



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria João Teixeira Barreira

Relatórios de Estágio orientados pelo Dr. Pedro Cortinhas e pela Dra. Maria Miguel Bandeira e Monografia intitulada “Canábis e preparações à base de canábis: Regulamentação em Portugal” orientada pelo Professor Doutor Carlos Cavaleiro referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Agosto de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria João Teixeira Barreira

Relatórios de Estágio orientados pelo Dr. Pedro Cortinhas e pela Dra. Maria Miguel Bandeira e Monografia intitulada “Canábis e preparações à base de canábis: Regulamentação em Portugal” orientada pelo Professor Doutor Carlos Cavaleiro referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Agosto de 2023

Eu, Maria João Teixeira Barreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018296484, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Canábis e preparações à base de canábis: Regulamentação em Portugal” 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, 30 de agosto de 2023.



(Maria João Teixeira Barreira)

Agradecimentos

Aos meus pais, Abel e Helena, pelo apoio incondicional e por garantirem que tomava as decisões certas para mim. Por sempre acreditarem em mim, quando me faltava esse sentimento para comigo. Por estarem sempre presentes mesmo estando longe, pelos sacrifícios e por me darem tudo.

Às minhas irmãs, Lília e Leonor, pelas gargalhadas, desabafos e companheirismo que só os irmãos entendem. Obrigada por poder sempre contar convosco.

À minha tia e madrinha Cris, por todo o apoio e carinho que sempre estiveram presentes.

À Marlene e à Rita, por partilharem comigo este percurso por Coimbra e ajudarem a ultrapassar quaisquer obstáculos que surgissem.

Ao Gonçalo, pela universal ajuda e apoio.

Ao meu Orientador de Monografia, Professor Doutor Carlos Cavaleiro, por toda a ajuda e disponibilidade demonstrados ao longo da realização da presente monografia.

A todo o Departamento de Assuntos Regulamentares da Bluepharma pelo acolhimento, amizade, ajuda e orientação sempre demonstrados.

A toda a equipa da Farmácia Maldonado, pelos ensinamentos, crescimento, experiências e amizades que ficarão.

A todos os Docentes e não Docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo empenho e excelência que demonstram para com os estudantes.

A todos vós, o meu mais sincero obrigada!

*“Aqui nesta praia onde
Não há nenhum vestígio de impureza,
Aqui onde há somente
Ondas tombando ininterruptamente,
Puro espaço e lúcida unidade,
Aqui o tempo apaixonadamente
Encontra a própria liberdade.”*

Sophia de Mello Breyner Andresen

Resumo

O estágio curricular é o culminar de cinco anos de estudos, no qual o estudante coloca em prática os conhecimentos adquiridos neste último contacto com a profissão farmacêutica antes de se formar enquanto mestre.

A farmácia comunitária constitui a saída profissional da maior parte dos farmacêuticos e representa para muitos o primeiro local ao qual recorrer na procura de cuidados de saúde. Desta forma, o aconselhamento farmacêutico é fulcral na gestão da saúde pública, sendo o farmacêutico um pilar da sociedade neste âmbito.

A indústria farmacêutica traz até nós a inovação, com novas terapêuticas a cada ano que passa, que promove o alargamento da esperança de vida e uma maior qualidade da mesma. É aqui que é garantido que os medicamentos chegam até nós com qualidade e segurança, noções promovidas através da regulamentação que sobre esta é imposta.

Nos últimos anos, o tópico da canábis tem ganho cada vez mais tração no mundo farmacêutico, com cada vez mais aplicações terapêuticas a serem descobertas. Esta planta tem sido também alvo de procura por parte da população e, aliado a este facto, vem a sua categorização enquanto estupefaciente. Assim surge a necessidade de proceder à sua estrita regulamentação, por forma a garantir que estes produtos chegam até nós com as maiores segurança e qualidade possíveis.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária, Indústria Farmacêutica, Canábis, Canábis Medicinal, Regulamentação.

Abstract

The curricular internship is the culmination of five years of studies, in which the student puts into practice the knowledge acquired in this last contact with the pharmaceutical profession before graduating as a master.

The community pharmacy is the professional outlet of most pharmacists and represents for many the first place to turn to when looking for health care. Thus, pharmaceutical advice is central to the management of public health, with the pharmacist being a pillar of society in this area.

The pharmaceutical industry brings us innovation, with new therapies every year, which promotes longer life expectancy and better quality of life. This is where it is guaranteed that medicines reach us with quality and safety, notions promoted through the regulations imposed on them.

In recent years, the topic of cannabis has gained more and more traction in the pharmaceutical world, with more and more therapeutic applications to be discovered. This plant has also been the target of demand by the population and, allied to this fact, comes its categorization as a narcotic. Thus arises the need to strictly regulate them, in order to guarantee that these products reach us with the highest possible safety and quality.

Keywords: Community Pharmacy, Pharmaceutical Industry, Cannabis, Medical Cannabis, Regulation.

Índice

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas	11
Introdução	12
1. A Farmácia Maldonado.....	12
2. Análise SWOT	13
2.1. Pontos Fortes	14
2.1.1. Grande variedade de tarefas desempenhadas.....	14
2.1.2. Autonomia no desempenho de tarefas	14
2.2. Pontos Fracos.....	15
2.2.1. Dificuldade em associar os nomes comerciais dos medicamentos aos seus princípios ativos	15
2.2.2. Memorização da aparência das caixas.....	15
2.3. Oportunidades	15
2.3.1. Movimento na farmácia.....	15
2.3.2. Participação em formações	15
2.3.3. Realização de serviços prestados na farmácia e domicílios	16
2.4. Ameaças.....	16
2.4.1. Medicamentos esgotados.....	16
2.4.2. Outros locais de venda de MNSRM.....	16
3. Casos Práticos.....	17
Considerações Finais.....	19
Referências Bibliográficas	20

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas	24
Introdução	25
1. A Bluepharma.....	25
2. Análise SWOT	26
2.1. Pontos Fortes	26
2.1.1. Integração e ambiente de trabalho.....	26
2.1.2. Regime de trabalho híbrido.....	27
2.1.3. Autonomia e interajuda	27
2.1.4. Condições de trabalho.....	27
2.1.5. Formação.....	28
2.2. Pontos Fracos.....	28
2.2.1. Distância do escritório presencial de Coimbra.....	28
2.3. Oportunidades	28
2.3.1. Conhecimento adquirido acerca do funcionamento da IF.....	28
2.3.2. Conhecimento adquirido acerca do mercado farmacêutico global	28
2.3.3. Realização de um estágio diferenciador	29
2.4. Ameaças.....	29
2.4.1. Distância entre instalações.....	29

Considerações Finais.....	29
Referências Bibliográficas.....	29

PARTE III - MONOGRAFIA "CANÁBIS E PREPARAÇÕES À BASE DE CANÁBIS: REGULAMENTAÇÃO EM PORTUGAL"

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas	31
Resumo	32
Introdução.....	33
1. Canábis e canabinóides: Aplicações terapêuticas.....	34
2. Contextualização histórica.....	36
3. Jurisdição do INFARMED, I.P. no licenciamento das atividades relacionadas com Canábis.....	38
3.1. Cultivo.....	39
3.1.1. Boas Práticas Agrícolas e de Colheita para Matérias-Primas de Origem Vegetal ..	39
3.1.2. Nota Técnica “Gestão de Resíduos de Canábis, no âmbito de atividades que produzem canábis para fins medicinais”	43
3.2. Fabrico	45
3.2.1. Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos	45
3.2.2. Regulamento Delegado (UE) n.º 1252/2014.....	46
3.3. Distribuição.....	49
3.3.1. Deliberação n.º 77-A/CD/2021	49
3.4. Importação e Exportação	51
3.4.1. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro	51
3.4.2. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961	54
4. Legislação nacional	55
4.1. Lei n.º 33/2018, de 18 de julho.....	55
4.2. Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro	55
4.3. Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril	57
4.4. Cosméticos com canábis e seus derivados.....	62
5. Qualidade farmacêutica.....	63
6. Processo de registo	64
Considerações Finais.....	65
Referências Bibliográficas	67
Anexos	71

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Maldonado – Chaves, Portugal



*Farmácia
Maldonado*

Sob orientação do Dr. Pedro Cortinhas

3 de abril de 2023 – 28 de julho de 2023

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

ARSN	Administração Regional de Saúde do Norte, I.P.
DCI	Denominação Comum Internacional
EC	Estágio Curricular
FM	Farmácia Maldonado
Glintt	<i>Global Intelligent Technologies</i>
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

Introdução

O farmacêutico comunitário é um pilar da saúde na sociedade, sendo para muitos a farmácia o primeiro local a que recorrem em questões de saúde, tornando o farmacêutico o profissional mais bem preparado e com o dever de promover, entre outros, a utilização segura, eficaz e racional do medicamento. Os serviços prestados nas farmácias comunitárias variam desde a medição de simples parâmetros como o colesterol total, glicémia e tensão arterial, passando pela dispensa de medicação e aconselhamento, estando os seus profissionais equipados com os conhecimentos necessários para responder a todas as questões de saúde que os utentes possam apresentar. Sendo assim, a farmácia representa um estabelecimento de saúde capaz de retirar alguma pressão ao Serviço Nacional de Saúde (SNS), onde incluímos os hospitais e centros de saúde, ao prestar cuidados de saúde a clientes¹.

A farmácia comunitária constitui a principal saída profissional do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pelo que o estágio curricular nesta área é fulcral para que os seus estudantes se sintam e estejam preparados para nela ingressar no final dos cinco anos de aprendizagem. É também importante na medida em que solidifica os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do plano de estudos, ao nos forçar a colocá-los em prática. Esta experiência desenrolou-se ao longo de quatro meses, de abril a julho de 2023, e foi realizado com a orientação do Dr. Pedro Cortinhas, contribuindo também, para a minha formação, os vários outros membros da equipa.

O presente relatório serve, assim, para descrever a minha experiência neste período em que integrei a equipa da Farmácia Maldonado (FM). Esta exposição consiste numa análise SWOT e menciona os pontos fortes e fracos em relação ao ambiente interno, e as oportunidades e ameaças face ao ambiente externo a que estive exposta.

I. A Farmácia Maldonado

A FM localiza-se em Chaves, Avenida da Trindade, Freguesia de Santa Cruz, Trindade e Sanjurge. Usufrui de uma localização privilegiada por se encontrar numa zona residencial a aproximadamente dois quilómetros de distância da farmácia mais próxima. A este facto acresce-se a proximidade a uma zona comercial com diversos supermercados, muito frequentados pela população do concelho de Chaves.

A sua longa história de 36 anos faz com que a equipa tenha já desenvolvido uma relação próxima e de confiança com a maioria dos seus utentes. Esta equipa é constituída por cinco farmacêuticos e quatro técnicos de farmácia, sendo que a maior parte destes têm com a FM uma história de mais de 20 anos.

Em termos de espaço, a FM consiste numa ampla sala de atendimento ao público, dois gabinetes de atendimento personalizado e individualizado ao utente, o escritório da Direção Técnica, um espaço destinado à receção de encomendas com armazenamento de alguns medicamentos e produtos, um laboratório, instalações sanitárias e um armazém, estando de acordo com o disposto no Artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias de Oficina².

Em relação ao horário de funcionamento, este é habitualmente das 8h30 às 19h30, de segunda a sexta-feira, funcionando aos sábados das 9h às 13h. A cada onze dias, a farmácia cumpre o serviço permanente, de acordo com o disposto no Decreto-Lei n.º 172/2012 de 1 de agosto³ e com as escalas de turnos definidas pela Administração Regional de Saúde do Norte, I.P. (ARSN).

Relativamente ao sistema informático utilizado na gestão e atendimento, são utilizados os programas Sifarma[®] e Sifarma 2000[®] da *Global Intelligent Technologies* (Glantt).

A FM dispõe de um cartão de fidelização no qual os seus utentes acumulam dinheiro a cada compra que façam, que depois pode ser descontado em MNSRM, cosmética, puericultura e suplementos alimentares. Constitui ainda um ponto de recolha da Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED), recebendo embalagens de medicamentos vazias ou medicamentos fora de prazo⁴.

2. Análise SWOT

Tabela I: Análise SWOT correspondente ao estágio realizado em Farmácia Comunitária.

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none"> ● Grande variedade de tarefas desempenhadas ● Autonomia no desempenho de tarefas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Associação entre nomes comerciais e princípios ativos ● Memorização da aparência das embalagens
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none"> ● Movimento na farmácia ● Participação em formações ● Realização de serviços prestados na farmácia e domicílios 	<ul style="list-style-type: none"> ● Medicamentos esgotados ● Locais de venda de MNSRM

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Grande variedade de tarefas desempenhadas

Ao longo deste EC tive a oportunidade de desempenhar variadas tarefas que faziam parte do dia-a-dia na FM.

Inicialmente, fui introduzida ao *back-office* onde realizei a receção de encomendas, que era feita no programa Sifarma 2000[®]. Esta tarefa consistia na verificação dos prazos de validade, preço de venda à farmácia (PVF) e preço de venda ao público (PVP) de cada produto recebido na encomenda, e permitiu familiarizar-me com o programa utilizado. Neste espaço realizei, também, a organização de medicamentos e outros produtos. Estas tarefas permitiram-me ter conhecimento do leque de produtos comercializados nesta farmácia, o que me permitiu fazer a associação entre substância ativa e nome comercial e reconhecer as embalagens, sendo benéfico no atendimento aos clientes.

No *front-office* fui exposta ao atendimento, o qual abrange a dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, bem como a reposição, organização e exposição de produtos. Realizei ainda a medição da pressão arterial e dos parâmetros bioquímicos de glicémia e colesterol total, aos utentes que os requeriam. Tanto o atendimento, como a medição de parâmetros, foram inicialmente realizados com o acompanhamento da equipa técnica e, apenas após este período de adaptação me foi permitido realizá-las de forma autónoma.

Para além destas, ajudei ainda na organização de Preparações Individualizadas da Medicação para os utentes que a requeriam, e o aviamento de receitas e medicação para vários lares da cidade. Participei na realização de domicílios a diversas freguesias do concelho, onde eram medidos parâmetros como a glicémia, colesterol total e tensão arterial aos residentes, permitindo o acompanhamento do seu estado de saúde, evitando a deslocação à farmácia.

As tarefas desempenhadas proporcionaram-me um conjunto de experiências muito variado, que se complementaram e me permitiram experienciar a profissão de um farmacêutico comunitário de uma maneira muito abrangente.

2.1.2. Autonomia no desempenho de tarefas

Ao longo do estágio foi fomentada a minha autonomia, com o apoio sempre disponível da equipa para ajudar no esclarecimento de eventuais dúvidas. Esta atitude permitiu que me sentisse confortável a desempenhar todas as tarefas, mais como um elemento produtivo da equipa, o que contribuiu para a minha evolução e crescimento pessoal e profissional.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Dificuldade em associar os nomes comerciais dos medicamentos aos seus princípios ativos

Por vezes, os utentes referiam-se aos medicamentos através do nome comercial, o que constituía uma dificuldade, pois ao longo do meu percurso académico fui familiarizada com os princípios ativos e não com os nomes comerciais dos medicamentos, sendo que por vezes me era difícil perceber ao que o utente se estava a referir.

Este obstáculo foi ultrapassado com a ajuda do programa Sifarma[®], que me permitia consultar o histórico do utente e que me apresentava os medicamentos genéricos e originais, com nome comercial, que correspondiam à receita apresentada, que era feita através da Denominação Comum Internacional (DCI). Outro fator que me ajudou a ultrapassar este obstáculo foi a experiência no *back-office*, onde tive contacto com os medicamentos.

2.2.2. Memorização da aparência das embalagens

Por vezes, quando iam levantar uma prescrição, os utentes não traziam consigo as embalagens secundárias dos medicamentos que habitualmente tomavam e, por isso, tentavam descrevê-las. No início, como não estava familiarizada com a aparência das mesmas, via-me forçada a trazer todas as caixas do princípio ativo e dosagem em questão, para que o utente me pudesse apontar qual pretendia. Este obstáculo foi também ultrapassado através da minha experiência no *back-office* e com a ajuda do Sifarma[®] consultando o histórico do utente.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Movimento na farmácia

Ainda que se situe numa pequena cidade transmontana, a FM tem um grande movimento de clientes, incluindo alguns vindos do país vizinho, devido à sua proximidade à fronteira. Para além disto, como o meu estágio decorreu entre abril e julho, tive a oportunidade de contactar com turistas e emigrantes que se encontravam de passagem.

Por esta razão, interagi com muitos utentes diferentes, com diferentes patologias e que procuravam diferentes tipos de aconselhamento.

2.3.2. Participação em formações

Ao longo do meu estágio foi-me dada a oportunidade de participar nas formações para as quais a farmácia foi convidada, tanto por parte dos delegados de informação médica, bem

como as realizadas pelas empresas em contexto mais formal. Estas formações permitiram-me aprofundar os conhecimentos acerca dos produtos mencionados nestas e contribuíram para um melhor aconselhamento no atendimento.

2.3.3. Realização de serviços prestados na farmácia e domicílios

Como já mencionado, na FM realiza-se a medição da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos, como o colesterol total e a glicémia. No decurso do meu estágio, auxiliei na prestação destes serviços e, para além de os realizar na farmácia, fiz também alguns domicílios, o que não constitui um serviço habitualmente realizado por farmácias. Estes domicílios consistiam na nossa deslocação a freguesias próximas nas quais realizávamos a medição destes parâmetros aos utentes que a nós recorriam. Esta atividade permitiu-me ficar mais confiante relativamente aos procedimentos técnicos e à comunicação estabelecida com os utentes.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos esgotados

Ao longo do meu estágio, deparei-me várias vezes com medicamentos esgotados a nível nacional. Por vezes, os utentes expressaram o seu transtorno e indignação perante esta situação, mas a farmácia apresentou sempre alternativas, através da dispensa de um outro medicamento genérico ou de marca com a mesma composição, ou, na sua impossibilidade, com medicamentos de dosagem diferente, ajustando a posologia. Todo este procedimento possível através do contacto com o médico.

2.4.2. Outros locais de venda de MNSRM

Atualmente, os utentes têm acesso a vários locais de venda de MNSRM, como é o caso das parafarmácias que, muitas vezes, se encontram à saída dos supermercados, sendo muito acessíveis à população. Estas superfícies fazem parte de cadeias grandes que têm uma capacidade de negociação com as empresas distribuidoras superior ao das farmácias, conseguindo preços mais competitivos. Por esta razão, pude constatar que havia utentes que preferiam adquirir estes produtos nessas superfícies, queixando-se frequentemente dos preços praticados pelas farmácias.

Considero que, como não é habitual terem um farmacêutico em permanência, existe a tendência de normalização na utilização destes produtos sem o aconselhamento devido, o que se pode traduzir numa situação perigosa.

3. Casos Práticos

Caso Prático n.º 1

Uma utente com cerca de 25 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de corrimento (rinorreia aquosa) e congestão nasal, prurido nasal e ocular, espirros e lacrimejo ocular. Referiu que estes sintomas têm vindo a evoluir ao longo de 4 semanas, sensivelmente desde o início da Primavera, e que teve episódios semelhantes em anos anteriores. Adicionalmente, referiu que o quadro agrava quando sai de casa.

Perante esta síndrome, assumi o diagnóstico de rinoconjuntivite alérgica e propus tratamento com Telfast[®] 180mg uma vez por dia antes da refeição. A composição deste medicamento é de 180mg de cloridrato de fexofenadina, um anti-histamínico H1 não sedativo, que atuará nos sintomas mencionados^{5, 6, 7}.

Recomendei ainda lavagem nasal 2 a 4 vezes por dia com Aqua-Mer[®], que efetua a limpeza de alergénios e muco da cavidade nasal e, devido às suas propriedades hipertónicas, ajuda a diminuir o edema da mucosa nasal^{8, 9, 10}. Adicionalmente, e para controlo imediato dos sintomas oculares, aconselhei o uso de Hidrocil[®] Filac, uma solução oftálmica destinada a hidratação ocular e alívio da irritação local¹¹.

Recomendei ainda o uso de Vibrocil[®] Anti-Alergias, 2 pulverizações em cada narina 1 vez por dia, de preferência de manhã e após lavagem nasal. Após controlo dos sintomas a dose deve ser reduzida para 1 pulverização em cada narina 1 vez por dia. O princípio ativo deste medicamento é o propionato de fluticasona, um corticosteroide indicado no tratamento dos sintomas da rinite alérgica pelo seu mecanismo anti-inflamatório^{12, 13}.

Caso Prático n.º 2

Uma utente com cerca de 40 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de prurido vaginal intenso e corrimento esbranquiçado e espesso, sem odor, com cerca de 2 dias de evolução. Após questionada, referiu ter terminado curso de antibioterapia com Amoxicilina + Ácido Clavulânico cerca de 3 dias antes do aparecimento dos sintomas.

Neste contexto assumi tratar-se de candidíase vaginal e propus tratamento com Gino-Canesten[®] creme vaginal a 1% de clotrimazol, uma aplicação por dia antes de deitar durante 6 dias^{14, 15}.

Adicionalmente, questioneei a cliente relativamente ao uso de algum produto específico para limpeza íntima, que a própria negou. Sugeri Lactacyd[®] Sensitive Gel Higiene Íntima por não conter fragrância, que é um irritante das mucosas, suscetível de causar dermatite de contacto alérgica^{16, 17, 18} nem surfactantes aniónicos, e por apresentar pH ácido, de 3,5¹⁹.

Salientei a importância das medidas não-farmacológicas, tais como a ingestão de muita água, evitar o uso de roupa apertada, de roupa interior sintética, e de pensos diários.

Por fim, referi que, caso os sintomas persistissem, a utente se deveria deslocar ao médico.

Caso Prático n.º 3

Deslocou-se à farmácia uma jovem com cerca de 20 anos e pediu contraceção oral de emergência (COE). Explicou que tinha tido uma relação sexual desprotegida há quatro dias e que não tomava contraceção oral.

Neste caso, cedi o ellaOne[®], um medicamento de COE, MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) cujo princípio ativo é o acetato de ulipristal e cuja toma pode ser realizada até 120h (5 dias) após a relação sexual^{20, 21, 22}.

Referi também que este deveria ser tomado o mais cedo possível. Salientei ainda que a data de início da próxima menstruação poderia sofrer alterações²³ e que era necessário utilizar um método barreira durante as relações sexuais até lá, como o preservativo. Referi ainda que caso ocorressem vômitos ou diarreia até 3h após a ingestão, a toma deveria ser repetida²⁰.

Caso Prático n.º 4

Um cliente do sexo masculino de 20 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de descamação do couro cabeludo e eritema, que tinham vindo a agravar desde o início do verão. Após observação, constatei que se trataria de uma dermatite seborreica de gravidade ligeira.

Perante esta situação, propus tratamento com o champô dermatológico anti-caspa e anti-seborreico KPL Plus[®] 2 a 3 vezes por semana, aplicando no cabelo molhado, massajando e deixando atuar 3-5 minutos antes de enxaguar. O KPL Plus[®] contém na sua constituição 2 compostos antifúngicos (Climbazol e Piroctona Olamina) que se destinam à diminuição da população de *Malassezia furfur* que está na base da dermatite seborreica^{24, 25}.

Recomendei ainda a compra de um champô suave para couro cabeludo sensível para utilizar nos outros dias, especificamente o *Extra Gentle* da La Roche-Posay[®]. Alertei ainda para evitar o uso de produtos modeladores do cabelo, como gel, laca ou cera, e para manter este esquema durante pelo menos 1 mês.

Adicionalmente recomendei que, se não melhorasse dentro de 2 meses, deveria agendar consulta no seu médico assistente.

Caso Prático n.º 5

Uma jovem de 16 anos dirigiu-se à farmácia acompanhada da mãe com o propósito de obtenção de tratamento para a sua acne. Após observação, constatei que se tratava de acne pápulo-pustulosa de intensidade ligeira a moderada.

Sugeri o uso do gel de limpeza diária com peróxido de benzoílo Benzac[®] 50mg/g, cujo princípio ativo se destina à diminuição da proliferação de *Cutibacterium acnes*, implicado na patogénese da acne, e à diminuição da inflamação^{26, 27}.

Sugeri ainda o uso de Skinoren[®] 200mg/g Creme, cujo princípio ativo é o Ácido Azelaico, com a aplicação bidiária nas zonas afetadas²⁸. Este princípio ativo cumpre as funções de redução da proliferação folicular, diminuição da inflamação e também redução da proliferação de *Cutibacterium acnes*²⁹.

Para hidratação noturna, o creme Global Skincare da linha para o acne Hyseac da Uriage[®]. Para creme de dia, sugeri o creme fluído com SPF 50+ da mesma linha.

Considerações Finais

Este estágio foi o culminar de cinco anos de estudo, e nele pude aplicar e cimentar os conhecimentos adquiridos. Foram quatro meses de crescimento profissional e pessoal, fundamentais para me sentir pronta e capaz de desempenhar a profissão de farmacêutica, com confiança e competência.

Foi uma experiência que me mostrou que o atendimento ao público é uma atividade exigente, que nos obriga a manter um estado de alerta e empatia constantes, inspirando confiança e conforto. Os farmacêuticos são, afinal, muitas vezes o primeiro profissional de saúde ao qual a pessoa recorre e que está preparado e disponível para prestar os cuidados de saúde requeridos.

Levarei comigo todos os conhecimentos adquiridos através da experiência, que foram e serão muito importantes para o meu futuro enquanto farmacêutica.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos**, atual. 17 jul. 2023. [Consult. 17 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31, páginas 6083-6091 [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
3. Decreto-Lei n.º 172/2012 de 1 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 148/2012, Série I de 2012-08-01, páginas 4045-4048 [Consult. 22 jul. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/172-2012-179071>
4. VALORMED - **SIGREM - Valormed Institucional**, atual. 17 jul. 2023. [Consult. 17 jul. 2023]. Disponível em: <https://valormed.pt/como-fazemos/sigrem/>
5. CRAUN, Kari L.; SCHURY, Mark P. - **Fexofenadine**
6. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento** [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
7. SIMPSON, Kerry; JARVIS, Blair - Fexofenadine: a review of its use in the management of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. **Drugs**. ISSN 0012-6667. 59:2 (2000) 301–321. doi: 10.2165/00003495-200059020-00020.
8. GENERIS - **Acqua-Mer Eucalipto - Generis**, atual. 2023. [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://generisconsumerhealth.pt/produtos/acqua-mer-eucalipto/>
9. HEAD, Karen *et al.* - Saline irrigation for allergic rhinitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 14651858. 2018:6 (2018). doi: 10.1002/14651858.CD012597.pub2.
10. PAPSIN, Blake; MCTAVISH, Alison - Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**. ISSN 0008-350X. 49:2003) 168–73.
11. HAMRAH, Pedram; DANA, Reza - **Allergic conjunctivitis: Management**, atual. 2023. [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: <https://medilib.ir/uptodate/show/90512>
12. GSK - **Vibrocil Anti-Alergias**, atual. 2021. [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.vibrocil.pt/produtos-vibrocil/vibrocil-anti-alertrias.html?gclsrc=aw.ds&gclid=Cj0KCQjwk96IBhDHARIsAEKO4xbTlOa7uZbhjNn0cPz4PWuAnXDTy9k8ochokGPROLFD>

AMjwheT2OEAaAizQEALw_wcB

13. WISE, Sarah K.; LIN, Sandra Y.; TOSKALA, Elina - International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis—executive summary. **International Forum of Allergy & Rhinology**. ISSN 2042-6976. 8:2 (2018) 85–107. doi: 10.1002/alr.22070.
14. BAYER - **Gino-Canesten creme vaginal | Canesten**, atual. 2021. [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-intima-feminina/gino-canesten-creme-vaginal?gclid=Cj0KCQjwk96IBhDHARIsAEKO4xZJSO9p7TAC9atDiYIpfpt0hwICJB4BnYTYKbKyHxwPOP7RNviH6CUaAm-uEALw_wcB
15. NYIRJESY, Paul *et al.* - Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 1058-4838. 74:Supplement_2 (2022) S162–S168. doi: 10.1093/cid/ciab1057.
16. BENNIKE, N. H. *et al.* - Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 09269959. 32:1 (2017) 79–85. doi: 10.1111/jdv.14513.
17. GROOT, Anton C. - Fragrances: Contact Allergy and Other Adverse Effects. **Dermatitis**. 31:1 (2020).
18. UTER, Wolfgang *et al.* - Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: I. Fragrances. **Contact Dermatitis**. ISSN 01051873. 69:6 (2013) 335–341. doi: 10.1111/cod.12125.
19. **Lactacyd® Pharma Sensitive | Lactacyd®**, atual. 2023. [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: https://www.lactacyd.pt/product/lactacydr-pharma-sensitive?gclid=Cj0KCQjwn_OIBhDhARIsAG2y6zNTUWu0hyZWldz5zkIb85bcqbSVelOThKIfgCgi03gZ9hncgy0UD9kaAi7TEALw_wcB&gclsrc=aw.ds
20. AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS - **Resumo das Características do Medicamento** [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf
21. GLASIER, Anna F. *et al.* - Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. **The Lancet**. ISSN 01406736. 375:9714 (2010) 555–562. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60101-8.
22. RICHARDSON, Ashley R.; MALTZ, Fraidy N. - Ulipristal Acetate: Review of the Efficacy

- and Safety of a Newly Approved Agent for Emergency Contraception. **Clinical Therapeutics**. ISSN 01492918. 34:1 (2012) 24–36. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.012.
23. SHEN, Jie *et al.* - Interventions for emergency contraception. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 14651858. 2017). doi: 10.1002/14651858.CD001324.pub5.
24. CANTABRIA LABS - **KPL Plus - Cantabria Labs Portugal**, atual. 2022. [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cantabrialabs.pt/produtos/dermatologia/capilares/kpl/kpl-plus/>
25. TUCKER, Dan; MASOOD, Sadia - **Seborrheic Dermatitis**. [S.l.] : StatPearls Publishing LLC., 2023
26. GALDERMA - **Benzac® 50mg/g gel**, atual. 4 set. 2020. [Consult. 19 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.benzac.pt/produto/benzac-gel-tratamento-acne>
27. YANG, Zhirong *et al.* - Topical benzoyl peroxide for acne. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 14651858. 2020:3 (2020). doi: 10.1002/14651858.CD011154.pub2.
28. BAYER - **Resumo das Características do Medicamento** [Consult. 20 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.bayer.com/sites/default/files/2020-11/Skinoren.pdf>
29. LIU, Haibo *et al.* - Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 14651858. 2020). doi: 10.1002/14651858.CD011368.pub2.

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A. – Coimbra, Portugal



Sob orientação da Dra. Maria Miguel Bandeira

9 de janeiro de 2023 – 31 de março de 2023

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

ANVISA	Autoridade Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Assuntos Regulamentares
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
IF	Indústria Farmacêutica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

Introdução

Ao longo do curso pude constatar que na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) existem unidades curriculares direcionadas para as mais variadas saídas profissionais na área farmacêutica, que incluem a Farmácia Comunitária, a Farmácia Hospitalar, as Análises Clínicas, a Investigação, e as diversas áreas da Indústria Farmacêutica (IF). Desta forma, concluímos o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) com um leque muito diverso de ferramentas para desempenharmos funções em qualquer das áreas supramencionadas. O percurso académico permite-nos que, findos os cinco anos do curso, estamos na posse de informações que nos permitem tomar a melhor decisão face ao nosso futuro profissional. Com a possibilidade de realizar vários estágios extracurriculares, sempre protegida pelo seguro escolar e com a ajuda do Núcleo de Promoção da Empregabilidade da Universidade de Coimbra (NUPE), vantagem da qual tirei partido, termino o curso com cinco estágios realizados. Para além disto, realço a ideia de que esta é a única faculdade de farmácia do país que permite aos seus estudantes realizarem estágio curricular dentro da IF, o que nos abre portas para as diversas áreas existentes na mesma, ainda antes de terminarmos o curso.

A área na qual realizei estágio na IF foi Assuntos Regulamentares (AR), na empresa Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A., em Coimbra. Tinha já sido apresentada a esta área na FFUC, através da cadeira com o mesmo nome, e fiquei muito interessada e decidida a experimentá-la no estágio curricular. A seleção foi feita através de candidatura e, de seguida, entrevista, onde me foi permitido demonstrar o meu interesse, acabando por ser selecionada.

I. A Bluepharma

Tendo sido fundada em fevereiro de 2001, a Bluepharma é uma empresa farmacêutica atualmente composta por 3 pólos distribuídos por Coimbra: S. Martinho do Bispo, Taveiro e Eiras (inaugurado a um de março do presente ano). Está também a ser planeado um quarto pólo em Cernache. Teve o seu começo após a aquisição de uma das unidades industriais da empresa Bayer, em São Martinho do Bispo¹.

Ao longo dos seus 22 anos de existência, a Bluepharma cresceu exponencialmente, desde apenas uma unidade industrial que empregava 58 pessoas, para um grupo farmacêutico de 20 empresas que emprega atualmente mais de 750 colaboradores. Por ano, a Bluepharma está preparada para produzir 3 mil milhões de formas farmacêuticas orais sólidas e, na unidade industrial de Eiras dedicam-se também à produção de formas orais sólidas potentes para uso oncológico¹.

A atividade da Bluepharma foca-se na investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos próprios, na sua produção para si e para terceiros e na comercialização de medicamentos genéricos. Com os seus centros de Investigação e Desenvolvimento e de Fabrico em Portugal, a Bluepharma exportou, em 2022, 89% do que fabricou, para mais de 40 territórios espalhados pelo mundo, onde tem mais de 120 clientes. Estes territórios incluem os Estados Unidos da América (EUA), tendo obtido certificação pela *Food and Drug Administration* (FDA), a autoridade reguladora do medicamento norte-americana, para o desenvolvimento e produção de formas sólidas, em 2009, tornando-se na primeira empresa farmacêutica portuguesa a poder exportar os seus produtos para lá. Em 2016 obteve também certificação por parte da Autoridade Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), abrindo as suas portas para o Brasil. Possui escritórios em 3 países, que incluem os EUA, Moçambique e Angola¹.

2. Análise SWOT

Tabela 2: Análise SWOT correspondente ao estágio realizado em Indústria Farmacêutica.

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none"> • Integração e ambiente de trabalho • Regime de trabalho híbrido • Autonomia e interajuda • Condições de trabalho • Formação 	<ul style="list-style-type: none"> • Distância do escritório presencial de Coimbra
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none"> • Conhecimento adquirido acerca do funcionamento da IF • Conhecimento adquirido acerca do mercado farmacêutico global • Realização de um estágio diferenciador 	<ul style="list-style-type: none"> • Distância entre instalações

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Integração e ambiente de trabalho

Ao longo de três meses, senti-me acolhida e parte da equipa. Aqui notei que era dada prioridade ao ambiente de trabalho e espírito de equipa, o que em retorno aumentava a produtividade de quem a integra. No geral, reparei também que uma das prioridades da

Bluepharma é o bem-estar de todos os seus colaboradores, e todos os dias o verificava através do nosso envolvimento em várias atividades, como o *journal club* quinzenal que consiste numa palestra nova em cada edição, acerca de novos avanços no mundo da indústria farmacêutica, que integrava convidados externos de renome conceituado.

2.1.2. Regime de trabalho híbrido

A equipa de AR funcionava em regime de trabalho híbrido, sendo que apenas um dos dias semanais era realizado presencialmente. Para além disto, havia flexibilidade por parte da equipa para alterar este dia, caso fosse mais benéfico para algum ou alguns dos membros. Este regime permitia aos membros da equipa poupar tempo e dinheiro, por não terem de se deslocar à empresa e de volta a casa, e por permitir que não tivessem de arrendar um local para viver em Coimbra. Todos os membros eram a favor desta forma de gestão.

2.1.3. Autonomia e interajuda

Reparei que na base da equipa de AR se encontravam fortes pilares de autonomia e interajuda. Assim que entrei, foi-me dada autonomia no desempenho das tarefas, bem como na sua escolha e na gestão do meu tempo. No início do estágio, foi-me dito para sempre comunicar como me sentia face às tarefas que me eram dadas e sempre me deixaram à vontade para o fazer. Para além disso, ao longo da realização das atividades tive sempre a quem recorrer para tirar dúvidas, contactei com todos os membros da equipa individualmente e todas sempre me ajudaram a ultrapassar os obstáculos que fui encontrando, explicando-me sempre perfeitamente o que tinha de fazer. Assim, as minhas tarefas foram sempre realizadas de forma fluída e sem pressão. Destas tarefas, destaco a preparação de dois *dossiers* para a sua submissão em Moçambique e a compilação de requisitos regulamentares de vários países (África do Sul, Arábia Saudita, Bósnia e Herzegovina, Brasil, Chile, Emirados Árabes Unidos, Guatemala, Jordânia, Kuwait, Malásia, Nigéria, República Checa, República das Filipinas, Sérvia, e Vietname).

2.1.4. Condições de trabalho

No primeiro dia foram-me fornecidos todos os materiais necessários para o desempenho das funções do estágio: computador, rato, tapete de rato e auriculares. Para além disto, aos restantes membros da equipa eram fornecidos ecrãs e teclados, tanto no escritório presencial como remoto. Desta forma, são fornecidas a todos, por parte da empresa, as condições de trabalho ótimas para o melhor desempenho das suas funções.

2.1.5. Formação

Desde o primeiro dia que reparei na preocupação da Bluepharma em manter os seus colaboradores em formação contínua, sendo que regularmente havia alguma formação nova que reunia colaboradores dos mais diversos departamentos. Foi no início que recebi a maior parte das formações, tendo passado uma semana em formações básicas de Assuntos Regulamentares, *Good Manufacturing Practice* (GMP), Melhoria Contínua, Ambiente e Segurança no Trabalho, entre outras. Considero que toda a formação que me foi dada não foi apenas útil para o meu estágio, mas sim para qualquer área do medicamento em que ingresse.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Distância do escritório presencial de Coimbra

O escritório da equipa de AR situa-se no Parque Industrial de Taveiro, que fica um pouco distante de Coimbra e para onde não há muita facilidade de acesso por transporte público. Por este facto, e visto não possuir veículo próprio, por vezes, a deslocação me foi difícil, obrigando-me a recorrer a táxi ou a serviços TVDE (transporte individual de passageiros em veículo descaraterizado), o que não seria viável no dia-a-dia.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Conhecimento adquirido acerca do funcionamento da IF

Este estágio permitiu-me conhecer, de um modo geral, como funciona internamente uma empresa farmacêutica. Estando o departamento de AR em contacto com os variados setores devido à natureza das suas funções, pude conhecer os vários departamentos que compõem a empresa e as responsabilidades de cada um, o que me abriu horizontes e possibilidades futuras dentro da IF.

2.3.2. Conhecimento adquirido acerca do mercado farmacêutico global

Na Bluepharma pude adquirir conhecimentos acerca de como realizar candidaturas para Autorizações de Introdução no Mercado nos EUA e na União Europeia. Para além disto, também tive a oportunidade de aprender acerca de requisitos regulamentares dos vários países já mencionados, que se encontram inseridos nos continentes Americano, Africano, Europeu e Asiático.

2.3.3. Realização de um estágio diferenciador

O mercado de trabalho é muito competitivo, pelo que devemos sempre procurar formas de nos diferenciarmos entre os demais candidatos. A realização deste estágio foi, nesse âmbito, uma mais-valia, que me proporcionou conhecimentos diferentes dos adquiridos ao longo do MICF, tornando-me uma profissional com mais valências do que aquelas que teria sem a sua realização.

2.4. Ameaças

2.4.1. Distância entre instalações

A Bluepharma encontra-se em expansão e tem atualmente 3 pólos anteriormente mencionados. Devido à falta de espaço para albergar todos os funcionários no mesmo edifício, a equipa de AR foi transferida para Taveiro. Isto faz com que as equipas não interajam presencialmente tão regularmente quanto antes e o façam principalmente por meios virtuais.

Considerações Finais

Dentro da IF, os papéis que um farmacêutico pode desempenhar são imensos e muito variados. Este estágio permitiu-me assistir ao que se passa nos bastidores de uma empresa farmacêutica, como tudo se desenrola desde a Investigação e Desenvolvimento até ao Marketing, e aprender mais não só acerca da área dos AR, mas também dos vários setores que compõem a empresa e a maneira como se relacionam e comunicam.

Este estágio foi, desta forma, uma mais-valia no meu percurso académico e profissional pelos conhecimentos e experiência adquiridos, que serão, sem dúvida, importantes em qualquer área do medicamento em que me insira. Deu-me novas perspetivas e abriu-me horizontes, pelo que considero muito importante que, todos os estudantes que tenham esta oportunidade, a agarrem e aproveitem.

Referências Bibliográficas

1. BLUEPHARMA - **Bluepharma**, atual. 2023. [Consult. 17 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/en/about-us/company>

PARTE III

Monografia

“Canábis e preparações à base de canábis: Regulamentação em Portugal”

Sob orientação do Professor Doutor Carlos Cavaleiro

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

Δ 9-THC	<i>Delta-9-Tetrahydrocannabinol</i>
Δ 9-THCA	<i>Ácido Delta-9-Tetrahydrocannabinólico</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BPAC	Boas Práticas Agrícolas e de Colheita
BPD	Boas Práticas de Distribuição
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CBD	Canabidiol
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
EM	Estado-Membro
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPCRs	Recetores Acoplados à Proteína G
ICH	Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano
IDT, I.P.	Instituto da Droga e da Toxicodependência, I.P.
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
SA	Substância Ativa
UE	União Europeia
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

A canábis tem com a humanidade uma história que perdura há milénios. Ao longo deste tempo, tem-nos sido útil em atividades que variam desde a produção de tecidos até à alimentação, passando pelas propriedades terapêuticas dos mais diversos compostos nela presentes. Esta classificação tem dificultado o seu caminho devido ao tabu a ela associado mas, nos últimos anos, a regulamentação tem-se adaptado e abriu o caminho para novas descobertas. Neste trabalho será abordada, primariamente, a jurisdição do INFARMED, I.P. em relação ao licenciamento de atividades relacionadas com a canábis e a legislação portuguesa relacionada com as variadas atividades debruçadas sobre medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais. Serão também abordados os tópicos da contextualização terapêutica e histórica desta planta, a qualidade farmacêutica e o processo de registo a que está sujeita quando estiver implicada a sua inserção no mercado.

Palavras-chave

Canábis, Canábis Medicinal, Canabinóides, Regulamentação, Drogas de abuso

Abstract

Cannabis has a history with humanity that has lasted for millennia. Over this time, it has been useful to us in activities ranging from tissue production to food to the therapeutic properties of the most diverse compounds present in it. This classification has made its way difficult due to the taboo associated with it, but in recent years, regulation has adapted and opened the door to new discoveries. This monograph will address, primarily, the jurisdiction of INFARMED, I.P. in relation to the licensing of activities related to cannabis and the Portuguese legislation related to the various activities focused on medicines, preparations and substances based on the cannabis plant for medicinal purposes. Topics regarding the therapeutic and historical context of this plant, the pharmaceutical quality and registration process to which it is subjected when its insertion in the market is implied will also be addressed.

Keywords

Cannabis, Medical Cannabis, Cannabinoids, Regulation, Drugs of abuse

Introdução

A canábis é uma planta objeto de muita controvérsia mas, cada vez mais, lhe é imputada importância na área da saúde. Embora classificada como estupefaciente em Portugal, com a descoberta de possíveis novas aplicações terapêuticas que advêm da sua contínua investigação, a legislação tem vindo a adaptar-se por forma a garantir que os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis cheguem até nós com a melhor qualidade e segurança possíveis, salvaguardando a saúde pública e prevenindo o seu uso indevido.

A regulamentação difere com base nas aplicações da planta, nomeadamente, fins recreativos, industriais ou medicinais. Para fins recreativos, a canábis (também designada por marijuana, liamba) ou a sua resina (designada por haxixe) é considerada droga de abuso. Na indústria a canábis é designada como cânhamo e valorizada como material têxtil fibroso e pelas sementes não destinadas a sementeira, destinadas a uso alimentar e fabrico de alimentos compostos para animais¹. O uso para fins medicinais, de maior complexidade e controvérsia, pressupõe investigação científica e validação aplicada ao desenvolvimento e produção de medicamentos¹.

No contexto das utilizações para fins medicinais, em Portugal e até final de 2022, o INFARMED, I.P. tinha emitido 20 autorizações para cultivo, 9 autorizações para fabrico de produtos medicinais, 27 autorizações para importação e exportação, e 12 para a comercialização de produtos à base de canábis para uso medicinal². No nosso país, o interesse verificado por empresas internacionais, como é o caso da Tilray[®] ou a Clever Leaves[®], assenta essencialmente no facto de Portugal ter regulamentação controlada em relação à área da canábis medicinal, o que não se verifica noutros países europeus, ou que é similar à que verificamos nos países que a possuem efetivamente. Entre os produtos à base de canábis para uso medicinal destaca-se a flor seca, cujos principais países de destino são: Canadá, Israel, Austrália, França, Reino Unido e Estados Unidos da América². Em 2022 foram exportados 9271 Kg de planta, preparações e substâncias à base da canábis³. Esta pode ser uma área com impacto na economia portuguesa, o que levou em 2019, o então presidente do INFARMED, I.P., Eurico Castro Alves, a referir que “em poucos anos a canábis medicinal vai notar-se no Produto Interno Bruto português”².

1. Canábis e canabinóides: Aplicações terapêuticas

A canábis conta com uma longa história, remontando os primeiros relatos do seu uso para fins medicinais a cerca de 2.700 a.C.⁴. Datam-se de, por volta de 1.800 a.C., as placas de

argila cuneiformes, Sumérias e Acádias, que mostravam o uso da planta para tratar “convulsões noturnas” e outras doenças estando, desde aí, associada ao tratamento da epilepsia, passando pela medicina árabe e em tratamentos na Índia. Outras patologias, sobre as quais a canábis tem uma longa história de utilização, incluem a asma, fadiga, glaucoma, insónia, náusea, dor e reumatismo⁵.

Existem três variedades principais de canábis, por vezes confundidas como diferentes espécies, mas que os taxonomistas reconhecem como uma única espécie polimorfa e com elevada variabilidade química: *Cannabis sativa* L. var. *sativa*, *Cannabis sativa* var. *indica* e *Cannabis sativa* var. *ruderalis*, sendo as duas primeiras as que produzem quantidades mais elevadas de canabinóides psicoativos⁶. É uma espécie caracterizada pela capacidade de biossíntese de compostos exclusivos, os canabinóides, que se acumulam, sobretudo, nos tricomas glandulares das inflorescências. Para além destes, biossintetiza os terpenos, sobretudo mono- e sesquiterpenos, bem como flavonóides e outros compostos fenólicos, alcalóides, entre outros. As atividades biológicas associadas à canábis atribuem-se, especialmente, à interação dos canabinóides com recetores endógenos, canabinóides e não-canabinóides⁵. O composto com maior atividade biológica, em particular psicoatividade, é o *delta-9-tetrahydrocannabinol* (Δ^9 -THC), que resulta da descarboxilação do ácido *delta-9-tetrahydrocannabinólico*, (Δ^9 -THCA)⁵. Para além do Δ^9 -THC, o canabidiol (CBD) é outro composto a que se atribuem diversos efeitos biológicos e farmacodinâmicos⁵.

Os canabinóides, como mencionado, são agonistas de vários recetores, destacando-se dois que são os principais responsáveis por vários dos seus efeitos: recetores CB1 e recetores CB2⁷. Ambos fazem parte do grupo de Recetores Acoplados à Proteína G (GPCRs), sendo que os primeiros têm uma distribuição predominante nas células nervosas do cérebro e da medula espinhal, para além de serem encontrados em órgãos e tecidos periféricos, como o baço, glóbulos brancos, glândula endócrina e partes do sistema reprodutivo, gastrointestinal e urinário⁷. No cérebro, estes recetores estão abundantemente presentes no cerebelo, gânglios da base, hipocampo e regiões aferentes primárias dorsais da medula espinhal. É nestes locais que os canabinóides exercem a sua influência em funções como o processamento de memória, regulação da dor e controlo motor⁷. Os recetores CB2, por sua vez, estão principalmente presentes nos glóbulos brancos, amígdalas e baço, estando em maior número nas células imunitárias, em comparação com os recetores CB1⁷. Devido à sua forte presença nestas células e à sua influência na regulação da libertação de citocinas sem produzir efeitos psicotrópicos (“*marijuana-like*”), os agonistas específicos destes recetores têm sido investigados em relação ao seu potencial anti-inflamatório e anticancerígeno⁸.

Existem já no mercado vários medicamentos aprovados à base de canábis. Entre eles, o Sativex[®], apresentado como um nebulizador bucal (dose de 100 microlitros, equivalente a 2,7 mg de Δ 9-THC e 2,5 mg de CBD) com indicações específicas na espasticidade muscular associada à esclerose múltipla⁹. Este medicamento foi aprovado pelo INFARMED, I.P. em 2012, mas apenas em junho de 2019 terá sido aprovada a sua comparticipação em 37% por parte do Estado Português¹⁰. Para além deste, está disponível no mercado português o Epidyolex[®], uma solução oral de CBD a 98%, aprovado em 2018 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de convulsões associadas à síndrome de *Lennox-Gastaut* ou à síndrome de *Dravet*, para uso em contexto de medicina pediátrica¹¹. Como efeitos adversos medicamentosos, destacam-se a toxicidade hepatocelular, a diminuição do apetite, diarreia, sonolência e fadiga¹¹.

Para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, estão disponíveis dois medicamentos com canabinóides sintéticos como ingredientes ativos: o Marinol[®], com Dronabinol, e o Cesamet[®], com Nabilona, ambos canabinóides estruturalmente e funcionalmente semelhantes ao Δ 9-THC¹¹. O primeiro apresenta, como efeitos adversos medicamentosos mais frequentes, palpitações cardíacas, astenia, dor abdominal, amnésia e, mais raramente, despersonalização. O segundo, está associado a hipotensão ortostática, boca seca, sonolência, vertigem, euforia, dispneia, dor de cabeça e, raramente, psicose¹¹.

A Deliberação n.º 11/CD/2019 prevê as indicações terapêuticas para uso da canábis medicinal em Portugal, que incluem: “espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas, vômitos resultantes da quimioterapia, radioterapia, terapia combinada de Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou medicação para hepatite C; estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA); dor crónica associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso; síndrome de *Gilles de la Tourette*; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*; Glaucoma resistente à terapêutica”¹².

2. Contextualização histórica

A *Cannabis sativa L.* é uma das plantas mais antigas que conhecemos, que cresce em diversos *habitats*, desde o nível do mar até ao sopé alpino, incluindo o clima temperado de Portugal. Esta planta tem as suas origens na Ásia Ocidental e ganhou reconhecimento nas práticas medicinais desta região no início do século XIX⁵. Para além do referido, foi também

usada para obter fibras e fabricar tecidos dada a sua inerente resistência⁴. Porém, em diversos países, no século XX, o seu uso entrou em declínio devido à proibição do seu cultivo⁴.

Até finais da década de 1970, Portugal era um país considerado “livre de droga”. O regime do Estado Novo (1933-1974) consolidou uma sociedade católica e conservadora, o país permaneceu fechado à influência das tendências culturais das sociedades ocidentais, nomeadamente no que diz respeito ao uso de drogas (como o LSD, dietilamida do ácido lisérgico), tão destacado na década de 1960¹³. Foi em 1974, após a queda da ditadura, com o fim da guerra colonial em África e o regresso dos cidadãos portugueses, que surge a problemática associada ao consumo de drogas¹³. Em finais da década de 1980 e inícios da de 1990, começa a existir na população portuguesa a preocupação relativa a esta temática, e em 1997, um estudo do Eurobarómetro concluiu que os portugueses percecionavam a droga como o principal problema social do país¹³.

Até ao ano de 2000, tanto a posse como o consumo de canábis eram ilegais, sendo que qualquer consumidor, incluindo o consumo para fim medicinal, estava sujeito a pena de prisão de até 3 anos¹³. Ainda que isto raramente se verificasse, os consumidores teriam um averbamento ao seu registo criminal. Em 1998, o governo português decidiu convocar um comité de especialistas, entre eles médicos, psicólogos, sociólogos, advogados e ativistas sociais, com o objetivo de analisar a situação relativa ao uso de drogas no país e sugerir soluções para diminuir o número de toxicodependentes e limitar o uso de drogas. Este comité sugeriu a descriminalização da posse de drogas para consumo, tanto “leves” como “pesadas”, e a nova lei foi aprovada em 2000¹³. Esta decisão fez com que os números de novas infeções por VIH e mortes devidas a consumo de drogas baixassem: em 2000, houve 2758 novos casos de infeção por VIH, dos quais 52% eram consumidores de droga; em 2008, o número de novos casos decresceu para 1774, sendo que 20% eram consumidores; em 2010, os novos casos já foram 1107, com 16% de consumidores¹⁴. O número de crimes relacionados com drogas também decresceu, de aproximadamente 14.000 por ano, antes da descriminalização, para uma média de 5.000 a 5.500 por ano após, levando a um decréscimo significativo na proporção de pessoas encarceradas nas prisões portuguesas: em 1999, os prisioneiros por crimes relacionados com drogas representavam 44% dos totais e em 2008 este número tinha já diminuído para 21%¹⁴. Para além disto, os dependentes de droga passaram a receber os tratamentos médicos de que necessitavam por forma a serem reintegrados na sociedade¹³. Esta lei prevê quantidades exatas das substâncias que podem estar em posse e que correspondem a 10 doses individuais, que no caso dá 25 gramas de folha de canábis ou 5 gramas de haxixe. Estas quantidades são, ainda assim, meramente indicativas, pois não se

aplicam a contexto de tráfico ou comércio em que a posse de qualquer quantidade configura crime¹³.

Em 2018 foi aprovada a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, que “regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida, para fins medicinais”, nomeadamente a prescrição e dispensa em contexto de farmácia¹⁵. A partir daí, tornou-se legal a venda de canábida para fins medicinais nas farmácias, sendo que os utentes com acesso a estes produtos têm de ter prescrição médica¹⁶ para as indicações terapêuticas disponíveis na Deliberação n.º 11/CD/2019 e para as quais a terapêutica convencional não esteja a ser efetiva ou que esteja a provocar efeitos adversos relevantes¹⁵. Esta dispensa está limitada aos medicamentos, substâncias e preparações à base de canábida, com autorização de introdução no mercado por parte do INFARMED, I.P.¹⁵.

Em complemento a esta legislação, a publicação da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril, veio definir os requisitos e procedimentos relacionados com as autorizações para o exercício de variadas atividades associadas a medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida¹.

Esta regulamentação, visa assegurar 4 garantias fundamentais, exigindo avaliações multidisciplinares de diversas áreas como a Saúde, Agricultura, Administração Interna, Economia e Justiça, assim como o parecer das Autarquias Locais onde se pretende exercer algumas das atividades¹:

- A da qualidade do produto³;
- A do cumprimento das Convenções das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas, de 1961 e 1971³;
- A de segurança nas instalações, registos e rastreabilidade dos produtos³;
- A de viabilidade e valor económico dos projetos³.

3. Jurisdição do INFARMED, I.P. no licenciamento das atividades relacionadas com Canábida

O INFARMED, I.P. é a entidade que tutela a avaliação e o licenciamento de todas as atividades que concorrem para a produção e utilização de Canábida Medicinal, requerendo aos agentes económicos o cumprimento de normas e orientações exigidas em todos os momentos da cadeia de valor: para a instalação de explorações para cultivo da planta da Canábida, destinada a fins medicinais, o requerente deve demonstrar que satisfaz todas as normas de segurança exigíveis ao espaço físico, o cumprimento das Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (BPAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA)¹⁷, e da Nota Técnica “Gestão de Resíduos de

Canábis, no âmbito de atividades que produzem canábis para fins medicinais”, entre outras obrigações¹⁸. Em operação, as explorações têm inspeções regulares para verificação de todos os requisitos técnicos e legais¹⁷.

De igual modo, para fabricar medicamentos, substâncias ou preparações à base da planta canábis para fins medicinais, o requerente deve cumprir com as Boas Práticas de Fabrico (BPF) de Medicamentos¹⁷ e, mais especificamente, com as BPF de Substâncias Ativas (SA) Destinadas a Medicamentos para Uso Humano, aprovadas pelo Regulamento Delegado (UE) n.º 1252/2014 da Comissão, de 28 de maio de 2014¹⁷, que descreve os requisitos das BPF de SA, tendo igualmente inspeções regulares às instalações de fabrico¹⁸.

No que concerne às atividades de distribuição por grosso, as atividades desempenhadas pelo requerente devem ir de encontro às Boas Práticas de Distribuição (BPD) de Medicamentos de Uso Humano (*Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use Guidelines*), através da Deliberação n.º 77-A/CD/2021, de 6 de agosto de 2021, tendo, mais uma vez, inspeções regulares efetuadas às instalações do estabelecimento de distribuição¹⁸.

Para efeitos de importação e exportação de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, médico-veterinários ou de investigação científica, é necessário um certificado emitido pelo INFARMED, I.P., comprovativo da autorização prévia para cada operação, descritos nos artigos 22º e seguintes do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro¹⁸ e no n.º 4 do artigo 31.º da “*Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961*”¹⁹.

3.1. Cultivo

3.1.1. Boas Práticas Agrícolas e de Colheita para Matérias-Primas de Origem Vegetal

Esta *guideline* surge da necessidade de estabelecer práticas que assegurem qualidade apropriada e consistente de plantas medicinais ou substâncias vegetais, para além das previamente existentes BPF de SA, também aplicáveis e que devem ser tidas em conta²⁰.

A qualidade das SA derivadas de plantas medicinais ou substâncias vegetais depende da sua produção e processamento primário, devido à sua complexidade quando cultivadas naturalmente e à limitação associada às técnicas usadas para caracterizar os seus constituintes. Daqui resulta a necessidade de estabelecer sistemas de garantia da qualidade adequados para o cultivo, colheita e processamento primário²⁰. É também mencionado que não se recomenda a colheita em *habitats* selvagens por originar várias problemáticas, nomeadamente a confusão

com plantas parecidas e o dano ambiental, pelo que se deve aderir à CITES (Convenção sobre o Comércio Internacional das Espécies Silvestres Ameaçadas de Extinção)²⁰, um acordo global com vista a assegurar que a sobrevivência das espécies e a proteção da biodiversidade não sejam colocadas em risco pelo comércio de plantas, animais selvagens e produtos deles derivados²¹.

Por forma a garantir a qualidade dos produtos, devem ser definidos acordos entre produtores e compradores, baseados em normas regionais e/ou nacionais, estabelecidos por escrito. Estes acordos incluem, por exemplo, o conteúdo em princípio ativo, limites de contaminação microbiana, resíduos químicos e metais pesados, além das propriedades macroscópicas e olfativas²⁰.

Em relação aos indivíduos que entram em contacto com a matéria-prima, o seu bem-estar deve ser sempre assegurado, sendo que quem sofrer de doenças infecciosas transmitidas pelos alimentos, ou que tenha feridas abertas, inflamações ou doenças infecciosas da pele, deve ser suspenso do contacto e manipulação com as matérias-primas ou substâncias vegetais²⁰. Caso estas sejam tóxicas ou potencialmente alergénicas, a pessoa deve estar sempre devidamente protegida através de roupa protetor adequada para o efeito. Deve ser, também, assegurada a formação botânica das equipas antes da realização de tarefas que assim o exijam, e formação acerca de higiene alimentar para quem estiver encarregue do processamento primário, cujos procedimentos devem sempre estar de acordo com as *guidelines* regionais e/ou nacionais deste âmbito. Por sua vez, quem estiver responsável pela colheita deve igualmente receber formação acerca da planta antes de a realizar (sua identificação, características e requisitos de *habitat*) e sua colheita adequada (melhores época, técnica e processamento primário e proteção do ambiente e conservação de espécies). Nos casos em que esta formação careça, deve estar presente no local um supervisor. Para o cultivo, deve-se garantir que o pessoal está devidamente educado em relação às técnicas mais adequadas para o fazer²⁰.

Os edifícios e instalações usados no processamento de plantas medicinais ou substâncias vegetais devem estar limpos, arejados, não permitir o acesso a animais, fornecer a proteção adequada contra insetos, roedores, pássaros e animais domésticos²⁰. As áreas usadas para o armazenamento e processamento devem possuir medidas de controlo de pragas adequadas. Após embalada, a planta medicinal ou substância à base de plantas medicinais, deve ser armazenada em locais com pavimento de betão ou similar, em paletes e distanciada suficientemente da parede e de outras substâncias, por forma a evitar contaminação cruzada. Nos locais onde se realiza o processamento deve haver vestiários e casas de banho (com instalações para higienização de mãos)²⁰.

Os equipamentos, por sua vez, devem ser sempre mantidos limpos e em boas condições para trabalhar, incluindo com as calibrações necessárias feitas e feitos com materiais apropriados por forma a evitar contaminação cruzada²⁰.

Em termos de documentação, todos os procedimentos e processos que podem afetar a qualidade do produto devem estar devidamente documentados. Isto inclui a aplicação de agentes fumigantes, quaisquer circunstâncias extraordinárias que ocorram durante o período de crescimento da planta (como condições climáticas extremas e pestes), a localização e detalhes acerca do cultivo e plantações anteriores no mesmo local, o tipo e quantidade de planta colhida, a data em que foi realizada a colheita, fertilizantes, pesticidas, herbicidas e promotores de crescimento usados, resultados de auditorias realizadas nos últimos 10 anos, e todos os acordos entre o produtor e o comprador. Estas informações devem garantir que os diferentes lotes de materiais são rastreáveis por completo, e estes nunca devem ser misturados entre si, a não ser que a mistura resultante seja garantidamente homogénea²⁰.

Tanto as sementes quanto as plantas propagadas vegetativamente devem ter as suas origens em plantas devidamente identificadas, quer taxonomicamente quer quanto à origem, bem como terem toda a documentação para rastreabilidade, estarem livres de pragas e doenças e terem certificação orgânica²⁰. Sempre que possível, devem ser usadas variedades ou clones naturalmente resistentes ou tolerantes a doenças. Assim, deve-se evitar o uso de diferentes espécies, variedades ou partes de plantas e, o uso de plantas ou sementes modificadas geneticamente, deve estar de acordo com a regulamentação regional e/ou nacional²⁰.

No que toca ao cultivo, a regulamentação divide-se em três partes: solo e fertilização, irrigação, e manutenção de culturas e proteção de plantas. Para o cultivo de plantas medicinais não podem ser usados solos que revelem contaminação por lodo, metais pesados, resíduos, produtos fitofarmacêuticos e outros produtos químicos²⁰. As intervenções de fertilização com produtos agroquímicos devem ser reduzidas ao mínimo, e fertilização com estrume deve respeitar uma compostagem eficaz e estar isenta de contaminação humana. Para além disto, todos os agentes fertilizantes devem ser aplicados com moderação, de acordo com as necessidades da espécie em questão e por forma a minimizar a lixiviação e o impacto sobre aquíferos. A irrigação das culturas deve ser feita igualmente de acordo com as necessidades da espécie em questão e a água deve cumprir com os padrões de qualidade regionais e/ou nacionais. A lavoura deve ser feita de acordo com o crescimento e necessidades das plantas em questão, e a utilização de pesticidas e herbicidas deve ser evitada²⁰. Produtos fitofarmacêuticos aprovados também requerem cuidados, devendo, quando forem necessários, ser utilizados nos níveis mínimos eficazes, de acordo com as indicações das

autoridades e do fabricante. Neste caso, a aplicação deve ser realizada por pessoal qualificado com equipamento aprovado e o intervalo mínimo entre o referido tratamento e a colheita deve ser definido de acordo com as condições de segurança, aprovadas para o produto fitofarmacêutico utilizado, cumprindo as condições contratadas com o comprador. Na Farmacopeia Europeia, Diretivas Europeias, *Codex Alimentarius*, entre outros documentos de referência, podem encontrar-se os regulamentos sobre limites máximos de resíduos a cumprir²⁰.

Por forma a garantir a melhor colheita, devem estar selecionados indivíduos para identificar e verificar plantas medicinais ou substâncias à base de plantas e para supervisionar quem estiver a realizar a colheita²⁰. Esta deve ser realizada de acordo com a legislação nacional e/ou regional de conservação de espécies existentes e não deve danificar o ambiente. Desta forma são garantidas as condições ótimas para a regeneração da planta medicinal ou substância à base de plantas. A não ser que a entidade competente diga o contrário, as plantas medicinais ou substâncias à base de plantas de espécies ameaçadas/em vias de extinção não devem ser colhidas²⁰.

A colheita deve ser realizada quando as plantas estiverem na melhor qualidade possível para o uso proposto, excluindo as plantas ou suas partes que estiverem danificadas²⁰. Deve garantir-se, igualmente, as melhores condições, evitando a humidade do solo ou do ambiente e que a planta ou substância entre em contacto direto com o solo ou com plantas infestantes tóxicas. De forma a reduzir ao mínimo a contaminação por corpos estranhos, materiais indesejáveis e partículas de solo, os dispositivos de corte devem estar ajustados e os recipientes limpos e mantidos em locais secos, livres de pragas e inacessíveis a quaisquer animais, quando não estiverem em uso. Deve também evitar-se o enchimento excessivo dos sacos ou o seu empilhamento por forma a evitar danos mecânicos e a compactação da planta. Para evitar a degradação térmica, deve entregar-se as plantas recém-colhidas o mais rapidamente possível na instalação de processamento, e devem ser protegidas de pragas ou quaisquer animais²⁰.

O processamento primário (lavagem, corte antes da secagem, fumigação, congelamento, destilação, secagem, entre outros) deve ser feito em conformidade com os regulamentos regionais e/ou nacionais e o mais rápido possível após a colheita²⁰. Desta forma, assim que a planta ou substância à base de plantas chega às instalações de processamento primário é imediatamente descarregada e desembalada, e não deve ser exposta à luz solar (exceto em casos de necessidade específica), chuva ou insetos antes do seu processamento. Esta deve ser evitada, mas se for realizada secagem ao ar livre, a planta deve ser espalhada numa camada fina e as armações de secagem devem estar distanciadas do solo (para permitir

a circulação do ar), devendo-se garantir uma secagem uniforme, de modo a que se evite o desenvolvimento de fungos. As condições de secagem devem ser escolhidas especificamente para a planta, parte da planta, e a natureza do seu constituinte ativo em questão (temperatura, duração, circulação do ar, entre outros). Através de peneiras (que devem ser mantidas limpas e com regular manutenção), devemos inspecionar e peneirar os materiais, para eliminar produtos abaixo dos padrões definidos e corpos estranhos. Para isto, devem também estar disponíveis caixotes de lixo marcados e diariamente esvaziados e limpos²⁰.

A embalagem deve ser feita o mais rapidamente possível, em sacos, bolsas ou caixotes limpos a seco, de preferência novos²⁰. Devem ser etiquetados com uma etiqueta transparente, permanente e não tóxica, e a rotulagem deve estar de acordo com os regulamentos regionais e/ou nacionais. Quando forem reutilizáveis, os materiais devem ser devidamente limpos e secos antes de serem utilizados. Todos os materiais de embalagem devem ser armazenados por forma a permanecerem livres de pragas, estarem inacessíveis a quaisquer animais, e em locais limpos e secos. Especialmente no caso da utilização de sacos de fibra, tem de ser garantido que não ocorre contaminação do produto pelo material da embalagem²⁰.

Finalmente, em relação ao armazenamento e distribuição, é referido que as plantas ou substâncias à base de plantas embaladas devem ser armazenadas sempre em locais secos e arejados, com flutuações de temperatura controladas: os produtos frescos entre 1°C e 5°C, e os congelados abaixo de -18°C (ou, no caso de armazenamento a longo prazo, -20°C)²⁰. Quando o transporte é realizado a granel e por forma a reduzir o risco de fermentação ou formação de bolores, mantém-se a importância de garantir que este é feito em condições secas e em recipientes arejados. Pela mesma razão, recomenda-se igualmente o uso de veículos de transporte arejados, devendo respeitar-se sempre os regulamentos regionais e/ou nacionais. A fumigação deve ser feita apenas quando é necessária e por pessoal licenciado, com produtos químicos permitidos (igualmente aplicável para fumigação de armazéns), sendo esta prática objeto de registo. Uma alternativa à fumigação, para efeito de controlo de pragas, é o armazenamento congelado ou vapor saturado, sendo que, após este procedimento, a humidade do material deve ser controlada²⁰.

3.1.2. Nota Técnica “Gestão de Resíduos de Canábis, no âmbito de atividades que produzem canábis para fins medicinais”

Esta nota técnica surge da colaboração entre o INFARMED, I.P. e a Agência Portuguesa do Ambiente, I.P. (APA), devido à inexistência de normas relativamente à gestão de resíduos resultantes de atividades que produzem canábis para fins medicinais²².

O Δ 9-THC, uma substância psicotrópica e principal substância psicoativa presente na canábis, é considerado uma substância não perigosa segundo a Lista Europeia de Resíduos, LER (subcapítulo 02 01 - Resíduos da agricultura, horticultura, aquacultura, silvicultura, caça e pesca)²². Ainda assim, os resíduos de canábis devem ser geridos por forma a manter-se a sua rastreabilidade, uma medida que evita que haja desvios do circuito previamente estabelecido. A cada resíduo que seja produzido na consequência de atividades agrícolas relacionadas com a canábis é associado um código LER que o classifica (Anexo 1)²². Segundo o Decreto-Lei n.º 102-D/2020, de 10 de dezembro, “as palhas e outro material natural de origem agrícola ou silvícola que seja utilizado na agricultura ou silvicultura ou para a produção de energia a partir dessa biomassa, através de processos ou métodos que não prejudiquem o ambiente nem ponham em perigo a saúde humana”, não são considerados “resíduos”. Porém, os resíduos da canábis são-no por se considerar que há risco para a saúde humana caso sejam desviados do fim a que se destinam ou quando não se cumpram as medidas de segurança de boas práticas²². A maior parte dos resíduos produzidos ao longo do processo de produção são raízes, caules, folhas, flores e sementes da referida planta, sendo também estes aqueles em que é possível encontrar substâncias psicoativas²².

Os resíduos que advenham de atividades que produzam extratos, que depois resultam em diferentes preparações e medicamentos, a partir das flores da planta da canábis, são também classificados através de códigos LER no subcapítulo LER 07 05 - resíduos do Fabrico, Formulação, Distribuição e Utilização de produtos farmacêuticos (Anexo 2)²².

Em relação às atividades de importação, distribuição e comércio de produtos relacionados com a canábis, estes encontram-se incluídos nos subcapítulos já mencionados, 02 01 e 07 05: resíduos de plantas no subcapítulo 02 01 e resíduos de extratos e preparações no subcapítulo 07 05. Para além dos resíduos já mencionados mais evidentes, também são classificados os resíduos não específicos (Anexo 3)²².

No Regime Geral de Gestão de Resíduos (RGGR) é constatado que, “em conformidade com o princípio da hierarquia dos resíduos e da proteção da saúde humana e do ambiente, assegurar o tratamento dos resíduos” é um dever do produtor dos mesmos, ao qual cabe encaminhá-los para um operador de tratamento de resíduos licenciado para o efeito²². A lista destes operadores está disponível na plataforma SILOGR - Sistema de Informação de Licenciamento de Operações de Gestão de Resíduos, com acesso através do site da APA. Refere-se também que “os produtores de resíduos deverão adotar comportamentos de carácter preventivo no que se refere à quantidade e perigosidade dos resíduos, bem como à separação dos resíduos na origem, por forma a promover a sua preparação para reutilização, reciclagem e outras formas de valorização”²². Em relação aos

resíduos vegetais e de extratos, preparações e medicamentos de cânabís, deve-se garantir que chegam ao destino final previamente definido sem que ocorram desvios para destinos ilícitos, que fiquem irreconhecíveis e/ou inutilizados, tomando-se as medidas adicionais necessárias para o efeito²².

Relativamente ao tratamento dos resíduos vegetais, estes deverão ser sujeitos a compostagem, digestão anaeróbia ou valorização agrícola direta²². Estes procedimentos devem ser realizados preferencialmente no local, estando as plantações de cânabís licenciadas para tratar estes resíduos, ao nível do RGGR. Apenas excecionalmente, podem ser estes resíduos encaminhados para aterros ou incineração. Caso seja necessário o transporte destes resíduos, este deve ser realizado em embalagens fechadas com etiquetas invioláveis, que serão abertas apenas aquando do seu tratamento e na presença de uma testemunha que ateste, sob compromisso de honra, que todos os resíduos encaminhados foram destruídos. Devem também ser acompanhados de uma Guia de Acompanhamento de Resíduos Eletrónica (eGAR), nos termos do previsto na Portaria n.º 145/2017, de 26 de abril, alterada pela Portaria n.º 28/2019, de 18 de janeiro (portaria eGAR)²².

Por sua vez, os resíduos de extratos, preparações e medicamentos de cânabís deverão ser sujeitos a incineração, sendo que o seu transporte para as instalações é realizado segundo os mesmos requisitos aos quais estão sujeitos os resíduos vegetais²².

Todos os intervenientes neste processo têm obrigatoriamente de submeter anualmente no SIRER - Sistema Integrado de Registo Eletrónico de Resíduos, os dados alusivos aos resíduos que produzirem, que se devem manter, no mínimo, durante 3 anos, e quando solicitados devem ser submetidos às entidades competentes²².

3.2. Fabrico

As normas apresentadas neste capítulo são regras que se aplicam universalmente a todos os medicamentos, independentemente da sua natureza. Por esta razão, as substâncias, preparações e medicamentos à base da planta da cânabís estão sujeitos a elas, para além daquelas que são estabelecidas especificamente para eles.

3.2.1. Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos

A Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para os Medicamentos para Uso Humano (ICH) desenvolveu 7 *guidelines* para as BPF para medicamentos (Anexo 4)²³.

Coletivamente, estas *guidelines* fornecem uma estrutura abrangente ao serviço da garantia da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos²³. A conformidade com as suas disposições é crucial para que os fabricantes cumpram com os requisitos regulamentares, ainda que regulamentações regionais específicas possam ser aplicadas, devendo as empresas adoptá-las²³.

3.2.2. Regulamento Delegado (UE) n.º 1252/2014

O Regulamento Delegado da União Europeia (UE) n.º 1252/2014 vem estabelecer os “princípios e diretrizes de BPF de SA destinadas aos medicamentos para uso humano, incluindo SA destinadas à exportação”²⁴. Este regulamento descreve, de forma mais sucinta, a *guideline* “*ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients*”, que pretende, como o próprio título indica, fornecer orientações acerca das BPF de SA, com o objetivo de garantir que as SA possuam os requisitos de qualidade e pureza pretendidos, com recurso a um sistema de gestão da qualidade adequado²⁵.

Este Regulamento parte dos seguintes 11 princípios²⁴:

- Todas as SA fabricadas na UE devem sê-lo de acordo com as BPF;
- Devem ser seguidas as normas da ICH, a fim de promover a sua harmonização a nível mundial;
- Cada fabricante de SA deve estabelecer e aplicar um sistema de gestão da qualidade;
- Devem existir práticas de saúde e saneamento no sistema de gestão da qualidade adequados às operações de fabrico que evitem o comprometimento da qualidade da SA;
- Devem utilizar-se instalações, processos de produção, recipientes e controlos da contaminação adequados que minimizem a potencial contaminação e contaminação cruzada;
- Zonas de produção separadas devem ser utilizadas para o fabrico de SA nocivas e potencialmente nocivas para a saúde humana;
- O fabricante deve manter registos de todos os processos de fabrico utilizados e desvios que ocorram em relação aos mesmos;
- Alterações que ocorram ao processo de fabrico de uma SA devem ser comunicadas aos fabricantes de medicamentos que a utilizem;

- Devem ser definidos procedimentos para retirar produtos do mercado quando necessário, bem como para registar e investigar queixas relacionadas com a qualidade;
- Quando terceiros forem contratados para realizar alguma fase do fabrico, deve existir um contrato que defina as responsabilidades de cada parte em relação ao cumprimento com as BPF e com as medidas de qualidade;
- A conformidade com as BPF estende-se igualmente para o processo de reembalagem e nova rotulagem.

É de salientar que o sistema de gestão da qualidade, definido por cada fabricante, deve ser documentado ao longo de todo o processo de fabrico e deve integrar a gestão dos riscos para a qualidade. Deve, também, existir uma unidade da qualidade responsável pela garantia e controlo desta, independentes da unidade de fabrico²⁴. Este sistema deve garantir que as SA que daqui advêm vão de encontro à qualidade e pureza estabelecidas previamente, e devem ser realizadas e documentadas auditorias internas anuais²⁵.

Por sua vez, deve haver um número adequado de pessoal devidamente qualificado, que execute e supervisione o fabrico de SA. Em termos de higiene, o pessoal deve usar roupas limpas, adequadas e vestuário protetor por forma a proteger os produtos de contaminação, com os quais nunca se deve entrar em contacto direto. Não é permitido fumar, comer, beber ou armazenar comida nas áreas de fabrico²⁵, e pessoas que estejam doentes, com lesões abertas, que usem vestuário inadequado ou que exerçam atividades que possam comprometer a qualidade da SA, não devem ter acesso à zona de fabrico²⁴.

Em relação aos edifícios e instalações, estes devem ser desenhados, construídos e localizados tendo sempre em conta o fim para o qual se destinam, e a limpeza, manutenção e operações devem ser facilitadas e a contaminação potencial minimizada²⁵. Em termos de espaços, deve ser garantido que diferentes substâncias e materiais são mantidos em separado e que não ocorre contaminação mútua. Os procedimentos e responsabilidades devem estar descritos por escrito, incluindo o uso de raticidas, inseticidas, fungicidas, agentes fumigantes, de limpeza e sanitização²⁵.

No que toca ao equipamento utilizado no processo de fabrico, este deve ser adequado em termos de tamanho, conceção e localização em função da sua utilização, limpeza, manutenção e saneamento. Por outro lado, a qualidade das matérias-primas, produtos intermédios ou SA não pode ser alterada pelas superfícies que com estas entrarem em contacto para além das especificações estabelecidas²⁵.

Por sua vez, os equipamentos críticos para a garantia da qualidade de produtos intermédios ou SA que forem usados no controlo, pesagem, medição, monitorização e ensaios devem ser calibrados de acordo com procedimentos escritos²⁴. Devem ser mantidos registos destas calibrações e os estados de calibração de todos os equipamentos devem ser conhecidos e verificáveis. Quando isto não se verificar, o equipamento não deve ser usado²⁵.

Devem ser estabelecidos um procedimento e período de retenção da documentação decorrente das operações de produção e controlo, sendo este período no mínimo 1 ano depois da data de caducidade do lote em questão e, caso a SA requerer datas de reensaio, 3 anos após a distribuição completa do referido lote no mercado²⁵.

Em relação à gestão das matérias, devem existir procedimentos que descrevam a receção, identificação, quarentena, armazenamento, manuseamento, colheita de amostras, ensaios e a sua aprovação ou rejeição, e estas devem ser adquiridas num fornecedor ou fornecedores aprovados pelas unidades responsáveis pela qualidade²⁵.

Ao longo do processo de fabrico devem existir controlos que garantam que a SA vai de encontro às suas especificações de qualidade e pureza e, quando se tratar de uma etapa crítica essencial para a garantia da qualidade da SA, esta deve ser supervisionada por pessoal qualificado ou submetida a um controlo equivalente²⁵. Relativamente às operações de pesagem e de medição das matérias-primas, estas devem ser rigorosas e realizadas sob condições que não afetem a sua adequação para uso²⁴. Por sua vez, quando se tratar de operações de produção, deve sempre evitar-se que a matéria em questão seja contaminada por outras²⁴.

Em relação à embalagem, deve assegurar-se que os recipientes impedem a deterioração ou a contaminação da SA desde o momento em que é embalado até à sua utilização no fabrico de medicamentos²⁴. As operações de armazenamento, impressão e utilização de rótulos não podem deixar de ser também controladas, sendo que os rótulos devem incluir as informações necessárias a fim de garantir a qualidade da SA em questão²⁴.

Para ser introduzida no mercado, é necessário que as unidades da qualidade autorizem a libertação dos lotes de SA para venda²⁴.

Em relação aos controlos laboratoriais, devem ser estabelecidas especificações relativas à qualidade e pureza das SA fabricadas, bem como dos materiais de base e produtos intermédios utilizados nesse processo, e devem ser realizados ensaios laboratoriais para verificar a conformidade com as mesmas²⁴. Em relação a estes últimos, cada lote de SA deve ser acompanhado de um certificado de análise²⁴, datado e assinado pelo técnico qualificado responsável²⁵. Por forma a testar a sua estabilidade, os primeiros 3 lotes comerciais de produção devem ser colocados em estudos de estabilidade e, com base nos resultados destes, devem ser definidas datas de caducidade ou de reensaio das SA²⁵. Em função do período de

vida útil das mesmas, devem ser mantidas amostras por forma a cumprir com um plano de amostragem estabelecido²⁴.

De forma a se poder garantir que a SA está de acordo com as especificações de qualidade e pureza previamente definidas, avaliadas através de processos e procedimentos, deve ser estabelecida uma política de validação para os que forem considerados essenciais para o efeito²⁴.

Quando se verificar que um lote não se encontra de acordo com as especificações estabelecidas, este deve ser rejeitado e rotulado como tal e ser sujeito a quarentena²⁴. As SA que forem devolvidas devem ser igualmente identificadas como tal e colocadas em quarentena²⁴.

Caso a SA seja reembalada por um fabricante num recipiente diferente do original (em termos de volume, material ou opacidade à luz), devem ser realizados novos estudos de estabilidade e ser-lhe atribuído um prazo de caducidade ou de reensaio com base nestes²⁵. Estes devem também transferir para o cliente todas as informações de qualidade ou regulamentares que recebam acerca da SA e manter registos de todas as reclamações e devoluções feitas²⁵.

3.3. Distribuição

3.3.1. Deliberação n.º 77-A/CD/2021

Esta deliberação pretende rever o Regulamento das Boas Práticas de Distribuição (BPD) de medicamentos para uso humano à luz das Diretrizes Europeias da Comissão Europeia, de 5 de novembro de 2013, relativas às BPD de medicamentos para uso humano²⁶.

O primeiro capítulo diz respeito à gestão da qualidade. Tal como para as BPF, também os distribuidores grossistas são responsáveis por manter um sistema de gestão da qualidade que tenha em consideração as “responsabilidades, procedimentos e princípios de gestão de risco” relativos às atividades desempenhadas, que devem estar claramente definidas, e um sistema de controlo das alterações²⁶. Para o efeito, a administração deve elaborar um manual da qualidade e garantir que a empresa tem recursos suficientes de pessoal competente, instalações e equipamentos adequados. A administração deve também ter um processo para proceder à revisão e monitorização do sistema de qualidade implementado, que deve incluir a medição dos seus objetivos e avaliação de indicadores de desempenho, inovações que o possam reforçar, e novas regulamentações ou orientações de qualidade que possam ter impacto no mesmo²⁶.

O segundo capítulo, por sua vez, é focado no pessoal. Deve ser designado um Diretor Técnico, farmacêutico inscrito na Ordem dos Farmacêuticos, obrigado a cumprir as suas responsabilidades, definidas pelo distribuidor por grosso, e a permanecer contactável sempre que necessário²⁶. Ainda dentro do mesmo capítulo, é feita referência à necessidade de dar formação sobre os requisitos de BPD a todo o pessoal envolvido, que deve ter também a competência e experiência necessárias antes de realizar as tarefas que lhe foram atribuídas. Para o pessoal que lida com produtos que exijam condições de manuseamento mais rigorosas, deve ser dada uma formação específica²⁶. Em termos de higiene, os procedimentos devem ser definidos, adequados e incluir saúde, higiene e vestuário²⁶.

O terceiro capítulo refere-se às instalações e equipamento. Sumariamente, os locais, instalações e equipamentos devem garantir que o armazenamento e distribuição dos medicamentos é feito sob boas condições e, para isso, as instalações devem estar limpas, secas, seguras e devem assegurar as condições de conservação dos mesmos²⁶. Devem existir separações para as várias categorias de medicamentos, como por exemplo os que requerem condições de armazenamento específicas, ou os falsificados, caducados, recolhidos, rejeitados ou perigosos, e devem estar claramente delimitadas e com acesso reservado. Deve existir controlo da temperatura e das condições ambientais (luz, temperatura, humidade e limpeza), sendo que, antes da utilização de um espaço, deve ser feito o mapeamento destes aspetos do mesmo²⁶. O equipamento deve ter um plano de manutenção e regularmente deve ser efetuada a sua calibração, de acordo com uma norma de medição nacional ou internacional. Devem existir também sistemas de alarme que alertem para quando se verifique um desvio em relação às condições de armazenamento predefinidas. Em relação aos sistemas informáticos, deve haver uma descrição escrita e pormenorizada do sistema que inclua os princípios, objetivos, medidas de segurança, o seu âmbito e principais características, a forma como é utilizado e interage com outros sistemas. Deve ser assegurada a proteção dos dados através de cópias de segurança periódicas que sejam conservadas por, no mínimo, 5 anos, e devem ser definidos procedimentos no caso de falha ou avaria do sistema. Deve também ser feita a qualificação e validação, respetivamente, dos equipamentos e processos essenciais, antes da sua utilização e após reparações ou manutenções²⁶.

A gestão da documentação é mencionada no capítulo 4. Esta deve ser conservada durante pelo menos 5 anos e deve abranger todas as atividades desempenhadas pela empresa²⁶. Deve estar sempre acessível e os procedimentos a utilizar têm sempre de ser os descritos nesta, válidos e aprovados pelo Diretor Técnico. Devem ser conservados registos para todas as entradas, saídas ou intermediação de medicamentos e devem ser registados quando a operação é realizada²⁶.

O capítulo 5 diz respeito às operações. Aqui, é referido que a rastreabilidade do medicamento tem de ser garantida ao longo de todo o processo de distribuição, e todos os medicamentos distribuídos na União Europeia (UE) devem ter uma autorização de introdução no mercado (AIM), concedida ou pela UE ou por um Estado-Membro (EM)²⁶. Os distribuidores grossistas devem apenas receber medicamentos de entidades que possuam ou uma autorização de distribuição por grosso ou de fabrico do produto em causa, podendo recorrer à base de dados da UE para o verificar, sendo que os próprios distribuidores por grosso têm também de estar autorizados para desempenhar essa atividade. A exportação para países terceiros carece, também, de uma autorização, ou de fabrico ou de distribuição por grosso. Assim que for feita a receção dos medicamentos, deve verificar-se que são os solicitados, que não estão danificados e que têm um prazo de validade adequado. Para efetuar a destruição de medicamentos obsoletos, devem existir protocolos que estejam de acordo com requisitos nacionais ou internacionais²⁶.

O capítulo 6 refere-se à gestão de reclamações, devoluções, suspeitas de falsificação e suspensões de comercialização de medicamentos. Todas estas ocorrências devem ser registadas, tratadas e ser postas à disposição do INFARMED, I.P. e, antes de serem restituídos, os produtos devolvidos devem ser avaliados²⁶.

Em relação às atividades subcontratadas, mencionadas no capítulo 7, estas não diferem das mencionadas na secção anterior relativa às BPF²⁶.

O capítulo 8 enquadra as autoinspeções que regularmente a empresa é solicitada a realizar, para monitorizar o cumprimento das BPD e, como resultado e consoante a necessidade, propor medidas corretivas²⁶.

Relativamente à logística, o capítulo 9 enquadra as condições de armazenamento e de transporte dos produtos no que respeita à sua proteção contra rutura, adulteração ou roubo. Qualquer ocorrência que possa comprometer a qualidade dos medicamentos, deve ser reportada ao titular da AIM para se avaliar o potencial impacto na sua qualidade²⁶.

3.4. Importação e Exportação

3.4.1. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro

No Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, a canábis integra a tabela I-C, classificando-se como estupefaciente²⁷. Desta forma, encontram-se de seguida compilados os requisitos para efeitos de importação ou exportação previstos no Decreto Regulamentar em questão.

As atividades de importação, exportação, trânsito, introdução e expedição de canábis e de preparações e substâncias à base da planta da canábis só pode ser efetuada por entidades

ou empresas detentoras de autorização para o seu cultivo, fabrico, manipulação ou comercialização por grosso, ou para a sua utilização com fins de ensino, terapêuticos ou de investigação científica, e cada atividade neste contexto está sujeita a uma taxa de licenciamento pré-definida (Anexo 5)²⁸. Por forma a obter o pedido de autorização para o primeiro conjunto de atividades mencionadas neste parágrafo, este deve ser submetido com informações relativas ao nome da substância ou preparação e denominação comum internacional, a quantidade em questão, a identificação do exportador ou expedidor e do destinatário, o período em que a atividade será realizada e o meio de envio ou transporte a ser utilizado, e o teor de canabinóides, em particular do Δ^9 -THC e do CBD, presentes. Para o efeito de importação de sementes de cânabis não destinadas a sementeira, deve apresentar-se o pedido junto da Direção-Geral das Alfândegas e dos Impostos Especiais sobre o Consumo (DGAIEC), entidade que emite o certificado de importação neste caso específico²⁸. A documentação a ser submetida com este pedido consiste numa cópia da autorização genérica de atividade e numa declaração de compromisso de apresentação de documentos que demonstrem que as sementes em questão foram sujeitas a uma das seguintes operações: redução total do seu poder germinativo ou até menos de 10%; mistura com sementes que não as de cânhamo (com percentagem máxima destas de 15%) quando destinadas a alimentação animal; reexportação para um país terceiro²⁸. Estas operações devem ser realizadas até 12 meses após a data de emissão do certificado para importação, e a documentação que demonstra que foram realizadas deve ser entregue no INFARMED, I.P., no prazo de 30 dias a contar da sua realização²⁸.

A exportação ou expedição de cânabis ou preparações e substâncias à base de cânabis sob a forma de remessa dirigida a um banco ou caixa postal para um destinatário diferente daquele do indicado na autorização é proibida, bem como a exportação dirigida a entreposto aduaneiro, exceto com o consentimento do Governo do país importador²⁸. Neste último caso, a autorização para exportação tem de mencionar este destino. O exportador ou expediente deve também garantir que é impossível abrir a embalagem sem quebrar o respetivo selo²⁸. Qualquer violação do aqui disposto constitui uma contraordenação económica grave e é punível por lei²⁸.

Quando se trate de trânsito por território português, o pedido de autorização deve ser acompanhado do título de autorização para exportação emitido pelas autoridades do país de origem, da identificação da entidade requerente em questão, dos responsáveis individuais pelo cumprimento das obrigações impostas e pela elaboração e conservação atualizada dos registos, assim como do certificado de registo criminal dos requerentes²⁸.

Devem ser registadas todas as entradas e saídas das substâncias e preparações em questão, bem como a sua passagem à fase de fabrico, com menção do número de registo da entrada da substância, e estes registos devem ser conservados pelo menos durante cinco anos, a contar da data do seu lançamento²⁸. Nestes registos, deve constar a identificação do produto, a proveniência, quantidades, designação e data de entrada na secção de fabrico das matérias-primas utilizadas, a quantidade de produtos obtidos e respetivo número de lote. Quando se verificarem variações quantitativas das existências de qualquer substância, estas devem ser contabilizadas e registadas. As entidades autorizadas a desempenhar as atividades de produzir, fabricar, comercializar, importar, introduzir, exportar e expedir as substâncias em questão devem enviar, até 31 de janeiro de cada ano, um relatório ao INFARMED, I.P., que contenha os resultados do encerramento do registo de entradas e saídas, o nome genérico e quantidades das matérias-primas utilizadas, bem como das especialidades farmacêuticas ou produtos industriais vendidos ao longo do ano e das substâncias e preparações existentes no dia 31 de dezembro, além das quantidades importadas, introduzidas, exportadas e expedidas²⁸. Adicionalmente, as entidades e empresas que possuam uma autorização de fabrico de produtos de saúde, preparações e substâncias à base da canábida, devem também submeter um relatório acerca da natureza e quantidade das matérias-primas recebidas, das utilizadas no fabrico, das substâncias ou preparações obtidas e das vendidas ao longo do trimestre e respetivo saldo, nos 15 dias após o termo do referido trimestre²⁸.

Em termos de publicidade, esta é proibida para a canábida e substâncias e preparações à base da canábida, e os recipientes que as contiverem têm de ter, obrigatoriamente e claramente, um duplo traço vermelho sobre a sua superfície, o que já não se verifica nas embalagens exteriores²⁸.

O Instituto da Droga e da Toxicoddependência, I.P. (IDT, I.P.) é responsável por “acompanhar a aplicação dos instrumentos de direito internacional e comunitário” relativo à canábida e preparações e substâncias à base da canábida, por forma a “garantir a compatibilidade e coerência dos dados a transmitir a entidades externas”²⁸. Para além disto, é também responsável por “fornecer os dados, informações e relatórios previstos nas convenções às instâncias competentes das Nações Unidas”, relativos a estupefacientes e substâncias psicotrópicas, excetuando a informação destinada ao Órgão Internacional de Controlo de Estupefacientes que é fornecida diretamente pelo INFARMED, I.P.. Deve também difundir a nível nacional, as informações e dados recolhidos das instâncias internacionais e por si, que sejam pertinentes²⁸.

A Procuradoria-Geral da República, por sua vez, é responsável por dar cumprimento aos pedidos de auxílio judiciário ou por os transmitir às autoridades competentes para a sua

execução e, também, por garantir que são fornecidas às autoridades do país importador o nome e endereço, tanto do exportador como do importador, a designação da substância e a sua quantidade, o local de entrada e data de expedição previstos²⁹. A Polícia Judiciária, por sua vez, é responsável por determinar, sem demora, se um navio arvorando o seu pavilhão está efetivamente autorizado a fazê-lo²⁹. Quando forem fornecidos dados estatísticos acerca de estupefacientes, substâncias psicotrópicas e outros produtos químicos utilizados na obtenção de droga a instâncias da Organização das Nações Unidas, do Conselho da Europa, da Organização Internacional de Polícia Criminal (INTERPOL) e do Conselho de Cooperação Aduaneira, estes devem ser enviados também à Polícia Judiciária e ao IDT, I.P.²⁹.

Qualquer violação das obrigações acima mencionadas é passível de coima, cuja aplicação é da responsabilidade do presidente do conselho diretivo do INFARMED, I.P., excetuando as que resultem de competências atribuídas à Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV)²⁸. Das inúmeras possíveis contraordenações destaco que constitui contraordenação económica grave o fornecimento de canábis e preparações e substâncias à base de canábis sem receita médica, sendo que pode ser aplicável a interdição até dois anos do exercício de atividade como diretor técnico em qualquer farmácia e, o farmacêutico (ou quem o substituir na sua ausência) que aviar uma receita sem verificar a identidade do adquirente ou que não recolha a sua assinatura, ou que não se recuse a aviá-la caso não estiver em condições de o ser (não esteja de acordo com o modelo aprovado, se houver dúvidas acerca da sua autenticidade, se já tiver sido aviada ou se tiverem decorrido mais de 10 dias para lá da data de emissão) é punido por contraordenação económica leve²⁸.

3.4.2. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961

No n.º 4 do artigo 31.º da “*Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961*” é novamente referido que, para exportar ou importar, é necessária a exigência de apresentação de uma autorização para o efeito, que indique o nome do medicamento, o seu nome comum internacional, a quantidade em questão, o nome e endereço do importador ou exportador, assim como o prazo em que esta operação deve ser efetuada³⁰. Especificamente para efeitos de importação, deve ainda estar indicado o número e a data do certificado e a autoridade que o emitiu³⁰.

4. Legislação nacional

4.1. Lei n.º 33/2018, de 18 de julho

Esta lei foi instituída para regular a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base de canábis para fins medicinais, estabelecendo desde logo que estão sempre sujeitos a autorização por parte do INFARMED, I.P. e de prescrição através de receita médica especial, quando a terapêutica convencional não for efetiva ou ocorrerem efeitos secundários indesejáveis, sendo, assim, uma alternativa à terapêutica e não um tratamento primário¹⁵. Para além disso, a utilização é limitada às indicações terapêuticas aprovadas e anteriormente referidas. Esta receita apenas pode ser aviada uma vez, por farmacêuticos, após a sua apresentação e confirmação da identidade do utente. Desta forma, o utente pode transportar consigo uma quantidade até à prescrita pelo médico, para consumo próprio¹⁵.

Esta lei também estabelece que é dever do Estado estimular e apoiar a investigação científica sobre canábis, e ao Governo compete a promoção de informação acerca destes medicamentos, preparações e substâncias junto dos profissionais de saúde¹⁵.

As competências do INFARMED, I.P., incluem a regulação e supervisão das atividades relacionadas com a canábis destinada a uso humano para fins medicinais, desde o seu cultivo até à sua venda e entrega, e a emissão das Autorizações de Introdução no Mercado necessárias para a comercialização destes produtos, determinando assim quais os medicamentos, preparações e substâncias à base de canábis em condições para a sua utilização adequada¹⁵.

4.2. Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro

O presente Decreto-Lei regulamenta a lei mencionada acima¹⁷. É definida a manutenção obrigatória anual da autorização para qualquer das atividades de “cultivo, fabrico, comércio por grosso, importação, exportação e trânsito de medicamentos, preparações ou substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais” por parte das entidades que a tenham obtido ao INFARMED, I.P., por meio de atualizações realizadas nesse espaço temporal, da informação presente no pedido de autorização inicial, o que, caso não se verifique, pode levar à sua caducidade¹⁷. As atividades referidas carecem desta autorização por parte do INFARMED, I.P., e não são autorizadas para uso próprio¹⁷.

No pedido de autorização de colocação no mercado devem constar várias informações, entre elas o nome do titular, o seu domicílio ou sede, número de identificação fiscal, comprovativo de pagamento da taxa devida, a identificação da preparação ou substância em causa e dos intervenientes da cadeia da sua produção¹⁷. Estas informações devem ainda ser acompanhadas de outros documentos, nomeadamente cópias das autorizações de fabrico

e do certificado das BPF de Medicamentos, uma declaração do fornecedor da planta do cumprimento com as BPAC, um comprovativo do cumprimento com a legislação em vigor e com as regras de fabrico no país de origem, e documentação que demonstre a qualidade da substância ou preparação em causa (Anexo 6)¹⁷.

O formulário a ser preenchido e submetido ao INFARMED, I.P., encontra-se na *Internet*, no sítio da mesma entidade. O INFARMED, I.P. contactará o requerente no prazo de 10 dias por forma a apreciar a regularidade do pedido. Quando este não cumprir com as informações a serem submetidas, o pedido será indeferido; caso o INFARMED, I.P. não notifique o requerente no prazo de 10 dias, o pedido é admitido e será feita a sua análise¹⁷.

Esta análise decorre ao longo de 90 dias a partir da data de admissão do pedido¹⁷. Durante este período, o INFARMED, I.P. poderá requisitar ao requerente o envio de documentos e esclarecimentos adicionais dentro de um prazo específico estipulado, sendo que o prazo de 90 dias fica suspenso. Nesta análise é considerada a segurança da preparação ou substância em questão, tendo em conta a sua forma farmacêutica, via de administração e o conhecimento técnico e científico até à data. O pedido será indeferido sempre que os documentos submetidos não estejam em conformidade, haja discrepâncias entre a composição qualitativa e quantitativa em relação à declarada, a qualidade farmacêutica não tenha sido adequadamente demonstrada, ou quando não estiver garantida a segurança da utilização da preparação ou substância em questão¹⁷. A decisão final por parte do INFARMED, I.P. será notificada ao requerente e publicada na *Internet*, no sítio da mesma entidade, onde se encontra também disponibilizada uma lista atualizada das substâncias e preparações com AIM. Caso o pedido seja deferido, o titular da AIM comunica ao INFARMED, I.P. o preço a praticar para aquela preparação ou substância de acordo com o regime de preços, que terá de ser aprovado pelo membro do Governo responsável pela área da saúde¹⁷.

A AIM encontra-se válida por cinco anos, após os quais poderá ser renovada¹⁷. Caso seja renovada, esta será válida por tempo indeterminado, ainda que o INFARMED, I.P. possa determiná-la válida por apenas um período de 5 anos, por razões relacionadas com a farmacovigilância. Para proceder à sua renovação, o seu pedido deve ser submetido, no mínimo, 9 meses antes da sua validade terminar, bem como toda a documentação e informações necessárias que tenham sofrido alterações desde o submetido inicialmente. Tudo decorre da mesma forma que para o pedido inicial, exceto que a decisão do INFARMED, I.P. é emitida no prazo de 60 dias em vez de 90¹⁷.

O titular da AIM tem vários deveres, entre eles o de assumir todas as responsabilidades legais pela introdução no mercado do produto em questão, garantir o seu acompanhamento científico e técnico, permanecer em contacto com o INFARMED, I.P. sempre que necessário

ou solicitado, assegurar o fornecimento adequado e contínuo do produto em causa, cumprir com as obrigações relativas à farmacovigilância, assegurar que o sistema de prevenção e recolha das preparações e substâncias à base da planta da canábida é cumprido, e de que a rotulagem é redigida em língua portuguesa e que, tal como as instruções de utilização, contém todas as informações necessárias (Anexo 7)¹⁷.

O INFARMED, I. P. monitoriza a segurança das preparações e substâncias à base da planta da canábida, através da avaliação das notificações de suspeitas de reações adversas potencialmente associadas ao uso das mesmas, e pode decidir suspender ou revogar a AIM quando as condições em que a autorização foi fundamentada deixarem de se verificar ou ainda, quando existir perigo para a saúde pública¹⁷. Os profissionais de saúde, os titulares de AIM e os utilizadores destas preparações ou substâncias devem efetuar a notificação de suspeitas de reações adversas que advenham do uso das mesmas ao INFARMED, I.P., para se proceder à sua análise, sendo que os utilizadores devem contactar um profissional de saúde previamente¹⁷.

As taxas associadas a este processo, cuja cobrança é da competência da Administração Tributária e Aduaneira e das quais está isento o Laboratório Nacional do Medicamento (anteriormente designado Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos), são as seguintes: Pedido de AIM – €1800,00; Pedido de renovação de AIM – €1000,00; Pedido de alteração à AIM – €500,00¹⁷.

Constituem contraordenações: a introdução de preparações ou substâncias no mercado sem AIM; o incumprimento dos deveres do titular da AIM previamente referidos; a violação do regime de publicidade dos medicamentos do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto; o incumprimento das obrigações de prescrição e dispensa¹⁷. As coimas para estas contraordenações são de €1500,00 a €3740,98 no caso de pessoas singulares e €3000,00 a €44891,81, no caso das pessoas coletivas¹⁷. No caso de negligência ou tentativa, estes valores são reduzidos para metade e o INFARMED, I.P., pode proceder à aplicação de sanções acessórias quando justificado pela gravidade e culpa do infrator, como por exemplo, proceder à “interdição do exercício da respetiva atividade” ou à “suspensão de autorizações, licenças ou outros títulos atributivos de direitos”, até a um máximo de dois anos para ambas¹⁷.

4.3. Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril

Esta portaria refere os requisitos relativos aos pedidos de autorização para desempenho de atividades relacionadas com medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais, desde o seu cultivo até à sua exportação¹.

Os pedidos de autorização para o exercício das atividades relacionadas com o cultivo, fabrico, comércio por grosso, importação, exportação, transporte e circulação, de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, médico-veterinários ou de investigação científica, devem ser submetidos no sítio eletrónico do INFARMED, I. P.. Os requisitos para este pedido são os seguintes (Artigo 2.º) (Anexo 8)¹:

- “Requerimento com identificação das atividades a exercer”;
- “Certidão atualizada do registo comercial da sociedade”;
- “Registos criminais do requerente, singular ou coletivo, bem como de todos os indivíduos que o obrigam”;
- “Breve descrição do projeto”;
- “Identificação do responsável técnico e respetivas habilitações literárias, formação profissional e experiência”;
- “Termo de responsabilidade do responsável técnico pela elaboração, conservação e manutenção atualizada de todos os registos relativos à planta da canábis”;
- “Contrato de trabalho celebrado entre o requerente e o responsável técnico”;
- Registo criminal e número da carteira profissional do responsável técnico;
- “Declarações de manifestação de interesse e comprovativo da autorização, concedida por autoridade competente aos fornecedores ou destinatários dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, para as atividades relacionadas com a exportação, importação ou comércio intracomunitário da planta da canábis”;
- “Comprovativo de implementação das medidas de segurança adotadas ou a adotar”;
- “Descrição do sistema informático de registo que garanta a rastreabilidade e existências do produto”;
- “Contrato de arrendamento das instalações”;
- “Pagamento da respetiva taxa” (Anexo 5).

No caso do pedido de autorização ter como fim o cultivo da planta de canábis, aos requisitos previamente mencionados acrescentam-se os seguintes (Artigo 3.º) (Anexo 9)¹:

- Identificação completa e endereço do agricultor ou agricultores, bem como os seus registos criminais;
- Certificação e termo de responsabilidade do responsável de segurança;
- Contrato de trabalho celebrado entre o requerente e este;

- “Planta de localização e localização geográfica por coordenadas do local onde será exercida a atividade de cultivo”;
- “Documento que ateste a inexistência de restrições ao cultivo da planta da canábis, emitido pela Câmara Municipal onde se encontra localizado o terreno ou as instalações onde será exercida a atividade”;
- “Identificação das etapas de desenvolvimento da planta”;
- “Quantidade a semear ou a plantar, por variedade”;
- “Quantidade estimada do produto a recolher, sua aplicação e destino”;
- “Descrição das técnicas utilizadas em cada etapa do cultivo”;
- “Contratos celebrados com cada um dos agricultores”;
- “Morada completa e localização geográfica das instalações onde o produto é armazenado”;
- “Comprovativo de qualificação técnica do responsável técnico adequada ao exercício da atividade”;
- “Planta e memória descritiva das instalações do armazém, com identificação das áreas e das medidas de segurança implementadas”;
- “Procedimentos escritos relativos às atividades exercidas pela entidade”.

Caso o cultivo seja para fins industriais (obtenção de fibras e sementes não destinadas a sementeira, que inclui os usos alimentar, alimentação animal, fabrico de alimentos ou alimentos compostos para animais), aplicam-se adicionalmente os seguintes requisitos (Anexo 10)¹:

- “Os produtores devem remeter à DGAV até 31 de julho de cada ano de cultivo, o respetivo pedido de autorização, pelo menos 20 dias antes da data prevista para a realização da sementeira, acompanhado do documento de Caracterização da Exploração Agrícola de um beneficiário (iE) e do documento que contém informação gráfica dos limites das parcelas do beneficiário, com fundo fotográfico (P3), conforme registo no Sistema de Identificação Parcelar (iSIP), referente ao local onde será exercida a atividade de cultivo”;
- “Apenas podem ser cultivadas variedades inscritas no Catálogo Comum de Variedades de Espécies Agrícolas e que contenham um teor de Δ^9 -THC inferior a 0,2%”, submetendo uma declaração oficial atestando o teor de Δ^9 -THC de cada variedade que pretende cultivar;
- As sementes utilizadas devem estar certificadas e devidamente acondicionadas e com identificação apropriada do seu conteúdo;

- “Os produtores devem guardar as faturas de compra das sementes e as etiquetas oficiais das embalagens usadas na sementeira durante pelo menos 1 ano” e devem “indicar os destinatários da produção e que produtos serão produzidos”.

Em termos técnicos, este cultivo deve ser realizado de acordo com as seguintes disposições (Anexo 11)¹:

- Em condições agronómicas adequadas, ao ar livre e por sementeira, sendo que a área mínima admitida é de 0,5 hectares e a densidade de sementeira não pode ser inferior a 30 kg de semente por hectare;
- “Não é permitido o transporte para fora da exploração agrícola das sumidades floridas”;
- As embalagens de sementes abertas não podem ser usadas no ano seguinte, e aquelas que tenham sido adquiridas e associadas a processos de pedidos de autorização indeferidos devem ser mantidas com o seu fecho original e só podem ter os seguintes destinos: “Se o indeferimento não foi por motivos associados às embalagens, pode o requerente manter as embalagens, desde que mantidas com o seu fecho original, podendo as mesmas ser apresentadas noutro processo de pedido de autorização; Se o indeferimento for por motivos associados às embalagens, as mesmas podem ser devolvidas à sua origem, ou destruídas, ou encaminhadas para alimentação animal ou humana, no caso de não estarem tratadas com produtos fitofarmacêuticos, devendo o agricultor guardar, pelo menos durante três anos, prova documental do destino dado”.

No caso de fabrico de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, para além dos requisitos presentes no Artigo 2.º, acrescentam-se ainda os seguintes (Artigo 4.º) (Anexo 12)¹:

- “Morada completa e localização geográfica das instalações”;
- “Planta e memória descritiva das instalações de fabrico e das medidas de segurança implementadas”;
- “Natureza e quantidade de matérias-primas exigidas para o fabrico”;
- “Substâncias e preparações que se deseja fabricar, quantidades a produzir, seu destino e processos de extração”;
- “Identificação do responsável técnico farmacêutico, com o título de especialista em indústria farmacêutica no caso do fabrico de medicamentos,

de preparações e de substâncias à base da planta da canábida, à exceção do fabrico de SA”;

- Certificação e termo de responsabilidade do responsável de segurança;
- “Contrato de trabalho celebrado entre o requerente e o responsável segurança”;
- “Manual de instalação fabril”.

Para o comércio por grosso destes medicamentos, preparações e substâncias, e respetivo transporte e circulação, aplicam-se os seguintes requisitos, para além dos mencionados no Artigo 2.º (Artigo 5.º) (Anexo 13)¹:

- Morada completa e localização geográfica das instalações e licença da sua utilização;
- “Planta e memória descritiva das instalações do armazém e das medidas de segurança implementadas”;
- “Responsável técnico farmacêutico”;
- “Procedimentos escritos relativos às atividades exercidas”.

No caso do comércio por grosso de planta ou parte da planta, ou SA à base da planta da canábida para fins medicinais, para além dos últimos requisitos referidos, acrescentam-se ainda a apresentação da certificação do responsável de segurança, o termo de responsabilidade do mesmo e o contrato de trabalho celebrado entre este e o requerente¹.

Para realizar a importação e exportação dos referidos medicamentos, preparações e substâncias, as empresas ou entidades têm de ter autorização para a realização de atividades relacionadas com o cultivo, fabrico, ou comercialização por grosso e têm de possuir um certificado comprovativo desta autorização emitido pelo INFARMED, I.P.¹

Em termos de medidas de segurança, as instalações onde se realize o cultivo, fabrico, armazenamento ou distribuição por grosso, das referidas preparações, substâncias ou planta ou partes da planta referida, devem ter o seu acesso condicionado e possuir um sistema de segurança que inclua um sistema de videovigilância com cobertura do perímetro, um sistema de deteção de intrusão com ligação a uma central de controlo própria e um vigilante de serviço permanente (Anexo 14)¹.

Por sua vez, as instalações onde se proceda à investigação científica de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida, em termos de medidas de segurança aplicam-se as mesmas que o são às farmácias, ou seja, no mínimo, o estabelecimento tem de incluir a instalação de um sistema de videovigilância e de dispositivos de segurança e proteção³¹. As viaturas de transporte da planta da canábida para fins medicinais devem também

dispor de um sistema de posicionamento global que permita o registo e acompanhamento das rotas realizadas e a identificação e localização da viatura¹.

No período de seis meses a contar da notificação da decisão de aptidão documental do pedido de autorização por parte do INFARMED, I.P., deve ser solicitada a realização de uma vistoria às instalações por forma a obter a autorização para fins medicinais¹. Para além disto, no caso de pedido de autorização para o fabrico dos medicamentos, preparações e substâncias referidas, o requerente deve enviar também o comprovativo de licenciamento industrial, exceto caso se trate de operações de processamento primário, de corte e secagem realizadas de acordo com as BPF de SA destinadas a medicamentos para uso humano. Depois da vistoria por parte do INFARMED, I.P. e antes da decisão final ser tomada, o requerente deve solicitar uma inspeção relacionada com as medidas de segurança à Direção Nacional da Polícia de Segurança Pública, sendo que para o efeito, o titular do pedido de autorização ou o seu representante tem de efetuar o pagamento da taxa de serviço à mesma entidade¹. Se, no final deste processo, o INFARMED, I.P. considerar que as instalações cumprem com as normas legais e regulamentares, emitirá a respetiva autorização, que será publicada no Diário da República e comunicada ao requerente, ao Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), ao Gabinete de Planeamento, Políticas e Administração Geral (GPP), à DGAV, à Agência para a Competitividade e Inovação, I. P. (IAPMEI), à Polícia Judiciária (PJ), à Guarda Nacional Republicana (GNR) e à Polícia de Segurança Pública (PSP). No caso de fabrico de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais e do respetivo comércio por grosso, são também emitidos uma autorização e um certificado de boas práticas de modelo comunitário na Base Europeia EudraGMDP, ficando os mesmos disponíveis publicamente¹.

4.4. Cosméticos com canábida e seus derivados

Em Portugal, a canábida é classificada como estupefaciente segundo o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro²⁷. Desta forma, não é permitido o seu uso para fins para além dos medicinais, exceto quando se utilizem as fibras (caules) e sementes de variedades com baixo teor em $\Delta 9$ -THC provenientes de canábida para fins industriais³².

A introdução de produtos cosméticos no mercado é feita em concordância com os requisitos estabelecidos pelo Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009, que proíbe a inclusão de resina, extratos e tinturas de canábida, e folhas e sumidades floridas ou flores frutificadas da planta da canábida em produtos cosméticos, independentemente do seu teor em $\Delta 9$ -THC³². Desta forma, e por serem obtidos

a partir de extratos, tinturas ou resina da planta em questão, CBD ou outros canabinóides, naturalmente encontrados na planta de canábis, não são também permitidos. Ainda que surjam no COSING (base de dados de ingredientes cosméticos da UE), a incorporação das substâncias “CANNABIDIOL - DERIVED FROM EXTRACT OR TINCTURE OR RESIN OF CANNABIS” e “CANNABIS SATIVA LEAF EXTRACT” em cosméticos não é permitida³².

A utilização de substâncias ou preparações obtidas a partir de sementes de plantas da canábis com teor em $\Delta 9$ -THC inferior a 0,2% é, contudo, permitida³². Um exemplo é o óleo de sementes de canábis de variedades presentes no Catálogo Comum de Variedades de Espécies Agrícolas³².

A Pessoa Responsável compromete-se a adequar a composição dos produtos cosméticos à legislação em vigor para serem colocados no mercado, assegurando a segurança destes nas condições de uso previstas³². Também os distribuidores se devem assegurar do mesmo³².

5. Qualidade farmacêutica

A documentação a ser submetida ao INFARMED, I.P. para autorização de introdução no mercado referente à Qualidade das preparações ou substâncias à base da canábis para fins medicinais deve ser apresentada no módulo 3 do Common Technical Document (CTD)³³. O CTD é o formato harmonizado de submissão de documentação relativa à qualidade, segurança e eficácia de medicamentos que se tornou obrigatório para novas submissões na UE em julho de 2003, sendo o módulo 3 relativo à qualidade²³.

Em relação ao módulo 3 aplicam-se as regras gerais definidas para todos os produtos medicinais para uso humano disponíveis no “Volume 2B Notice to Applicants” da European Medicines Agency, apresentando apenas algumas especificidades, tanto para substâncias como para preparações à base da planta da canábis (Anexo 15)³³. Estas especificidades verificam-se:

- Na nomenclatura da SA, sendo que nesta secção deve ser identificada a planta, o seu quimiotipo e parte utilizada e, no caso de se tratar de uma preparação, a relação entre a quantidade de matéria-prima e o extrato nativo e os solventes de extração utilizados;
- Na secção da estrutura da SA, onde devem ser fornecidas informações acerca da forma física e uma descrição dos constituintes com atividade terapêutica conhecida ou marcadores;
- Na secção relativa ao fabricante da SA, na qual deve ser indicado o nome, endereço e responsabilidade de cada fornecedor, bem como cada local ou

- instalação envolvida na produção, colheita e análise da substância ou preparação à base da planta da canábis;
- Na secção referente ao processo de fabrico e aos controlos em processo da SA, na qual deve ser descrito o cultivo e a colheita da planta no caso de se tratar de uma substância à base da planta da canábis, sendo que no caso de preparações à base da planta da canábis as informações a incluir devem descrever o seu processo de fabrico;
 - Na secção na qual se realize o desenvolvimento do processo de fabrico da SA, na qual deve ser feito um resumo que descreva o desenvolvimento da substância ou da preparação à base da planta da canábis, considerando a via de administração e utilização propostas;
 - Na elucidação da estrutura e outras características da SA, onde, caso se trate de uma substância à base da planta da canábis, se deve apresenta informação acerca da caracterização botânica, macroscópica, microscópica, fitoquímica e relativa à atividade biológica; por sua vez, caso se trate de uma preparação à base da canábis, deve ser apresentada informação acerca da caracterização fito e físico-química e relativa à atividade biológica;
 - Na secção das impurezas da SA, na qual deve ser discutida a potencial presença de contaminantes que advenham dos tratamentos pós-colheita ou da produção da substância à base da planta da canábis, tendo em consideração também a contaminação microbiana, a presença de potenciais adulterantes, o risco de contaminação radioativa e os produtos de degradação; especificamente no caso das preparações à base da planta da canábis, deve também ter-se em conta a contaminação pelos solventes residuais utilizados.

6. Processo de registo

Para um produto à base de canábis ser colocado no mercado necessita de uma AIM e do pagamento das taxas relacionadas³⁴. Deve ser submetido um pedido de AIM via *e-mail* (registocanabis@infarmed.pt) para o INFARMED, I.P., preenchendo o Formulário “Pedido de Autorização para Cultivo da Planta da Canábis para Fins Medicinais”, disponível na plataforma do INFARMED, I.P.³⁴. Deve enviar-se também, através do portal *Common European Submissions Portal* (CESP), as propostas de rotulagem e instruções de utilização, de acordo com o Anexo II do Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, e a documentação que apresente a qualidade da preparação ou substância à base de canábis para fins medicinais de acordo com o

documento “Qualidade - Canábis para fins medicinais” disponível igualmente na plataforma, cujos requisitos se encontram mencionados acima³⁴.

A Portaria n.º 44-A/2019, de 31 de janeiro, regula o regime de preços a praticar das preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais³⁵. Esta define que, depois de obter a AIM, deve ser feita a comunicação do preço a praticar através do e-mail “aprovacao.preco@infarmed.pt”, por parte dos titulares de AIM. Este preço inclui as margens de comercialização (definidas entre os agentes do setor de produção e de distribuição) e as taxas e os impostos legalmente aplicáveis. Caso o INFARMED, I.P. se oponha ao preço sugerido (o que acontece se este for desproporcional em relação ao preço praticado no mercado internacional), o titular deve comunicar uma nova proposta. Se no prazo de 15 dias o INFARMED, I.P. não se opuser, o preço considera-se aceite³⁵. Este preço pode ser revisto pelo titular a qualquer momento, desde que seja comunicando ao INFARMED, I.P., o que também deve acontecer no caso de qualquer decisão de suspensão ou cessação da comercialização por sua iniciativa. Todas as comunicações devem ser efetuadas por via eletrónica³⁵.

O INFARMED, I.P. é também responsável pela avaliação das suspeitas de reações adversas (resposta nociva e não intencional) decorrente da utilização de preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, por forma a monitorizar a segurança da sua utilização. Estas reações devem ser comunicadas através do formulário disponível na plataforma para o e-mail “farmacovigilancia@infarmed.pt”, colocando no assunto “Reação adversa à canábis para fins medicinais”, após discussão com o médico prescriptor acerca da referida reação⁴.

Considerações Finais

A canábis e as preparações à base da canábis têm de obedecer aos requisitos que se aplicam aos demais medicamentos e SA, mas o estatuto desta planta enquanto estupefaciente faz com que tenha ainda requisitos exclusivos, que vão desde o seu cultivo até à sua dispensa. Em Portugal, estes requisitos estão bem definidos e são rigorosos, o que permite não só o seu consumo de uma forma benéfica e segura para os utentes, mas também que haja mais investigação para elucidação do seu potencial e dos riscos associados. Para além disto, as condições climáticas do país permitem que o seu cultivo seja feito de uma forma menos dispendiosa, fazendo com que este país seja considerado uma ótima opção de investimento por parte de empresas interessadas neste mercado. Todos estes fatores se conjugam para

permitir um melhor conhecimento e aproveitamento desta planta, com a qual a humanidade partilha uma história de milénios, e com a qual decerto mais milénios partilharemos.

Referências Bibliográficas

1. Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril. Diário da República n.º 73/2021, Série I de 2021-04-15, páginas 5-12 [Consult. 25 mar. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/83-2021-161433504>
2. LARGUESA, António - Negócio de canábis em Portugal roda de mãos por 26 milhões de euros. **SAPO**. (21 abr. 2022). [Consult. 16 jun. 2023]. Disponível em: <https://eco.sapo.pt/2022/04/21/negocio-de-canabis-em-portugal-roda-de-maos-por-26-milhoes-de-euros/>
3. INFARMED I.P. - **Canábis Medicinal - Evolução da Atividade** [Consult. 20 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/Canábis+Medicinal+-+Evolução+da+atividade/96f794da-9c71-3928-1c73-b4224d74b58c>
4. OBSERVATÓRIO PORTUGUÊS DE CANÁBIS MEDICINAL - **Canábis Medicinal - OPCM**, atual. 2023. [Consult. 6 mar. 2023]. Disponível em: <https://opcm.pt/canabis-medicinal/>
5. RADWAN, Mohamed M. *et al.* - Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. **Molecules**. ISSN 14203049. 26:9 (2021). doi: 10.3390/molecules26092774.
6. BORGELT, Laura M. *et al.* - The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**. ISSN 02770008. 33:2 (2013) 195–209. doi: 10.1002/phar.1187.
7. ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra - Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 19:3 (2018) 833. doi: 10.3390/ijms19030833.
8. GROTENHERMEN, Franjo; MÜLLER-VAHL, Kirsten - The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. **Deutsches Ärzteblatt international**. ISSN 1866-0452. 2012). doi: 10.3238/arztebl.2012.0495.
9. OBSERVATÓRIO PORTUGUÊS DE CANÁBIS MEDICINAL - **Canábis Medicinal Aprovada - OPCM**, atual. mai. 2023. [Consult. 13 jun. 2023]. Disponível em: <https://opcm.pt/canabis-medicinal-aprovada/>
10. MAIA, Ana - Estado comparticipa primeiro medicamento à base de cannabis. **Público**. (29 jul. 2019). [Consult. 13 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.publico.pt/2019/07/25/sociedade/noticia/governo-compaticipa-medicamento-base-cannabis-1881128>
11. LEGARE, Christopher A.; RAUP-KONSAVAGE, Wesley M.; VRANA, Kent E. - Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals.

Pharmacology. ISSN 14230313. 107:3 (2022) 131–149. doi: 10.1159/000521683.

12. Deliberação n.º 11/CD/2019. [Consult. 23 mar. 2023]. 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>

13. DOMOSLAWSKI, Artur. *et al.* - **Política da Droga em Portugal: Os Benefícios da Descriminalização do Consumo de Drogas**. [S.l.] Open Society Institute, 2011. ISBN 9781936133598.

14. GREAT BRITAIN: PARLIAMENT: HOUSE OF COMMONS: HOME AFFAIRS COMMITTEE - **Drugs: Breaking the Cycle, Ninth Report of Session 2012-13** [Consult. 6 mar. 2023]. Disponível em: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhaff/184/184.pdf>

15. Lei n.º 33/2018, de 18 de julho. Diário da República n.º 137/2018, Série I de 2018-07-18, páginas 3241-3242 (18- [Consult. 20 mar. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/33-2018-115712242>

16. CRAVEIRO, Diana - Farmácias portuguesas passam a vender canábis para fins medicinais. **Antena I**. (2021). [Consult. 11 abr. 2023]. Disponível em: https://www.rtp.pt/noticias/pais/farmacias-portuguesas-passam-a-vender-cannabis-para-fins-medicinais_a1309056

17. Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro. Diário da República n.º 10/2019, Série I de 2019-01-15, páginas 184-191 [Consult. 20 mar. 2023]. Disponível em: <https://diarioda-republica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/8-2019-117821810>

18. INFARMED, I. P. - **Licenciamento de atividades**, atual. 2023. [Consult. 6 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades>

19. BETTENCOURT, Vasco; ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Aspetos Legais da Canábis Medicinal** [Consult. 10 mai. 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/eventos/RACI/Vasco_Bettencourt_Legal_Aspects_of_Medical_Cannabis_Vasco_Bettencourt_Autorizada_Dilulgacao.pdf

20. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin. [Consult. 15 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/good-agricultural-collection-practice-starting-materials-herbal-origin-scientific-guideline>

21. GOVERNO DA CONFEDERAÇÃO SUÍÇA - **Convenção sobre o Comércio Internacional das Espécies Silvestres Ameaçadas de Extinção**, atual. 3 mar. 1973.

[Consult. 13 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.ministeriopublico.pt/instrumento/convencao-sobre-o-comercio-internacional-de-especies-da-fauna-e-flora-selvagens-0>

22. INFARMED, I. P.; AGÊNCIA PORTUGUESA DO AMBIENTE - **Gestão de Resíduos de Canábis, no âmbito de atividades que produzem canábis para fins medicinais**

[Consult. 14 abr. 2023]. Disponível em: https://www.apambiente.pt/sites/default/files/_Residuos/Producao_Gestao_Residuos/Nota_Tecnica_Residuos_Canabis_APA_INFARMED.PDF

23. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE - **ICH Official web site: ICH** [Em linha], atual. 2023. [Consult. 13 jun. 2023]. Disponível em: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

24. Regulamento Delegado (UE) N.º 1252/2014 da Comissão de 28 de maio de 2014. [Consult. 16 abr. 2023]. Disponível em: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1252&from=EN#:~:text=O presente regulamento estabelece os substâncias ativas destinadas à exportação.](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1252&from=EN#:~:text=O%20presente%20regulamento%20estabelece%20os%20subst%C3%A2ncias%20ativas%20destinadas%20%C3%A0%20exporta%C3%A7%C3%A3o.)

25. ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients - Scientific guideline. (00- [Consult. 15 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients-scientific-guideline#current-effective-version-section>

26. INFARMED, I. P. - **Deliberação n.º 77-A/CD/2021** [Consult. 12 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/11048532.PDF/4bde6495-b33d-4311-8302-784be4a65971>

27. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22, páginas 234-252 Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>

28. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Diário da República n.º 236/1994, Série I-B de 1994-10-12, páginas 6183-6198 (94- Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-regulamentar/61-1994-619306>

29. Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas. (88- [Consult. 11 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.ministeriopublico.pt/instrumento/convencao-das-nacoes-unidas-contr-o-traffic-o-ilicito-de-estupefacientes-e-substancias-1>

30. Single Convention on Narcotic Drugs. (61- [Consult. 15 abr. 2023]. Disponível em: https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf
31. Lei n.º 34/2013, de 16 de maio. Diário da República n.º 94/2013, Série I de 2013-05-16, páginas 2921-2942 [Consult. 15 jun. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/34-2013-261089>
32. Circular Informativa N.º 014/CD/100.20.200: Utilização de canábis e seus derivados em produtos cosméticos. [Consult. 1 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/5261817/Circular+Informativa+N.º014+CD+100.20.200/81f53407-ba98-934e-224b-7128be54a86b>
33. INFARMED, I. P. - **Qualidade das preparações/substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais** [Consult. 11 mai. 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893280/Qualidade_Canábis+para+fins+medicinais/470766c0-471a-4414-9a2a-79b46660a5a1
34. INFARMED, I. P. - **Autorização de colocação no mercado** [Consult. 10 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/autorizacao-e-colocacao-no-mercado>
35. Portaria n.º 44-A/2019, de 31 de janeiro. Diário da República n.º 22/2019, 1º Suplemento, Série I de 2019-01-31, páginas 2-2 [Consult. 23 mar. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/44-a-2019-118950610>

Anexos

Anexo I - Códigos LER dentro do subcapítulo LER 02 01 - “Resíduos da agricultura, horticultura, aquicultura, silvicultura, caça e pesca” que se podem usar para classificar os resíduos produzidos nas atividades agrícolas relacionadas com a canábis²².

Código LER	Descrição	Exemplos
02 01 03	Resíduos de tecidos vegetais.	Resíduos da planta: flores, folhas, caules, raízes e sementes.
02 01 04	Resíduos de plásticos (excluindo embalagens).	Plásticos da cobertura das estufas, tabuleiros para sementeiras, vasos da plantação em vaso (que não sejam embalagens), sacos de embalagem, outros plásticos.
02 01 08	Resíduos agroquímicos contendo substâncias perigosas.	Pesticidas, herbicidas, entre outros.
02 01 09	Resíduos agroquímicos não abrangidos em 02 01 08.	Fertilizantes, soluções para fertirrigação.
02 01 10	Resíduos metálicos.	Estrutura das estufas, utensílios usados na plantação, outros metais.
02 01 99	Resíduos sem outras especificações.	Lã de rocha, composto, solo, outros.

Anexo 2 - Resíduos dentro do subcapítulo LER 07 05, passíveis de ser produzidos em atividades que produzam extratos de canábis²².

Código LER	Descrição	Exemplos
07 05 01	Líquidos de lavagem e licores-mãe aquosos.	Águas de lavagem.
07 05 02	Outros solventes, líquidos de lavagem e licores-mãe orgânicos.	Etanol usado, solventes usados, licores-mãe à base de solventes.
07 05 03	Outros resíduos de destilação e resíduos de reação.	Solução resultante da destilação, não destilada, destilado não conforme.
07 05 10	Outros absorventes usados e bolos de filtração.	Bolos de filtração.
07 05 11	Lamas do tratamento local de efluentes, contendo substâncias perigosas.	Lamas produzidas em ETAR própria, in loco, que contenham substâncias perigosas.
07 05 12	Lamas do tratamento local de efluentes, não abrangidas em 07 05 11.	Lamas produzidas em ETAR própria, in loco, sem substâncias perigosas.
07 05 13	Resíduos sólidos contendo substâncias perigosas.	Produtos não conformes, contaminados com substâncias não perigosas, resíduos da extração contendo solventes, outros.
07 05 14	Resíduos sólidos não abrangidos em 07 05 13.	Produtos não conformes, restos de plantas que não foram processados, resíduos da extração, outros.

07 05 99	Resíduos sem outras especificações.	Outros resíduos.
----------	-------------------------------------	------------------

Anexo 3 - Outros resíduos produzidos em atividades relacionadas com a produção de canábis medicinal²².

Capítulo/ Subcapítulo	Descrição	Exemplos
13	Óleos usados e resíduos de combustíveis líquidos.	Combustíveis (gasóleo, gasolina, fuel óleo), óleos de motores, de lubrificação, de transmissão, entre outros.
14	Resíduos de solventes, fluídos de refrigeração e gases propulsores, orgânicos.	Solventes orgânicos, com ou sem halogéneos; fluídos de refrigeração de a condicionados, circuitos de refrigeração, entre outros.
15 01	Resíduos de embalagens.	Embalagens de papel, de plástico, de madeira, entre outras.
15 02	Absorventes, materiais filtrantes, panos de limpeza e vestuário de proteção.	Equipamentos de proteção individual (luvas, máscaras, toucas, roupa, batas, entre outros), absorventes de humidade, entre outros.
16 01	Veículos em fim de vida de diferentes meios de transporte (incluindo máquinas todo-o-terreno) e resíduos do desmantelamento de veículos em fim de vida e da manutenção de veículos (exceto 13, 14, 16 06 e 16 08).	Resíduos da manutenção de veículos, como por exemplo, pneus, filtros de óleo, fluídos anticongelantes, pastilhas dos travões, entre outros.
16 02	Resíduos de equipamento elétrico e eletrónico.	Equipamentos elétricos ou eletrónicos e seus componentes, como por exemplo, lâmpadas, computadores, impressoras, tinteiros, balanças elétricas, aparelhos de laboratório elétricos, entre outros.
16 05	Gases em recipientes sob pressão e produtos químicos fora de uso.	Produtos químicos de laboratório, fora de uso; misturas de produtos químicos de laboratório.
16 06	Pilhas e acumuladores.	

Anexo 4 - Guidelines para as BPF para medicamentos, da Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para os Medicamentos para Uso Humano (ICH)²³.

Título	Descrição
Sistema de Qualidade Farmacêutica (Q10)	Destaca a implementação de um sistema de gestão da qualidade ao longo de todo o ciclo de vida do produto, desde o seu desenvolvimento até à sua comercialização. Abrange áreas como validação de processos, controlo de mudanças e melhoria contínua.
Desenvolvimento Farmacêutico (Q8)	Define os princípios e elementos do desenvolvimento farmacêutico, incluindo o estabelecimento de áreas nas quais o produto ou parâmetros de processo podem ser corridos em segurança e atingir todos os atributos críticos de qualidade, critérios de aceitação e especificações (<i>design space</i>), perfil de produto alvo de qualidade (QTPP) e gestão de riscos. Incentiva uma abordagem baseada na ciência para garantir a qualidade consistente dos produtos acabados.
Gestão de riscos de qualidade (Q9)	Fornecer um processo sistemático para identificar, avaliar e controlar os riscos associados ao fabrico farmacêutico. Destaca a importância de uma abordagem

	proativa à gestão de riscos para garantir a qualidade do produto e a segurança do utente.
Gestão da Qualidade (Q10)	Descreve os elementos-chave de um sistema de gestão da qualidade farmacêutica, incluindo a estrutura organizacional de uma empresa, responsabilidades de gestão e processos para documentação, treino e auditorias internas. Tem como objetivo fomentar uma cultura de qualidade em toda a organização.
Sistema de Qualidade Farmacêutica (Q10)	Define o papel da administração no estabelecimento e manutenção de um sistema de gestão de qualidade eficaz. Destaca a necessidade de objetivos de qualidade claros, comunicação eficaz e o uso de indicadores de desempenho para monitorizar a eficácia do sistema.
BPF para Substâncias Ativas (Q7)	Esta <i>guideline</i> aborda especificamente o fabrico de substâncias ativas, mas também é relevante para o fabrico de produtos acabados (medicamentos). Abrange áreas como gestão da qualidade, pessoal, instalações, equipamentos, documentação e validação.
Validação de Procedimentos Analíticos (Q2)	Fornecer orientações sobre a validação de métodos analíticos usados em testes farmacêuticos. Abrange parâmetros como especificidade, exatidão, precisão, linearidade, alcance e robustez.

Anexo 5 - Taxas de licenciamento referentes às várias atividades relacionadas com exportação ou importação de canábis²⁸.

Atividade	Taxa de licenciamento
a) Cultivo	€3000,00, aos quais acrescem €50,00 e o valor do custo das análises laboratoriais de controlo no caso de cultivo de canábis para fins industriais, sendo que os €3000,00 iniciais são cobrados e devidos ao INFARMED, I.P. aquando da submissão do pedido, e os €50,00 são-no à DGAV e os custos de análises ao respetivo laboratório onde forem realizadas
b) Fabrico	€3000,00
c) Trânsito	€1000,00
d) Emissão dos certificados de exportação e de importação	€33,69
e) Importação	€1200,00
f) Exportação	€1200,00
g) Comércio por grosso (inc. transporte e circulação)	€1000,00
h) Para alterações e manutenção das autorizações referentes às atividades previstas nas alíneas a) e b)	€1000,00, também cobrada e devida ao INFARMED, I.P. aquando da submissão do pedido.

Anexo 6 - Informações e documentos a constar no pedido de autorização de introdução no mercado¹⁷.

Informações	Nome ou firma
	Domicílio ou sede, em Portugal ou noutro EM da UE
	Número de identificação fiscal ou número de identificação de pessoa coletiva, exceto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutro EM da UE, caso em que deve indicar o número de identificação nacional equivalente
	Comprovativo do pagamento da taxa devida
	Identificação da preparação/substância à base da planta de canábis: Nome; Tipo de preparação/substância; Declaração de composição e teor; Forma farmacêutica; Via de administração; Acondicionamento; Dimensão da embalagem; Prazo de validade e condições de armazenamento; Rotulagem; Instruções necessárias para correta utilização
	Identificação dos intervenientes da cadeia de produção da preparação/substância à base da planta de canábis: Fornecedor da planta; Fabricante da preparação/substância à base da planta; Distribuidor/importador

Documentos	Cópias das autorizações de fabrico e do certificado das BPF de Medicamentos; Declaração do fornecedor da planta do cumprimento da conformidade com as Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (BPAC); Comprovativo do cumprimento pelo fornecedor da planta da legislação em vigor no país de origem para o cultivo da planta da canábis; Comprovativo de que o fabrico da preparação/substância está em conformidade com as regras do país de origem, no caso de preparações/substâncias importadas; Documentação que demonstre a qualidade da substância/preparação à base da planta da canábis para uso medicinal, de acordo com as normas orientadoras específicas para medicamentos e preparações à base de plantas, publicadas na página da European Medicines Agency (EMA)
-------------------	---

Anexo 7 - Deveres do titular de AIM¹⁷.

Deveres do titular de AIM	Comercializar as preparações ou substâncias à base de canábis para fins medicinais, assumindo todas as responsabilidades legais pela sua introdução no mercado;
	Garantir o acompanhamento do progresso científico e técnico, submetendo ao INFARMED, I. P., os respetivos pedidos de alteração, sempre que necessário;
	Submeter ao INFARMED, I. P., as preparações, substâncias, matérias-primas, produtos intermédios e outros componentes, sempre que tal lhe seja exigido, nomeadamente para fins de comprovação da qualidade das preparações e substâncias à base da planta da canábis;
	Assegurar, no limite das suas responsabilidades, em conjugação com os distribuidores por grosso, o fornecimento adequado e contínuo das preparações e substâncias à base da planta da canábis no mercado geográfico relevante, de forma a satisfazer as necessidades dos doentes;
	Notificar o INFARMED, I. P., do início da comercialização, bem como de qualquer interrupção da mesma, seja ela temporária ou definitiva, acompanhada da respetiva fundamentação;
	Transmitir ao INFARMED, I. P., quando solicitado para o efeito, quaisquer informações relativas às preparações e substâncias à base da planta da canábis, bem como à proteção da saúde pública, designadamente os dados relativos ao abastecimento do mercado;
	Cumprir com as obrigações de farmacovigilância;
	Assegurar o cumprimento do sistema de prevenção e recolha das preparações e substâncias à base da planta da canábis, nos termos previstos no artigo 178.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual
	A rotulagem deve ser redigida em língua portuguesa e conter as seguintes menções: Nome do produto; Tipo de preparação/substância; Declaração da composição e teor; Forma farmacêutica; Prazo de validade; Condições de armazenamento; Indicação de utilização; Número de lote de fabrico; Número de registo da autorização.
As instruções de utilização em língua portuguesa devem conter a forma de preparação e/ou administração da preparação/substância à base da planta da canábis para fins medicinais, acompanhada de uma breve descrição clara e objetiva, em língua portuguesa e redigida de forma simples e acessível ao utente. As instruções de utilização que vierem a ser aprovadas para cada preparação deverão conter toda a informação necessária à sua correta utilização/prescrição, alertando para os possíveis efeitos secundários e para o risco de desenvolvimento de dependência, sendo também realçado que qualquer tratamento deve ser iniciado com doses mínimas a indicar pelo médico, devendo esta dose mínima ser ajustada em função dos efeitos farmacológicos obtidos e de eventuais efeitos secundários que possam ocorrer.	
As instruções de utilização são aprovadas pelo INFARMED, I. P., e disponibilizadas, em local apropriado, no sítio eletrónico do INFARMED, I. P.	

Anexo 8 - Requisitos mencionados no Artigo 2.º da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril¹.

Requisitos pertencentes ao Artigo 2.º da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril	Requerimento com identificação das atividades a exercer, com o nome ou denominação social e domicílio ou sede da pessoa singular ou coletiva, assinado por quem obriga a pessoa coletiva.
	Certidão atualizada do registo comercial da sociedade ou envio do número de acesso para consulta “online” no portal da empresa da certidão permanente do registo comercial da sociedade.
	Registos criminais do requerente, singular ou coletivo, bem como de todos os indivíduos que o obrigam, onde conste, no fim a que se destina “Mercado Lícito de Estupefacientes/Substâncias Psicotrópicas”.

	Breve descrição do projeto, conforme modelo que consta do anexo à presente portaria, da qual faz parte integrante.
	Identificação completa do responsável técnico e respetivas habilitações literárias, formação profissional e experiência.
	Termo de responsabilidade do responsável técnico pela elaboração, conservação e manutenção atualizada de todos os registos relativos à planta da canábis.
	Contrato de trabalho celebrado entre o requerente e o responsável técnico;
	Registo criminal do responsável técnico, onde conste no fim a que se destina “Mercado Lícito de Estupefacientes/Substâncias Psicotrópicas”.
	Número da carteira profissional do responsável técnico, se aplicável.
	Declarações de manifestação de interesse e comprovativo da autorização, concedida por autoridade competente aos fornecedores ou destinatários dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, para as atividades relacionadas com a exportação, importação ou comércio intracomunitário da planta da canábis.
	Comprovativo de implementação das medidas de segurança adotadas ou a adotar, previstas no artigo 7.º.
	Descrição do sistema informático de registo que garanta a rastreabilidade e existências do produto desde a sementeira à colheita e destino do mesmo.
	Contrato de arrendamento das instalações ou código de acesso à certidão permanente do registo predial, conforme aplicável.
	Pagamento da respetiva taxa prevista no artigo 43.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, na sua redação atual.

Anexo 9 - Requisitos mencionados no Artigo 3.º da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril.

Requisitos pertencentes ao Artigo 3.º da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril	Identificação completa e endereço do agricultor, agricultores ou sede da pessoa coletiva, na hipótese de não ser o requerente.
	Registos criminais do agricultor ou agricultores, onde conste no fim a que se destina “Mercado Lícito de Estupefacientes/Substâncias Psicotrópicas”, na hipótese de não ser o requerente.
	Certificação do responsável de segurança, a emitir pelo Departamento de Segurança Privada da Polícia de Segurança Pública, mediante comprovativo da formação de diretor de segurança e dos demais requisitos estabelecidos no regime jurídico da segurança privada, devendo o registo criminal ser emitido para o fim de “Mercado lícito de estupefacientes/substâncias psicotrópicas”.
	Termo de responsabilidade do responsável da segurança.
	Contrato de trabalho celebrado entre o requerente e o responsável da segurança.
	Planta de localização e localização geográfica por coordenadas do local onde será exercida a atividade de cultivo.
	Documento que ateste a inexistência de restrições ao cultivo da planta da canábis, emitido pela Câmara Municipal onde se encontra localizado o terreno ou as instalações onde será exercida a atividade.
	Identificação das etapas de desenvolvimento da planta, incluindo a previsão de datas e indicação da origem do produto e o destino da produção.
	Quantidade a semear ou a plantar, por cada variedade semeada ou plantada.
	Quantidade estimada do produto a recolher, sua aplicação e destino.
	Descrição das técnicas utilizadas em cada etapa do cultivo.
	Contratos celebrados com cada um dos agricultores, com definição das responsabilidades, na hipótese de não ser o requerente.
	Morada completa e localização geográfica por coordenadas das instalações onde o produto é armazenado.
	Comprovativo de qualificação técnica do responsável técnico adequada ao exercício da atividade, de forma a garantir a gestão e a assegurar a qualidade das atividades desenvolvidas.
Planta e memória descritiva das instalações do armazém, com identificação das áreas e das medidas de segurança implementadas.	

	Procedimentos escritos relativos às atividades exercidas pela entidade, designadamente quanto à receção, armazenamento, processo de cultivo e colheita da planta, acondicionamento, expedição do produto, todo o pessoal envolvido nas atividades, transporte, registos de rastreabilidade desde a sementeira à colheita e existências, segurança das instalações, entre outros.
--	--

Anexo 10 - Requisitos adicionais para o cultivo com fins industriais¹.

Requisitos adicionais caso se trate de cultivo para fins industriais, para além das alíneas 1^a, 8^a, 9^a e 13^a mencionadas no anexo 9	Os produtores individualmente devem remeter à DGAV, até 31 de julho de cada ano de cultivo, o respetivo pedido de autorização, pelo menos 20 dias antes da data prevista para a realização da sementeira, de acordo com o modelo disponível no sítio da <i>Internet</i> da DGAV.
	A notificação referida na alínea anterior deve ser acompanhada do documento de Caracterização da Exploração Agrícola de um beneficiário (iE) e do documento que contém informação gráfica dos limites das parcelas do beneficiário, com fundo fotográfico (P3), conforme registo no Sistema de Identificação Parcelar (iSIP), referente ao local onde será exercida a atividade de cultivo;
	Apenas podem ser cultivadas variedades inscritas no Catálogo Comum de Variedades de Espécies Agrícolas e que contenham um teor de Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) inferior a 0,2%;
	O produtor deve anexar à respetiva notificação, declaração oficial do país de registo da variedade, ou do país de produção da semente certificada, atestando o teor de Δ 9-THC de cada variedade que pretende cultivar;
	As sementes a serem utilizadas anualmente nas sementeiras, das variedades mencionadas na alínea anterior, devem estar certificadas e devidamente acondicionadas em embalagens convenientemente fechadas e com identificação apropriada do seu conteúdo, de acordo com o disposto no artigo 42.º do Decreto-Lei n.º 42/2017, de 6 de abril, que regula a produção, o controlo, a certificação e a comercialização de sementes de espécies agrícolas e de espécies hortícolas.
	Os produtores devem guardar as faturas de compra das sementes e as etiquetas oficiais das embalagens usadas na sementeira durante pelo menos 1 ano. Indicar os destinatários da produção e que produtos serão produzidos.

Anexo 11 - Requisitos técnicos para cultivo da planta canábica para fins industriais¹.

Requisitos técnicos para cultivo da planta canábica para fins industriais	O cultivo deve ser realizado nas condições agronómicas adequadas a esses fins, e apenas pode ser realizado ao ar livre, por sementeira, não sendo permitido o transplante de plantas, e não podendo ocorrer nenhuma fase de desenvolvimento das plantas em estufas, abrigos ou estruturas similares; a área mínima admitida é de 0,5 hectares e a densidade de sementeira deve ser a adequada ao fim, não podendo ser inferior a 30 kg de semente por hectare.
	Não é permitido o transporte para fora da exploração agrícola das sumidades floridas contendo ou não a semente.
	As embalagens de sementes abertas que contenham sobras de sementes não utilizadas na sementeira na campanha agrícola para a qual foram adquiridas não podem ser usadas no ano seguinte, devendo o agricultor guardar prova documental do destino dado às sobras.
	As embalagens de semente que tenham sido adquiridas e associadas a processos de pedidos de autorização indeferidos devem ser mantidas com o seu fecho original e só podem ter os seguintes destinos: Se o indeferimento não foi por motivos associados às embalagens, pode o requerente manter as embalagens, desde que mantidas com o seu fecho original, podendo as mesmas ser apresentadas noutra processo de pedido de autorização; Se o indeferimento for por motivos associados às embalagens, as mesmas podem ser devolvidas à sua origem, ou destruídas, ou encaminhadas para alimentação animal ou humana, no caso de não estarem tratadas com produtos fitofarmacêuticos, devendo o

	agricultor guardar, pelo menos durante três anos, prova documental do destino dado.
--	---

Anexo 12 - Requisitos mencionados no Artigo 4.º da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril!

Requisitos pertencentes ao Artigo 4.º da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril	Morada completa e localização geográfica por coordenadas das instalações.
	Planta e memória descritiva das instalações de fabrico e das medidas de segurança implementadas, com descrição dos circuitos referentes ao pessoal, às matérias-primas e aos produtos finais, aos equipamentos instalados, unidades de tratamento de ar e/ou sistemas de tratamento de água, se aplicável.
	Natureza e quantidade de matérias-primas exigidas para o fabrico.
	Substâncias e preparações que se deseja fabricar, quantidades a produzir, seu destino e processos de extração.
	Identificação do responsável técnico farmacêutico, com o título de especialista em indústria farmacêutica no caso do fabrico de medicamentos, de preparações e de substâncias à base da planta da canábida, à exceção do fabrico de substâncias ativas.
	Certificação do responsável de segurança, a emitir pelo Departamento de Segurança Privada da Polícia de Segurança Pública, mediante comprovativo da formação de diretor de segurança e dos demais requisitos estabelecidos no regime jurídico da segurança privada, devendo o registo criminal ser emitido para o fim de “Mercado lícito de estupefacientes/substâncias psicotrópicas”.
	Termo de responsabilidade do responsável da segurança.
	Contrato de trabalho celebrado entre o requerente e o responsável segurança.
	Manual de instalação fabril.

Anexo 13 - Requisitos mencionados no Artigo 5.º da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril!

Requisitos pertencentes ao Artigo 5.º da Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril	Morada completa e localização geográfica por coordenadas das instalações.
	Licença de utilização das instalações de armazenagem.
	Planta e memória descritiva das instalações do armazém e das medidas de segurança implementadas.
	Responsável técnico farmacêutico.
	Procedimentos escritos relativos às atividades exercidas, designadamente quanto à receção de mercadoria, armazenamento, expedição, transporte, registos de rastreabilidade do produto desde a sua aquisição até à sua expedição, qualificação de fornecedores e clientes.

Anexo 14 - Requisitos dos sistemas de segurança das instalações onde se realize o cultivo, fabrico, armazenamento ou distribuição por grosso, das referidas preparações, substâncias ou planta ou partes da planta da canábida!

Requisitos dos sistemas de segurança das instalações	Sistema de videovigilância com cobertura do perímetro e áreas de acesso às instalações, com recurso a câmaras de vídeo para captação e gravação de imagens, que cumpram os requisitos mínimos fixados no anexo i da portaria referida no número anterior.
	Sistema de deteção contra intrusão.
	Conexão a uma central de controlo própria, que cumpra os requisitos previstos no artigo 7.º da Portaria n.º 273/2013, de 20 de agosto, ou de empresa de segurança privada, recetora de sinais de alarme e de videovigilância de funcionamento permanente, com redundância de comunicação e um canal de comunicação que permita transmissão de dados e supervisão permanente de linhas.
	A existência de um vigilante de serviço permanente, no caso de a conexão ocorrer para uma central de controlo própria.

Anexo 15 - Requisitos de qualidade a submeter à Entidade Competente para Autorização de Introdução no Mercado³³.

3.2.S. Substância ativa (nome, fabricante)	Aplicável
3.2.S.1. Informação geral	Aplicável
3.2.S.1.1. Nomenclatura (nome, fabricante)	<p><u>Substância à base da planta da canábis</u>: Nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor), e quimiotipo (se aplicável); Parte da planta; Definição da substância à base da planta da canábis; Outros nomes; Código laboratorial</p> <p><u>Preparação à base da planta da canábis</u> Nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor), e quimiotipo (se aplicável); Parte da planta; Definição da preparação à base da planta da canábis; Relação entre a quantidade de matéria-prima e o extrato nativo - DER (<i>Drug to extract ratio</i>); Solventes de extração; Outros nomes; Código laboratorial</p>
3.2.S.1.2. Estrutura (nome, fabricante)	Quando aplicável, a seguinte informação deve ser fornecida, tanto para a substância como para a preparação à base da planta da canábis: Forma física; Descrição dos constituintes com atividade terapêutica conhecida ou marcadores (fórmula, massa molecular relativa, fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, a fórmula molecular e a massa molecular relativa); Outro (s) constituinte (s)
3.2.S.1.3. Propriedades gerais (nome, fabricante)	Aplicável
3.2.S.2. Fabrico (nome, fabricante)	Aplicável
3.2.S.2.1. Fabricante (s) (nome, fabricante)	<p><u>Substância à base da planta da canábis</u> O nome, endereço e responsabilidade de cada fornecedor, incluindo contratados, e cada local proposto ou instalação envolvida na produção / colheita e análise da substância à base de planta deve ser indicado, quando apropriado.</p> <p><u>Preparação à base da planta da canábis</u> O nome, endereço e responsabilidade de cada fornecedor, incluindo contratados, e cada local proposto ou instalação envolvida na produção / colheita e análise da substância à base de planta deve ser indicado, quando apropriado.</p>
3.2.S.2.2. Processo de fabrico e dos controlos em processo (nome, fabricante)	<p><u>Substância à base da planta da canábis</u> A informação deve ser apresentada de forma a descrever adequadamente o cultivo e a colheita de planta, e deve incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Origem geográfica da planta - Condições de cultivo, colheita secagem e armazenamento - Tamanho de lote <p><u>Preparação à base da planta da canábis</u> A informação deve ser apresentada de forma a descrever adequadamente o processo de fabrico da preparação à base da planta da canábis, incluindo informação sobre a</p>

	<p>substância à base da planta da canábis, como descrito acima:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descrição do processo de fabrico, incluindo fluxograma - Solventes, reagentes - Etapas de purificação - Padronização - Tamanho de lote
3.2.S.2.3. Controlo das matérias-primas (nome, fabricante)	Aplicável
3.2.S.2.4. Controlo das fases críticas e das fases intermédias (nome, fabricante)	Aplicável
3.2.S.2.5. Validação e/ou avaliação do processo (nome, fabricante)	Aplicável
3.2.S.2.6. Desenvolvimento do processo de fabrico (nome, fabricante)	Deve ser apresentado um pequeno resumo descrevendo o desenvolvimento da substância ou da preparação à base da planta da canábis, tendo em atenção a via de administração e a utilização proposta.
3.2.S.3. Caracterização (nome, fabricante)	Aplicável
3.2.S.3.1. Elucidação da estrutura e outras características (nome, fabricante)	<p><u>Substância à base da planta da canábis</u> Deve ser apresentada informação sobre a caracterização botânica, macroscópica, microscópica e fitoquímica. Se necessário, deve ser apresentada informação relativa à atividade biológica.</p> <p><u>Preparação à base da planta da canábis</u> Deve ser apresentada informação relativa à caracterização fito e físico-química, assim como sobre a atividade biológica, se necessário.</p>
3.2.S.3.2. Impurezas (nome, fabricante)	<p>Deve ser discutida a possibilidade de presença de potenciais contaminantes resultantes produção da substância à base da planta da canábis, bem como dos tratamentos pós – colheita da planta (ex: pesticidas, fumigantes, metais tóxicos, aflatoxinas).</p> <p>A contaminação microbiana, a presença de potenciais adulterantes, bem como o risco de contaminação radioativa devem ser considerados.</p> <p>Os produtos de degradação, se relevantes também deverão ser estudados</p> <p>No caso das preparações à base da planta da canábis deve, ainda, ser discutida a possibilidade de contaminação pelos solventes residuais utilizados.</p>
3.2.S.4. Controlo da substância ativa (nome, fabricante) até 3.2.S.7.2. Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade. (nome, fabricante)	Aplicável
3.2.P. Produto acabado (nome, fabricante)	Aplicável