Abe; BEFUS, Deanna - Cannabis for Chronic Pain: A Rapid Systematic Review of Randomized Control Trials. **Pain Management Nursing**. ISSN 15249042. xxxx (2020).
49. ALMEIDA, Isabel Maria Verissimo Moreira Carvalho - **Dor do membro fantasma**. [S.l.] : Universidade da Beira Interior, 2017. Dissertação de mestrado.
50. CLINICALTRIALS.GOV - **Nabilone for the Treatment of Phantom Limb Pain**. [Consultado a 29 de julho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00699634?term=phantom+limb+pain&draw=6&rank=44>
51. FIANI, Brian *et al.* - Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. **Neurological Sciences**. ISSN 15903478. 41:11 (2020) 3085–3098.
52. PHAN, Ngoc Quan *et al.* - Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**. ISSN 16100379. 8:2 (2010) 88–91.
53. CLINICALTRIALS.GOV - **Effects of Vaporized Marijuana on Neuropathic Pain**. [Consultado a 28 de julho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01037088?term=postherpetic+neuralgia&draw=4&rank=218>
54. WILSEY, Barth *et al.* - Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. **Journal of Pain**. ISSN 15265900. 14:2 (2013) 136–148.
55. WARE, Mark A. *et al.* - Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: A randomized controlled trial. **Cmaj**. ISSN 14882329. 182:14 (2010).
56. NOTCUTT, William *et al.* - Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 «N of 1» studies. **Anaesthesia**. ISSN 00032409. 59:5 (2004) 440–452.
57. MAHARAJAN, Mari Kannan *et al.* - Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? **Journal of Anesthesia**. ISSN 14388359. 34:1 (2020) 95–103.
58. HÄUSER, Winfried *et al.* - European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management.

**European Journal of Pain.** ISSN 10903801. 22:9 (2018) 1547–1564.

59. NICE - **Cannabis-based medicinal products.** [Consultado a 29 de abril de 2021].

Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144>

60. MU, Alex *et al.* - Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. **Canadian family physician Medecin de famille canadien.** ISSN 1715-5258. 63:11 (2017) 844–852.

61. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION - **Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking**

Disponível em: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ENN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf)