



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Laura Domingues Carreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencial Terapêutico da Cannabis sativa no tratamento de Perturbações do Espectro do Autismo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Teresa Sofia Tavares Oliveira, da Doutora Maria Alexandra de Castro Albuquerque Rocha Gonçalves e da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Laura Domingues Carreira

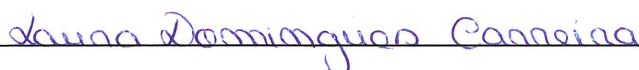
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencial Terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento de Perturbações do Espectro do Autismo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Teresa Sofia Tavares Oliveira, da Doutora Maria Alexandra de Castro Albuquerque Rocha Gonçalves e da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, Laura Domingues Carreira, estudante do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016234082, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencial terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento de Perturbações do Espectro do Autismo”, apresentado 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, 1 de setembro de 2021.



(Laura Domingues Carreira)

Agradecimentos

Findos 5 anos desta caminhada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, não posso deixar de agradecer a todos os que contribuíram para o sucesso do meu percurso académico e evolução pessoal. Por isso, um grande

O B R I G A D A

- ♥ Ao corpo docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me fornecer robustos alicerces para a construção do meu percurso profissional;
- ♥ À Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos, por ser uma verdadeira inspiração, pela constante disponibilidade, pela imprescindível partilha de conhecimentos e pelo incansável auxílio na elaboração desta monografia;
- ♥ A toda a equipa da Farmácia do Fórum, pela amizade, pela paciência, pelos ensinamentos transmitidos e pela demonstração do verdadeiro valor desta profissão;
- ♥ Aos colaboradores do Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico da Bluepharma®, em particular, aos responsáveis pelo desenvolvimento de métodos analíticos, pelo excelente acolhimento, pela constante boa disposição, pela extrema competência e por tornarem esta experiência tão enriquecedora;
- ♥ À minha mãe, minha guerreira e minha heroína, por me mostrar o verdadeiro significado da palavra amor, por me dar o seu apoio incondicional, por me ensinar dia após dia a lutar pelos meus sonhos, por tantas vezes me limpar as lágrimas e me obrigar a seguir em frente, por tornar tudo isto possível, por me mostrar que “a felicidade não está nos outros, ela está dentro de nós”;
- ♥ Ao meu irmão, por todos os dias me tentar pôr um sorriso na cara, por me dar os abraços mais reconfortantes e por fazer tudo parecer tão fácil;
- ♥ Ao companheiro de todas as horas, o meu Andrezito, pelas infindáveis horas de conversa, por ouvir todos os meus desabafos, pela constante vontade de me ajudar, por nunca me deixar cair e por ser sempre o meu porto de abrigo;
- ♥ Aos amigos que considero família, Carol, Ritinha e Padrinho Tiago, por estarem presentes em todos os momentos, pela confiança que depositam em mim, pelos sábios conselhos, por serem “de sempre e para sempre”;
- ♥ Às pessoas que Coimbra me deu, em particular, à melhor colega de casa Inês, às eternas amigas Bárbara, Sara e Xana e à minha madrinha Cláudia, por tornarem estes 5 anos nos melhores anos da minha vida. Ao vosso lado, a célebre frase ganha sentido,

“Uma vez Coimbra, para sempre Saudade”

Índice

PARTE A - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	6
Introdução	7
1. Farmácia do Fórum	7
2. Análise SWOT	8
2.1. Pontos Fortes	8
2.1.1. Equipa técnica e farmacêutica	8
2.1.2. Localização e horário de funcionamento.....	9
2.1.3. Consolidação e aplicação de conhecimentos.....	9
2.1.4. Plano de estágio bem estruturado.....	10
2.1.5. Robô BD ROWA™ VMAX e CashGuard.....	11
2.1.6. Preparação de medicamentos manipulados.....	12
2.2. Pontos Fracos	13
2.2.1. Dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo	13
2.2.2. Nível de preparação em certas áreas.....	13
2.2.3. Falta de contacto prático prévio com o Sifarma 2000®	14
2.2.4. Insegurança e Inexperiência no contacto com o público	15
2.3. Oportunidades	16
2.3.1. Formações.....	16
2.3.2. Cartão da Farmácia do Fórum.....	16
2.3.3. Variedade de serviços disponibilizados	17
2.4. Ameaças	17
2.4.1. SARS-CoV-2.....	17
2.4.2. Medicamentos esgotados.....	18
2.4.3. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica.....	18
Conclusão	19
Referências Bibliográficas	20
Anexos	23

PARTE B - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	29
Introdução	30
1. Bluepharma®	30
2. Análise SWOT	31
2.1. Pontos Fortes	32
2.1.1. Ambiente de trabalho.....	32
2.1.2. Metodologia <i>Kaizen</i> ™	32
2.1.3. Consolidação e aplicação de conhecimentos.....	33
2.1.4. Formação contínua.....	33
2.1.5. Equipamentos de proteção individual e informáticos.....	34
2.1.6. Subsídio de alimentação.....	34
2.2. Pontos Fracos	35
2.2.1. Ausência de visita às instalações	35
2.2.2. Falta de conhecimentos sobre o <i>software</i> Waters Empower™	35

2.3. Oportunidades	36
2.3.1. Processo de seleção.....	36
2.3.2. Evolução e expansão da empresa.....	36
2.4. Ameaças	36
2.4.1. SARS-CoV-2.....	36
2.4.2. Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado.....	37
Conclusão	38
Referências Bibliográficas	39

PARTE C - Monografia "Potencial terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento de Perturbações do Espetro do Autismo"

Lista de Abreviaturas	42
Resumo	44
Abstract.....	45
Introdução	46
1. Fármaco "Cannabis, flos"	46
2. Perspetiva histórica.....	48
3. Sistema endocanabinóide	49
3.1. Recetores canabinóides.....	49
3.2. Endocanabinóides.....	50
3.3. Fitocanabinóides.....	51
3.4. Efeitos fisiológicos e terapêuticos dos canabinóides	53
4. Perturbações do Espetro do Autismo	55
4.1. Etiologia	56
4.2. Sintomatologia.....	57
4.3. Tratamento	58
5. Aplicação da terapêutica canabinóide nas Perturbações do Espetro do Autismo	59
5.1. Estudos clínicos preliminares	60
5.2. Ensaios clínicos.....	64
6. Efeitos adversos da canábis.....	65
7. Medicamentos aprovados	67
8. Questões legais.....	68
Conclusão	69
Referências Bibliográficas	71
Anexos	82

PARTE A

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia do Fórum



Sob orientação da Dra. Teresa Sofia Tavares Oliveira

Lista de Abreviaturas

DCI	Denominação Internacional Comum
DGS	Direção Geral de Saúde
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Glintt	<i>Global Intelligent Technology</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

Introdução

Para a obtenção do título de formação de farmacêutico é necessário que, no final de 5 anos de formação teórica e prática, seja realizado um estágio em farmácia aberta ao público.¹ Neste contexto, surge a unidade curricular “Estágio Curricular”, incluída no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).²

O farmacêutico é um agente de saúde pública que prima pela saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral. A este profissional de saúde cabe promover o direito de acesso a um tratamento com segurança, eficácia e qualidade. Desta forma, o farmacêutico comunitário tem um papel fundamental no que concerne à saúde pública e ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) demonstrando o seu contributo em áreas como a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros bioquímicos, a identificação de pessoas em risco, a deteção precoce de diversas patologias, interações medicamentosas e eventos adversos e a promoção de estilos de vida mais saudáveis.^{3, 4, 5}

A farmácia comunitária, é muitas vezes, o primeiro local a que os cidadãos recorrem em questões de saúde, assumindo assim um papel crucial no sistema de saúde com integração e articulação na rede de cuidados de saúde primários. Neste local, ocorre a prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, sendo necessária a constante aposta na inovação e em pessoal qualificado, como os farmacêuticos.^{3, 5}

O presente relatório tem como objetivo o desenvolvimento de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) relativa ao estágio que realizei na Farmácia do Fórum, em Coimbra, no período decorrido entre 11 de janeiro e 30 de abril de 2021, sob a orientação da Dra. Teresa Sofia Tavares Oliveira.

I. Farmácia do Fórum

Com uma presença de, aproximadamente, 10 anos no centro comercial Fórum Coimbra, a Farmácia do Fórum, gerida pelo Dr. João Monteiro, foi inaugurada no dia 17 de dezembro de 2011. Com um *slogan* tão forte como “Uma Família ao serviço da sua Família”, este estabelecimento está alicerçado numa inovação e progressão contínua para que possa prestar o melhor serviço aos seus utentes.

Esta farmácia que tem como diretora técnica a Dra. Laura Coelho, conta com uma equipa jovem, dinâmica, qualificada e especializada em todo o circuito do medicamento, composta por 16 colaboradores. Além do constante foco no uso racional do medicamento esta equipa

demonstra também grandes competências no aconselhamento na área da beleza e bem-estar.

Dentro dos vários serviços prestados na Farmácia do Fórum destacam-se aqueles que são diariamente praticados como o *check up* saúde, a administração de vacinas e medicamentos injetáveis, a preparação de manipulados, a recolha de medicamentos através da VALORMED, entre outros. Para além destes, também são prestados serviços mais pontuais como as consultas de podologia, nutrição clínica e avaliação e reabilitação auditiva.⁶

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta usada na avaliação de uma determinada atividade contando com uma dimensão interna onde se incluem os pontos fortes e pontos fracos e uma dimensão externa onde entram as oportunidades e ameaças. Assim, a presente análise SWOT pretende avaliar os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) do estágio curricular realizado na Farmácia do Fórum (Figura 1).⁷

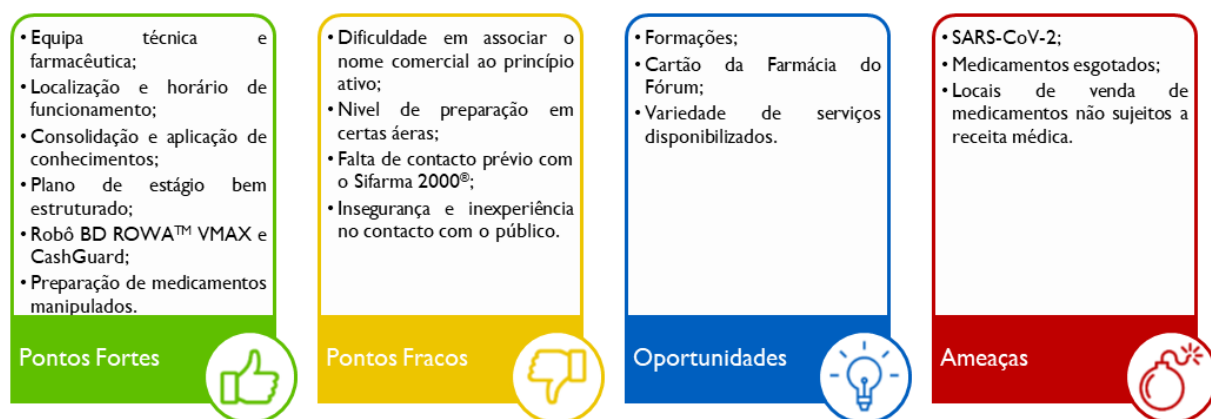


Figura 1: Diagrama representativo da análise SWOT do estágio curricular em farmácia comunitária.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa técnica e farmacêutica

A Farmácia do Fórum conta com uma equipa de 16 trabalhadores, composta maioritariamente por farmacêuticos, mas onde se incluem também técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia. Dentro das suas principais características destacam-se a juvenilidade, o dinamismo, a responsabilidade e a preocupação constante com a saúde e bem-estar do utente.

O bom funcionamento da farmácia é assegurado através desta equipa, nomeadamente, através da delegação de responsabilidades específicas a cada colaborador.³ O facto de ser um

grupo numeroso permitiu que contactasse com diferentes perspetivas e opiniões, assim como me adaptasse a diferentes personalidades e métodos de trabalho. Por outro lado, o facto de cada colaborador ter responsabilidades e especialidades distintas possibilitou que, consoante a dúvida que tivesse, me dirigisse à pessoa mais indicada para a esclarecer.

Desde o primeiro dia de estágio que todos demonstraram uma simpatia e boa-disposição inigualável o que me permitiu uma rápida integração assim como uma maior facilidade no esclarecimento de dúvidas. Para além disso, depositaram uma confiança excepcional em mim, conferindo-me liberdade e autonomia na realização das várias tarefas, o que veio a demonstrar-se um ponto fulcral no meu desempenho enquanto estagiária.

2.1.2. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia do Fórum localiza-se no centro comercial Fórum Coimbra, no piso 0, estando aberta todos os dias das 8 às 24 horas. Periodicamente, esta farmácia cumpre o turno de serviço permanente, mantendo-se em funcionamento desde a sua hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte.⁸

A sua localização privilegiada assim como o horário de funcionamento alargado permite à farmácia ter um leque bastante diversificado de utentes. Deste modo, tive a oportunidade de contactar com pessoas dotadas de características bastantes distintas no que toca à faixa etária, fatores socioeconómicos e fatores sociais. Para além dos utentes de passagem, a farmácia conta com um elevado número de utentes fidelizados o que me permitiu experienciar também acompanhamentos e aconselhamentos mais personalizados. A elevada quantidade e heterogeneidade de utentes contribuiu, em grande parte, para o desenvolvimento das minhas capacidades de atendimento ao público.

2.1.3. Consolidação e aplicação de conhecimentos

O MICF contempla um plano de estudos de extrema abrangência e exigência, o qual é fulcral para o desempenho dos estudantes em qualquer uma das áreas de empregabilidade que este ciclo de estudos comporta.⁹ Assim, considero que unidades curriculares como Indicação Farmacêutica, Fitoterapia, Farmacoterapia ou Farmacologia foram essenciais para a aquisição de conhecimentos teóricos e práticos e, conseqüentemente, para o meu desempenho no estágio de farmácia comunitária. O sucesso no aconselhamento farmacêutico depende, em grande parte, da manutenção de uma formação continuada e atualizada e, portanto, torna-se fundamental a transposição dos conhecimentos adquiridos durante o curso para a prática profissional (Anexo I).

2.1.4. Plano de estágio bem estruturado

O quotidiano de um profissional numa farmácia comunitária vai muito para além do atendimento ao público. Assim, para além desta tarefa, existem muitas outras que são essenciais ao funcionamento deste estabelecimento. Deste modo, a Farmácia do Fórum desenvolveu um plano de estágio otimizado, permitindo que o estagiário passe por todas as etapas de um modo lógico e sequencial.

Numa fase inicial do estágio, dediquei-me à receção e conferência de encomendas assim como ao armazenamento dos produtos recebidos. Durante a receção e conferência de encomendas é essencial verificar o número de embalagens recebidas, a integridade das mesmas, o prazo de validade dos produtos e o seu Preço de Venda ao Público (PVP). Para além disso, é também nesta fase que se avalia o Preço de Venda à Farmácia (PVF), a correta aplicação dos descontos e a margem de lucro da farmácia. Em seguida, procede-se à etiquetagem dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e à arrumação de todos os produtos recebidos nos respetivos locais. Assim, durante esta etapa, fiquei a conhecer a diversidade de produtos que existem numa farmácia assim como o seu local de arrumação o que me facilitou, posteriormente, no atendimento ao público.

Após a receção das encomendas, procedi também à gestão e regularização dos produtos reservados. Uma vez que a farmácia nem sempre tem em *stock* o produto que o utente pretende é, muitas vezes, feita uma encomenda desse produto para que, mais tarde, o utente o possa vir levantar. Assim, após a receção de uma encomenda torna-se fundamental perceber se algum dos produtos que chegaram está reservado e, em caso afirmativo, proceder ao preenchimento de uma ficha sobre o produto e o utente que o encomendou e, em seguida, colocá-lo na respetiva “gaveta dos reservados”.

Depois da receção das encomendas, existem outras duas tarefas fundamentais a desempenhar. Em primeiro lugar, a realização de reclamações. Este procedimento é necessário, por exemplo, quando existem erros de faturação. Em segundo lugar, a gestão e regularização de devoluções. As devoluções de produtos ocorrem em várias situações: quando as embalagens vêm danificadas, quando há um engano, por parte do fornecedor, no número de embalagens enviadas ou quando faltam menos de 3 meses para o término do prazo de validade dos produtos. Esta última situação é detetada através do processo de gestão de validades, no qual também tive oportunidade de participar. No início de cada mês é impressa uma listagem, recorrendo ao Sifarma 2000[®], dos produtos que têm o seu prazo de validade a expirar nos 3 meses seguintes. Assim, procede-se à recolha destes produtos e, posterior, devolução aos fornecedores.

Outro procedimento no qual também tive a oportunidade de participar foi a conferência do receituário. Esta tarefa é fundamental para perceber se as receitas foram dispensadas sem erros e, portanto, com a segurança devida para o utente. Apenas carecem de conferência as receitas manuais e informatizadas as quais estão presentes, atualmente, num número bastante reduzido, devido à existência das receitas eletrónicas desmaterializadas. Esta tarefa inicia-se durante o atendimento onde o farmacêutico verifica os pontos fulcrais antes de aviar a receita. Mais tarde, outra pessoa realiza a revalidação da receita e, caso esteja tudo correto, a receita é assinada, datada e carimbada. No final, as receitas são separadas consoante o organismo de participação e o que lote a que pertencem, sendo agrupadas em lotes de 30 receitas. Antes de se proceder à faturação, as receitas são verificadas uma terceira vez de forma a garantir que tudo está conforme. A faturação das receitas permite à farmácia ser reembolsada, pelo estado, face ao valor da participação.

Na quarta semana de estágio, iniciei a observação de atendimentos ao público, realizada pelos colaboradores da farmácia. Após a observação de alguns atendimentos passei a realizá-los por mim mesma, inicialmente, sobre supervisão e, depois, de forma totalmente autónoma. Durante os 3 meses seguintes de estágio tive a oportunidade de permanecer, a maioria do tempo, ao balcão, a realizar atendimentos enquanto, no tempo restante, executava as tarefas descritas anteriormente.

2.1.5. Robô BD ROWA™ VMAX e CashGuard

A evolução tecnológica que tem ocorrido nos últimos anos traz, acima de tudo, uma oportunidade de inovação para as farmácias. Assim, a tecnologia permite otimizar os processos logísticos nas farmácias minimizando os erros e reduzindo o tempo despendido. A Farmácia do Fórum é um estabelecimento que se adapta constantemente à evolução, contando, atualmente, com dois equipamentos altamente tecnológicos: o robô BD ROWA™ VMAX e a CashGuard.

O robô BD ROWA™ VMAX é um equipamento onde está armazenada a maioria dos medicamentos que são, depois, dispensados para a sala de atendimento ao público, quando solicitados. Este robô permite uma poupança no tempo dedicado à arrumação dos medicamentos, uma vez que basta passar o código de barras ou o código *data matrix* do medicamento no leitor ótico e ele é, automaticamente, armazenado no interior do robô que organiza os medicamentos segundo os seus tamanhos e prazos de validade, respeitando o princípio de “*first in, first out*”. Para além disso, este equipamento permite reduzir o tempo

que o farmacêutico despende na procura do produto solicitado, assim como, os erros na dispensa de medicamentos indicados nas receitas médicas.

O CashGuard é um sistema de gestão de dinheiro, uma máquina de pagamento automático onde se insere o montante recebido e o valor que se deseja cobrar e o equipamento calcula e fornece, automaticamente, o troco correto. Este sistema permite diminuir o tempo de atendimento, reduzir os erros nos trocos e, também, facilita o cálculo da caixa, no final do dia.

2.1.6. Preparação de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.¹⁰ Ao longo dos últimos anos, devido à constante evolução da Indústria Farmacêutica, a preparação deste tipo de medicamentos tem vindo a diminuir significativamente. No entanto, ainda hoje, a preparação de medicamentos manipulados é realizada em farmácias comunitárias e Farmácias Hospitalares quando há necessidade de personalização de produtos farmacêuticos medicamentosos para que sejam ajustados a determinados doentes ou patologias. Curiosamente, a Farmácia do Fórum produz, anualmente, um grande volume de medicamentos manipulados. Assim, esta farmácia é dotada de um laboratório onde se encontram os equipamentos necessários à preparação destes medicamentos, segundo os requisitos legais.¹¹

Durante o meu estágio, tive a possibilidade de assistir à preparação de diversos medicamentos manipulados, entre os quais, solução para uso auricular de álcool boricado 70%, suspensão oral de propranolol e suspensão oral de trimetoprim. Além disso, tive também a oportunidade de preparar cápsulas de minoxidil 1 mg. A preparação destes medicamentos exige o cumprimento de algumas regras específicas. Em primeiro lugar, é fundamental respeitar as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.¹² Para além disso, tem de se proceder ao preenchimento da ficha de preparação, a qual é, depois, armazenada juntamente com uma cópia do rótulo do medicamento e da receita médica (Anexos II e III). O preço de venda dos medicamentos manipulados é calculado tendo em conta o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais da embalagem, segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho.¹³

Considero que a preparação de medicamentos manipulados foi, sem dúvida, um dos pontos fortes do meu estágio curricular, que me permitiu relembrar e consolidar conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como é o caso da Farmácia Galénica.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo

Desde junho de 2012 que foi instituída a prescrição e dispensa de medicamentos por Denominação Internacional Comum (DCI), ou seja, segundo a substância ativa.¹⁴ Esta medida permite que o utente tenha liberdade de escolha em relação ao medicamento, genérico ou de marca, cumprindo a prescrição do médico. Desta forma, durante todo o MICF somos familiarizados com os nomes dos fármacos, ou seja, das substâncias ativas. No entanto, quando chegamos à farmácia, apercebemo-nos de que a maioria dos utentes conhece os medicamentos através da sua denominação comercial. Enquanto estagiária, tive alguma dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo de diversos medicamentos, o que me levou a demorar mais tempo em inúmeros atendimentos, dificultou a resposta a várias dúvidas colocadas no atendimento e reduziu a minha autoconfiança no momento de aconselhar e esclarecer os utentes.

No entanto, através do contacto repetido com os medicamentos, quer na sua receção, quer na cedência, esta dificuldade acabou por ser ultrapassada.

2.2.2. Nível de preparação em certas áreas

Como referido anteriormente, considero que o MICF contempla um plano de estudos extremamente abrangente que permite a aquisição de conhecimentos nas mais diversas áreas.⁹ No entanto, durante o meu estágio na Farmácia do Fórum apercebi-me de que a preparação que tinha em algumas áreas era insuficiente para fazer um bom aconselhamento.

A Farmácia do Fórum, como uma das maiores farmácias de Coimbra, contém uma grande diversidade de produtos de dermofarmácia e cosmética. Para além da elevada quantidade de marcas disponíveis, neste âmbito, surgem, constantemente novos produtos assim como ocorre a reformulação de produtos já existentes. Assim, é de extrema importância a aquisição de conhecimentos nesta área, assim como a atualização constante dos mesmos. A unidade curricular de “Dermofarmácia e Cosmética” permite perceber quais as formulações que existem, quais as substâncias que as constituem e quais os componentes mais adequados a cada situação.¹⁵ No entanto, em contexto real, as competências adquiridas nesta unidade curricular são insuficientes para fazer um aconselhamento adequado e completo. Deste

modo, sinto que poderia ser uma mais-valia para os estudantes se, nesta unidade curricular, se apresentassem as várias marcas, assim como os produtos existentes no mercado e as situações a que se aplicam.

No que toca aos produtos de uso veterinário considero que as minhas dificuldades passaram não só pela escolha do produto mais indicado, mas também pela forma de utilização destes produtos. Na unidade curricular de “Preparações de Uso Veterinário” o conhecimento adquirido centra-se muito nos parâmetros farmacocinéticos e nas formas farmacêuticas disponíveis no mercado o que não se adequa à realidade vivida na farmácia.¹⁶ Assim, considero que seria benéfico uma reformulação no programa desta unidade curricular para que os conhecimentos adquiridos possam estar mais direcionados para a prática quotidiana em farmácia comunitária.

As dificuldades que encontrei nestas duas áreas foram encaradas como uma excelente oportunidade de aprendizagem. Desta forma, durante o estágio mantive-me atenta ao aconselhamento prestado pelos farmacêuticos nestas áreas, procurei esclarecer todas as minhas dúvidas com a equipa e, ao mesmo tempo, procurei ser autodidata investigando sobre os temas. Assim, com o passar do tempo acabei por ultrapassar este desafio e passei a fazer aconselhamentos, nestes domínios, com autonomia e qualidade.

2.2.3. Falta de contacto prático prévio com o Sifarma 2000®

O Sifarma® é o programa de gestão e atendimento utilizado na Farmácia do Fórum. Este *software* foi desenvolvido pela Glintt (*Global Intelligent Technology*) e é uma enorme mais-valia para a farmácia, permitindo a otimização das diversas atividades, assim como a poupança de tempo e recursos.

Este sistema possui inúmeras funcionalidades que facilitam o trabalho dos colaboradores da farmácia. Em primeiro lugar, permite fazer a maioria das encomendas assim como a sua receção, a gestão de *stocks*, o controlo de prazos de validade e, ainda, a realização de devoluções. No âmbito do atendimento, possibilita a criação de fichas para os vários utentes onde são armazenados os seus dados biográficos assim como informação sobre aquilo que adquirem na farmácia. Isto é uma grande vantagem, uma vez que nos permite visualizar quais os medicamentos que o doente costuma adquirir e quais os laboratórios dos mesmos, facilitando o atendimento. Para além disso, este sistema contém um separador de “Informação Científica” acerca de cada medicamento, onde se encontram descritas a sua composição química, indicações terapêuticas, reações adversas, precauções, contraindicações e interações. Isto permite-nos ter uma maior facilidade na obtenção de

informações sobre o produto assim como no esclarecimento de dúvidas. Por último, é de salientar que o programa dá um alerta quando o produto que estamos a dispensar não é o mesmo que o inserido na venda o que diminui consistentemente os erros no atendimento.

Devido à imensidão de funcionalidades que o programa contém, a sua utilização torna-se alvo de alguma complexidade, numa primeira instância. Devido à pandemia de COVID-19, o contacto com o Sifarma® em contexto académico passou por uma formação *on-line* sem a possibilidade de praticar a utilização do mesmo. Deste modo, numa fase inicial de habituação ao programa, surgiram algumas dúvidas, assim como alguns erros a nível informático, que fizeram com que os atendimentos fossem mais demorados e com que não prestasse tanta atenção ao utente como é suposto. Ao longo do tempo, a utilização deste *software* passou a ser mais rápida e automática o que permitiu que o foco central do atendimento fosse inteiramente o utente. Assim, apesar das dificuldades iniciais, considero que o Sifarma® é uma ferramenta essencial ao estagiário e que o auxilia bastante nos atendimentos que realiza.

Durante o meu estágio, tive a possibilidade de trabalhar com duas versões do Sifarma®: o Sifarma 2000® e o Sifarma Novo Módulo de Atendimento®. Numa perspetiva de comparação, considero que o Sifarma Novo Módulo de Atendimento® é mais intuitivo e apelativo em termos estéticos, no entanto, apresenta um défice de funcionalidades face ao Sifarma 2000®. O facto de ter utilizado continuamente as duas versões é, para mim, uma vantagem.

2.2.4. Insegurança e Inexperiência no contacto com o público

Muitas vezes, a farmácia é o primeiro local a que os doentes se deslocam para resolver os seus problemas de saúde. Neste sentido, é um dever do farmacêutico garantir a máxima qualidade do serviço que é prestado.¹⁷ Para isto, contribui uma formação constante e atualizada assim como a experiência que se vai adquirindo no atendimento ao público.

Como estagiária a iniciar o contacto com o público, carregava comigo uma grande dose de incertezas, inexperiência e falta de confiança. A junção destes três fatores fazia com que durante o atendimento o meu discurso não fosse suficientemente fluido e esclarecedor ou que não fosse totalmente autónoma, acabando por recorrer a algum dos membros da equipa. A confiança que depositaram em mim, a autonomia que me forneceram e os constantes encorajamentos foram os motores centrais para que ultrapassasse esta barreira. Assim, à medida que o tempo foi passando, fui ganhando mais experiência no atendimento e fui aprendendo como fazer um aconselhamento de qualidade. Tendo em conta isto,

considero que, apesar de o atendimento ao público ser a tarefa de que tinha mais receio foi também a tarefa mais gratificante que desempenhei.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações

Um dos deveres do farmacêutico passa por possuir um nível de competência que seja adequado à sua atividade profissional.³ Desta forma, a formação contínua é uma necessidade que permite a este profissional de saúde realizar um melhor aconselhamento assim como transmitir maior confiança ao utente.

Uma vez que, durante o meu estágio na Farmácia do Fórum passámos por um período de confinamento, a presença de delegados médicos na farmácia tornou-se bastante reduzida, impedindo a realização de formações em regime presencial. Mesmo assim, o mercado teve a capacidade de se adaptar e usufrui da oportunidade de assistir a uma vasta quantidade de formações *on-line*. De entre as formações que assisti, destaco as das La Roche Posay[®], Vichy[®], SkinCeuticals[®], BIODERMA[®], Eucerin[®], APIVITA[®] e, ainda, Uriage[®] (Anexos IV a VII). As formações destas marcas de dermocosmética incidiram sobre várias das suas gamas, explicando os constituintes dos produtos, as suas funções e quais as situações em que devem ser aconselhados. Isto permitiu-me aprofundar o meu conhecimento neste âmbito assim como realizar um aconselhamento mais personalizado e detalhado, face ao utente em questão.

Além disso, participei em algumas reuniões por videoconferência com delegados médicos onde tive a oportunidade de esclarecer dúvidas assim como conhecer alguns produtos e as situações específicas a que se aplicam. Exemplos disto, foram a apresentação do Milid[®] e do Allergodil[®], do laboratório Mylan[®] assim como a formação sobre saúde íntima feminina do laboratório Bayer.

2.3.2. Cartão da Farmácia do Fórum

A Farmácia do Fórum tem um cartão de pontos próprio que é utilizado pela maioria dos utentes que a frequentam. Este cartão permite o ganho de 1 ponto por cada euro gasto na farmácia e, quando um total de 200 pontos for atingido, o utente tem a possibilidade de descontar 5 euros na sua compra. Este cartão é uma mais-valia para a farmácia uma vez que, para além de fornecer aos utentes a possibilidade de poupar, é um fator de fidelização à farmácia.

2.3.3. Variedade de serviços disponibilizados

A Farmácia do Fórum disponibiliza aos seus utentes uma vasta quantidade de serviços. Dentro dos serviços farmacêuticos disponíveis destacam-se a medição dos parâmetros bioquímicos (*check up* saúde), a administração de vacinas e injetáveis e, mais recentemente, a preparação individualizada da medicação. Deste modo, como estagiária, tive a oportunidade de realizar a medição de alguns parâmetros bioquímicos como a pressão arterial, glicémia capilar e colesterol total e pude também assistir à administração de alguns injetáveis.

Para além dos serviços supracitados, a farmácia disponibiliza aos seus utentes outros serviços, realizados por profissionais externos à farmácia. Assim, a Farmácia do Fórum conta uma parceria com a dieta EasySlim® tendo no seu espaço, semanalmente, a contribuição de uma nutricionista que realiza consultas de nutrição. Também a podologia marca presença nesta farmácia, com a visita de uma podologista uma vez por mês.

Considero que a variedade de serviços prestados pela farmácia me deu uma perspetiva mais ampla do papel do farmacêutico como agente de saúde pública assim como me possibilitou adquirir conhecimentos mais específicos nestas áreas, através do contacto com os vários profissionais. Para além disso, estes serviços contribuem também para o aumento dos utentes que se deslocam à farmácia e para a heterogeneidade de atendimentos.

2.4. Ameaças

2.4.1. SARS-CoV-2

Em dezembro de 2019 surgiu em Wuhan, na China, o novo coronavírus, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Este vírus é o responsável pela doença denominada COVID-19 a qual é considerada, atualmente, uma ameaça emergente à saúde mundial. O período de incubação é de 2 a 14 dias antes do aparecimento dos sintomas nos quais se incluem a febre, tosse seca, falta de ar ou dores musculares.¹⁸ A transmissão pessoa-pessoa do vírus pode ocorrer de uma forma direta, através de contacto ou de uma forma área por meio de aerossóis ou durante procedimentos médicos. Nos modos de disseminação mais comuns incluem-se a tosse, o espirro, a inalação de gotículas e o contacto com as mucosas nasal, oral e ocular.¹⁹

A pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 obrigou a um conjunto de medidas que influenciaram bastante o meu estágio. Em primeiro lugar, o confinamento que vigorou entre 15 de janeiro e 3 de maio de 2021 levou a uma diminuição do número diário de utentes que recorrem à farmácia e, conseqüentemente, a um menor número de experiências de atendimento. Para além disso, a Direção Geral de Saúde (DGS) em conjunto com o

INFARMED I.P. elaboraram uma norma destinada às farmácias no sentido de estas protegerem os seus colaboradores e os cidadãos assim como impedirem a propagação do vírus.²⁰ Assim, a utilização de máscara por parte dos utentes e dos profissionais de saúde passou a ser obrigatória assim como a existência de acrílicos nos balcões de atendimento. Estas medidas tornaram-se uma barreira à comunicação e diminuíram a proximidade existente entre o utente e o farmacêutico.

Além das adversidades referidas anteriormente, este ambiente de pandemia de COVID-19 durante o meu estágio em farmácia comunitária trouxe-me um crescimento a nível pessoal e profissional que considero uma mais-valia para o meu futuro.

2.4.2. Medicamentos esgotados

Um dos problemas quotidianos encontrado nas farmácias a nível nacional é o dos medicamentos esgotados. Esta situação faz com que o acesso dos utentes aos medicamentos que habitualmente tomam possa ser condicionado, o que é um risco para a sua saúde e qualidade de vida. Neste contexto, caso seja possível, o doente pode substituir o medicamento que habitualmente tomava por um de outro laboratório ou então poderá ter de se dirigir ao médico para que este proceda à substituição do medicamento esgotado por um que se encontre no mercado. Por um lado, pude concluir que os utentes, muitas vezes, se mostram reticentes às trocas de laboratório com receio que o efeito do medicamento não seja o mesmo, que surjam efeitos adversos ou que se acabem por confundir na toma da medicação. Por outro lado, na situação de pandemia vivida durante o meu estágio, a dificuldade em ter uma consulta ou em contactar o médico era notória, dificultando o processo de substituição do medicamento. Por consequência, a insatisfação dos utentes nestas situações acabava por dificultar o atendimento e prejudicar a relação existente entre eles e o farmacêutico.

2.4.3. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

Desde 2005 que MNSRM, de uso humano, podem ser comercializados fora das farmácias, em estabelecimentos de venda de MNSRM. Estes medicamentos têm um regime de preços livre, salvaguardando as regras da concorrência.²¹

Nas imediações da Farmácia do Fórum podemos encontrar um destes estabelecimentos, o que traz à farmácia algumas problemáticas. Em primeiro lugar, devido à prática de preços extremamente competitivos alguns utentes optam por se dirigir a este local onde não é feito o devido aconselhamento farmacêutico. Esta situação favorece a automedicação e pode levar

ao uso irracional do medicamento. Para além disto, recorrentemente, há pessoas que se deslocam à farmácia solicitando aconselhamento sobre determinados produtos e depois acabam por os adquirir no estabelecimento de venda de MNSRM o que prejudica a farmácia em termos económicos.

Conclusão

As farmácias comunitárias são, muitas vezes, o primeiro sítio onde os cidadãos se deslocam para a resolução dos seus problemas de saúde. Após a realização deste estágio em farmácia comunitária, pude concluir que os farmacêuticos comunitários são o primeiro elo de contacto entre os cidadãos e o sistema de saúde e, por isso, responsáveis pela garantia da saúde e bem-estar da população.

Durante 5 anos de formação intensiva adquirimos conhecimentos base para o desempenho desta profissão, conhecimentos estes que são consolidados e enriquecidos com a realização do estágio curricular. Desta forma, considero que, acima de tudo, esta foi uma experiência que me permitiu um crescimento a nível pessoal e profissional imprescindível para o meu futuro enquanto farmacêutica.

Por fim, gostava de realçar que o balanço positivo que faço em relação a este período se deve, em grande parte, à compreensão, ao apoio e à partilha de conhecimento que me foram transmitidos por toda a equipa da Farmácia do Fórum. A vida de um farmacêutico é pautada de constante formação e atualização de conhecimentos e, por isso, considero que este foi só o primeiro grande desafio que enfrentei como profissional desta área.

Referências Bibliográficas

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO - **Diretiva 2013/55/UE, de 20 de novembro de 2013.** [Acedido a 9 de abril de 2021]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055>
2. FACULDADE DE FARMÁCIA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Estágio Curricular.** [Acedido a 9 de abril de 2021]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2020-2021?common_core=true&type=ram&id=1172
3. SANTOS, H.J.; CUNHA, I.N.; COELHO, P.V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF).** Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos. 3ª edição (2009).
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [Acedido a 9 de abril de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária.** [Acedido a 10 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
6. FARMÁCIA DO FÓRUM - **Sobre Nós.** [Acedido a 10 de abril de 2021]. Disponível em: <http://farmaciadoforum.com/home/>
7. GUREL, E.; TAT, M. - **SWOT Analysis: A Theoretical Review.** The Journal of International Social Research. 10:51 (2017) 994–1006.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 de agosto.** [Acedido a 23 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/179071>
9. FACULDADE DE FARMÁCIA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.** [Acedido a 23 de abril de 2021]. Disponível em: <https://apps.uc.pt/courses/pt/course/1172>
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.** [Acedido a 23 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/223251>
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro.**

- [Acedido a 23 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/3185393>
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho**. [Acedido a 24 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>
 13. MINISTÉRIOS DA ECONOMIA E DA SAÚDE - **Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho**. [Acedido a 24 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>
 14. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n.º 11/2012, de 8 de março**. [Acedido a 24 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/542271>
 15. FACULDADE DE FARMÁCIA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Dermofarmácia e Cosmética**. [Acedido a 24 de abril de 2021]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86965/20001/2020-2021?common_core=true&type=ram&id=1172
 16. FACULDADE DE FARMÁCIA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Preparações de Uso Veterinário**. [Acedido a 24 de abril de 2021]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/25336/20001/2020-2021?common_core=true&type=ram&id=1172
 17. GRUPO DAS BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA - **Linhas de Orientação - Indicação Farmacêutica**. [Acedido a 24 de abril de 2021]. Disponível em: https://www.ofnorte.pt/upload/documentos/522787-354791-Ind_Farmaceutica.pdf
 18. AL-QUTEIMAT, O.M.; AMER, A.M. - **SARS-CoV-2 outbreak: How can pharmacists help?** Research in Social and Administrative Pharmacy. ISSN 15517411. 17:2 (2021) 480–482.
 19. UMAKANTHAN, S.; SAHU, P; RANADE, A.V.; BUKELO, M.M.; RAO, J.S.; ABRAHAO-MACHADO, L.F.; DAHAL, S; KUMAR, H.; KV, D. - **Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. Postgraduate Medical Journal. ISSN 14690756. 96:1142 (2020) 753–758.
 20. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Norma n.º 0003/2020, Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19), Farmácias Comunitárias**. [Acedido a 30 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032020-de-19032020-pdf.aspx>
 21. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto**. [Acedido

a 30 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/243692>

22. SILFARMA - **Cistisil**. [Acedido a 20 de abril de 2021]. Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/cistisil/>
23. INFARMED, I. P. - **ALLERGODIL, 0,5 mg/mL, colírio, solução - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 27 de abril de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
24. INFARMED, I. P. - **Daflon 1000, 1000 mg comprimido revestido por película - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 2 de maio de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
25. INFARMED, I. P. - **Procto-Glyvenol 50 mg/g + 20 mg/g, Creme rectal - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 2 de maio de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Anexos

Anexo I: Casos Clínicos

Caso Clínico 1: Utente do sexo feminino dirige-se à farmácia queixando-se dos seguintes sintomas: vontade constante e algum desconforto ao urinar e sensação de peso na bexiga. Pela descrição dos sintomas constatei que se tratava de uma infeção urinária. Questionei a senhora acerca da duração da sintomatologia ao que me respondeu que se sentia assim há um dia e que, devido à pandemia, não tinha conseguido marcar uma consulta com o seu médico de família. Uma vez que se tratava de uma infeção urinária em estado inicial e que não existiam sintomas de maior gravidade como o sangue na urina ou a febre optei por aconselhar a toma do suplemento alimentar Cistisil[®]. Este tem na sua composição arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*) que impede a fixação da bactéria ao trato urinário, cavalinha (*Equisetum arvense*) e uva-ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*) com propriedades diuréticas, aumentando o volume da urina e a eliminação dos patogénios que provocam a infeção e, ainda, fruto-oligossacarídeos (FOS), pré-bióticos que contribuem para a manutenção do equilíbrio da microbiota. Recomendei à utente que tomasse 1 comprimido de 12 em 12 horas nos primeiros dez dias e, depois, 1 comprimido por dia por mais 10 dias.²² Para além disso, também referi as medidas não farmacológicas que deveria ter em conta como beber bastante água ao longo do dia (no mínimo 2 litros), manter uma higiene íntima adequada, evitar o uso de roupa muito justa e optar por usar roupa íntima de algodão.

Caso Clínico 2: Rapariga de cerca de 20 anos dirige-se à farmácia solicitando um produto que melhorasse os seus sintomas recentes de comichão nos olhos, lacrimejo constante e sensação de areia. Questionei se tinha dor ou se notava alguma secreção espessa e amarelada no olho, ao que me respondeu que não, por isso, excluí a hipótese de conjuntivite bacteriana. Para além disso perguntei se já era habitual ter alergias sazonais e a utente referiu que já era “uma situação recorrente todos os anos”. Após perceber que não tinha mais sintomas de alergia além dos sintomas oculares e, tratando-se de uma situação de conjuntivite alérgica sazonal, indiquei a utilização de Allergodil[®] colírio, aconselhando a colocação de uma gota em cada olho duas vezes ao dia, de manhã e há noite. Este produto contém azelastina, um anti-histamínico que diminui a sintomatologia da conjuntivite alérgica sazonal.²³ Como medidas não farmacológicas recomendei que tentasse evitar a exposição a alérgenos, nomeadamente, evitar estar em locais onde existisse muito pólen assim como manter as janelas de casa fechadas na altura de primavera para que os alérgenos não entrassem.

Caso Clínico 3: Utente do sexo masculino com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia com sintomas de prolapso, dor e prurido anal, solicitando algo para aliviar a sua crise hemorroidária. Após perceber que se tratava de uma situação de hemorroidas externas e que não era a primeira vez que o utente tinha uma crise, comecei por recomendar algumas medidas não farmacológicas como a realização de exercício físico, o aumento da ingestão de fibras, a redução do aporte de hidratos de carbono, evitar alimentos muito condimentados assim como o café e o álcool, limpar a zona anal suavemente, fazer a higienização 2 a 3 vezes por dia com água tépida durante 10 a 15 minutos e evitar longos períodos de tempo em posição ereta ou sentada. Em seguida, aconselhei a toma de Daflon[®]1000 para o tratamento do prolapso hemorroidário. Este é constituído por bioflavonoides que são compostos venotrópicos que permitem reduzir a estase e distensibilidade venosa. Nesta situação de crise hemorroidária, deve ser tomado 1 comprimido 3 vezes ao dia nos primeiros 4 dias, 1 comprimido 2 vezes ao dia nos 3 dias seguintes e, uma vez que estas crises são situações recorrentes, deve tomar continuamente 1 comprimido por dia para evitar recidivas.²⁴ Para além disso, recomendei a aplicação do creme retal Procto-Glyvenol[®] de manhã e há noite, após higienização da zona, até alívio dos sintomas. Este creme é composto por tribenosido, que reduz a permeabilidade capilar, melhora o tónus vascular e possui propriedades anti-inflamatórias e por cloridrato de lidocaína, um anestésico local que permite aliviar a dor, prurido e ardor associado às hemorroidas.²⁵

Anexo II: Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado

FARMÁCIA DO FORUM Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Página 1 de 3

Medicamento: Cápsulas Minoxidil 1mg
 Teor em substância(s) ativa(s): 1mg de minoxidil por cápsula

Forma farmacéutica: Cápsulas Data de preparação: 08/03/2021

Número do lote: 30/2021 Quantidade a preparar: 90 cáps (100)

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e peso	Rubrica do Supervisor e data
Minoxidil	180237-21	Acofarm		0,1g	0,1g	0,1g	<i>[assinatura]</i>	
Amido de milho	19030-411-00005	Fagron		48,464g	48,464g	48,464g	<i>[assinatura]</i>	
Cápsulas 0 (Fagroncaps 0 Brancas e Azuis)	117959023-0F-226936	Fagron		100	100	100	<i>[assinatura]</i>	

Preparação Rubrica do Operador

1. Verificar o estado de limpeza do material; *[assinatura]*
2. Pesar o Minoxidil e transferir para alforfiz de vidro; *[assinatura]*
3. Pesar o amido de milho a utilizar e reservar; *[assinatura]*
4. Adicionar o amido de milho pelo Método de Diluição Geométrica; *[assinatura]*
5. Proceder ao encapsulamento da mistura; *[assinatura]*
6. Acondicionar as cápsulas e rotular. *[assinatura]*

Embalagem

Tipo de embalagem:
 Capacidade do recipiente:

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Venalink pack cartão		

Operador: *[assinatura]*

IMP.10.2

FARMÁCIA DO FORUM Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Página 2 de 3

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:
 Local fresco e seco. Operador: *[assinatura]*

Prazo de utilização:
 3 meses Operador: *[assinatura]*

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Cor	Branco	Conforme	
Aspecto	Homogêneo	Conforme	
Homogeneidade de massa (Cápsulas) (Desvio limite em percentagem da massa média <10%)	<1%	Conforme	

Aprovado Rejeitado

Supervisor: *[assinatura]*

Nome, morada e telefone do doente

Nome do prescriptor

Anotações

IMP.10.2

FARMÁCIA DO FORUM Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Página 3 de 3

Cálculo do preço de venda

MATERIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação	
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço				
Minoxidil	100g	22,73€	1g	0,2273€	0,1g	2,5	0,5682€	
Amido de Milho	1kg	19,40€	1g	0,019€	48,464g	1,9	1,426€	
Cápsulas Numero 0	1000	11,79€	1 caps.	0,0118€	90	1,0	1,06€	
							subtotal A	2,994€

HONORARIOS DE MANIPULAÇÃO:

valor referente à quantidade base	forma farmacéutica	quantidade	F (K)	factor multiplicativo	valor	
Valor adicional	Cápsulas	40	0,05	0,01	2,00€	
					subtotal B	24,75€

MATERIAL DE EMBALAGEM:

matérias de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor	
Venalink Pack	1,09€	3	1,2	3,924€	
				subtotal C	3,924€

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3	41,03€
+ IVA	2,46€
D	43,49€

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	valor
E			

PREÇO FINAL: D+E = 43,50€

Operador: *[assinatura]* Supervisor: _____

Rubrica do Diretor Técnico *[assinatura]* Data: 08/03/21

IMP.10.2

FARMÁCIA DO FORUM $n = 0,603$ Controlo do Qualidade

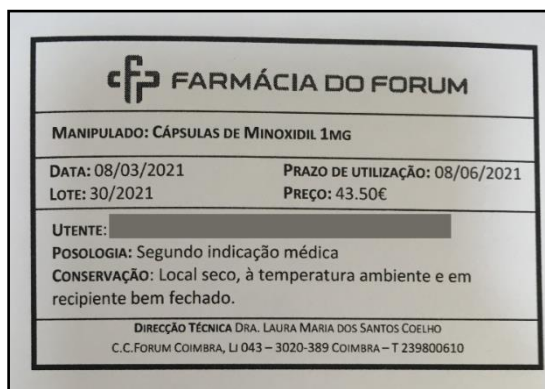
$M_0 = 0,609$
 $M_3 = 0,605$
 $M_4 = 0,601$
 $M_5 = 0,615$
 $M_6 = 0,618$
 $M_7 = 0,615$
 $M_8 = 0,602$
 $M_9 = 0,603$
 $M_{10} = 0,611$

$\bar{x} = 0,6102$

$[0,54918 ; 0,64122]$

$< 1\%$ do peso do conteúdo
 digito da média Conforme

Anexo III: Rótulo do Medicamento Manipulado



Anexo IV: Certificados de Participação nas Formações da Uriage®



Anexo V: Certificados de Participação nas Formações da Eucerin®



Anexo VI: Certificados de Participação nas Formações da Academia Cosmética Activa



Anexo VII: Certificados de Participação no Dermacongress



PARTE B

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma[®]



Sob orientação da Doutora Maria Alexandra de Castro Albuquerque Rocha Gonçalves

Lista de Abreviaturas

CV	<i>Curriculum Vitae</i>
DAG	Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IF	Indústria Farmacêutica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SOP	Procedimento Operativo Normalizado
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) contempla um plano de estudos de elevada abrangência que aborda extensivamente todas as atividades relacionadas com o ato farmacêutico. Deste modo, os estudantes do MICF, ao fim de 5 anos, são considerados profissionais de saúde e especialistas do medicamento que se encontram capacitados para desempenhar qualquer função relacionada com o ciclo de vida do medicamento.¹ É, neste contexto que surge a unidade curricular “Estágio Curricular” que permite aos estudantes finalistas do MICF o contacto com a prática profissional possibilitando a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso assim como a aquisição de novas competências essenciais ao exercício da profissão.² Na FFUC, além do estágio curricular obrigatório em farmácia comunitária, é oferecida ao estudante a oportunidade de realização de outro estágio curricular numa área relacionada com o circuito do medicamento. Deste modo, optei por escolher a área da Indústria Farmacêutica (IF) para a realização do meu segundo estágio.

O farmacêutico é um agente de saúde pública dotado de variadas competências que lhe permitem o exercício do ato farmacêutico. Algumas das atividades que o integram são, por exemplo, o desenvolvimento e a preparação de formas farmacêuticas e o registo, fabrico e controlo quer de medicamentos de uso humano quer de medicamentos de uso veterinário, assim como, de dispositivos médicos.³ Estas são atividades profundamente presentes ao nível da IF, onde o farmacêutico é essencial para assegurar o conhecimento técnico-científico e o respeito pelas boas práticas de fabrico.

Assim, o presente relatório tem como finalidade a realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) que analisa o estágio realizado no Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico (DAG) na Bluepharma[®], entre 3 de maio e 30 de julho, sob a orientação da Doutora Maria Alexandra de Castro Albuquerque Rocha Gonçalves.

I. Bluepharma[®]

A Bluepharma[®] é uma empresa farmacêutica sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra, que se dedica ao fabrico, investigação, desenvolvimento e comercialização de medicamentos. Esta indústria conta já com 20 anos de atividade, tendo sido adquirida à multinacional alemã, Bayer, em fevereiro de 2001, por um grupo de profissionais ligados ao setor farmacêutico.⁴ Desde então, o grupo Bluepharma[®] tem evoluído abruptamente tornando-se uma empresa de reconhecimento internacional ao nível da inovação e empreendedorismo. Atualmente, é

um grupo económico com cerca de 700 trabalhadores e 20 empresas que exporta a maioria da sua produção para mais de 40 países.⁵

Durante o período de estágio, fui alocada no DAG, departamento responsável pelo desenvolvimento e validação de métodos analíticos.⁶ Neste departamento tive a oportunidade de contactar com uma grande variedade de tarefas, algumas de carácter prático e outras de carácter teórico. A nível prático, acompanhei os analistas no desenvolvimento de vários métodos analíticos o que foi crucial para a compreensão do raciocínio na criação de um método analítico e desenvolvimento de um pensamento crítico no que diz respeito aos resultados obtidos. Por outro lado, a componente teórica passou pela criação de modelos uniformizados de relatórios de vários métodos analíticos como os métodos de conteúdo, produtos de degradação e dissolução. A criação destes modelos permite que os relatórios sejam semelhantes entre si em termos de formatação, minimiza os erros decorrentes da transcrição de informação e, para além disso, reduz o tempo que os analistas despendem na criação de novos relatórios.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma estratégia de análise de determinada atividade que contempla a avaliação de componentes internos e externos. A nível interno são analisados os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) e a nível externo as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).⁷ Deste modo, a análise SWOT que se segue pretende analisar o estágio que realizei na Bluepharma[®] através da enumeração e descrição de vários fatores que considerei relevantes (Figura 1).

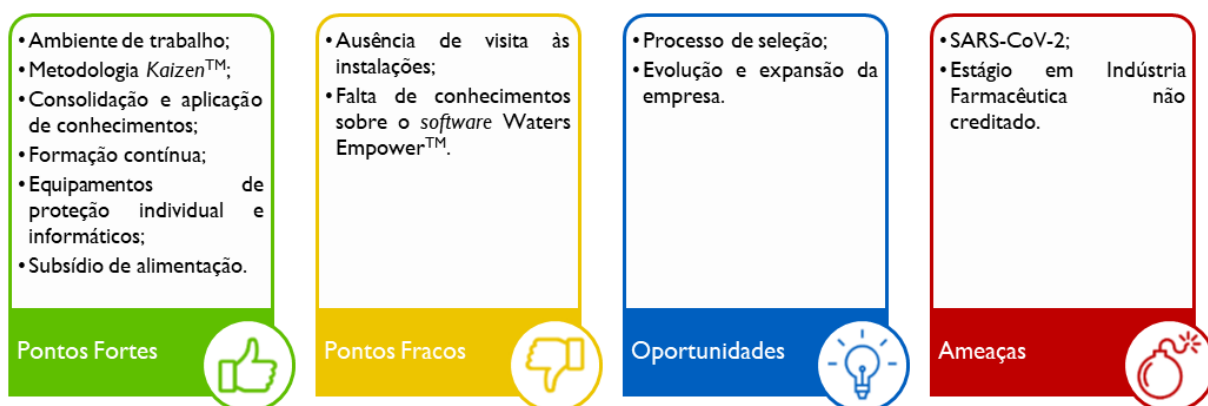


Figura 1: Diagrama representativo da análise SWOT do estágio curricular em Indústria Farmacêutica.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Ambiente de trabalho

Os recursos humanos são uma das chaves do sucesso de qualquer empresa e a Bluepharma® não é exceção. Esta indústria procura consistentemente profissionais de elevada qualidade e com a formação mais adequada às tarefas que irão desempenhar.

O DAG é constituído por uma equipa jovem onde prepondera o dinamismo, profissionalismo e entreajuda. Neste departamento, fui recebida com uma enorme boa-disposição o que facilitou a minha integração na equipa. Para além disso, existiu uma grande disponibilidade por parte dos colaboradores do DAG para me transmitirem os seus conhecimentos o que se tornou um ponto crucial na minha progressão. Também o facto de ser tratada como se fosse uma colaboradora da empresa foi fundamental para que me sentisse acolhida e confortável, quer para colocar as minhas questões quer para dar a minha opinião.

2.1.2. Metodologia Kaizen™

A metodologia Kaizen™ é um modelo de gestão de origem japonesa que tem por base a melhoria contínua e que está implementado em todos os processos que decorrem na Bluepharma®.⁸ A empresa conta com uma equipa especializada, denominada Bluelean, que é responsável pela realização de várias ações de melhoria contínua.

O termo “Kaizen” significa mudança (“Kai”) para melhor (“Zen”) e consiste numa abordagem que tem como objetivo a melhoria contínua.⁸ Esta assenta em 5 pilares fundamentais: criar valor para o cliente melhorando a sua experiência; eliminar as atividades que não acrescentam valor; melhorias no *gemba*, no local onde a ação acontece; envolver os colaboradores através da organização das equipas e definição de objetivos; e gestão visual, tornando os processos visíveis e à prova de erro. A aplicação desta metodologia contribui para a otimização de processos, minimização do erro e melhoria da qualidade dos produtos.⁹

No DAG, a metodologia Kaizen™ é implementada através da realização de reuniões diárias com a duração de 15 minutos em que cada colaborador do departamento expõe as tarefas que está a por em prática assim como os problemas e as dúvidas que surgem aquando da realização das tarefas. Estas reuniões são de extrema importância uma vez que, por um lado, permitem que todos estejam a par dos planos de trabalho que estão a ser desenvolvidos e, por outro lado, fomenta a resolução de problemas através da troca de opiniões entre os vários colaboradores.

2.1.3. Consolidação e aplicação de conhecimentos

O plano de estudos do MICF apresenta uma elevada abrangência de modo a garantir que os estudantes têm formação em todas as áreas profissionais envolvidas no ciclo de vida do medicamento, sendo que a IF não é exceção.¹ Durante a realização do estágio curricular na Bluepharma[®] apercebi-me de que trazia uma grande bagagem teórica, adquirida em unidades curriculares como Métodos Instrumentais de Análise (I e II), Tecnologia Farmacêutica (I,II e III) e Química Farmacêutica (I e II), que foram fundamentais para a perceção das tarefas realizadas no DAG assim como para o meu desempenho enquanto estagiária.

No DAG, tive a oportunidade de contactar, em contexto prático, com a técnica de *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) o que complementou o conhecimento teórico que tinha da mesma. A HPLC é uma técnica de separação de compostos químicos, utilizada para identificar e quantificar componentes químicos presentes numa mistura. A separação baseia-se na interação entre as moléculas da amostra e 2 fases, a fase móvel e a fase estacionária (coluna cromatográfica preenchida com partículas sólidas). À saída da coluna cromatográfica encontra-se um detetor que permite a identificação dos compostos e a representação gráfica em forma de cromatograma. O tempo de retenção é o tempo que o composto químico em conjunto com a fase móvel demora a percorrer a fase estacionária (coluna cromatográfica) e a atingir o detetor. Este parâmetro pode ser alterado por diversos fatores como o tipo de coluna cromatográfica, nomeadamente, o comprimento e diâmetro, o fluxo a que circula a fase móvel, entre outros. No DAG, esta é uma das técnicas mais utilizadas para o desenvolvimento de métodos analíticos e, por isso, torna-se fundamental ter um conhecimento aprofundado da técnica para o desenvolvimento de métodos analíticos adequados.

2.1.4. Formação contínua

A Bluepharma[®] é uma empresa que prima pela formação oferecida aos seus estagiários e colaboradores garantindo, deste modo, que estes têm os conhecimentos necessários para exercer as suas funções com a máxima qualidade. O plano de integração da empresa consiste na leitura de vários Procedimentos Operativos Normalizados (SOPs) assim como na realização de várias ações de formação. Inicialmente, estas formações são de carácter geral incidindo no modo de funcionamento da empresa e nas ferramentas complementares. Assim, tive a oportunidade de assistir a sessões de formação de “Enquadramento, evolução histórica da Bluepharma e Política de Recursos Humanos”, “Plano de Contingência (COVID-19)”, “SISQUAL - Plataforma de Gestão de Tempos”, “Veeva Vault: Sistema de

Documentação e Introdução aos Processos de Qualidade, “Sistemas de Informação”, “Melhoria Contínua”, “SGI: Segurança e Saúde no Trabalho”, “SGI: Ambiente”, “SGI: Qualidade e GMP”, “SGI: Investigação, Desenvolvimento e Inovação”, “Introdução aos Assuntos Regulamentares” e “Noções de Farmacovigilância: Reações Adversas Medicamentosas”. Após estas formações transversais a todos os colaboradores da empresa pude assistir a formações direcionadas ao DAG como “*Lab Investigations no Veeva Vault QMS*”, “*Investigation of Laboratorial Failures*”, “Boas Práticas de Pesagem”, “Procedimentos Básicos de Laboratório”, “HPLC - Equipamentos”, “HPLC - Troubleshooting”, “Regras da Indústria Farmacêutica e Procedimentos Laboratoriais”, “Validação de Métodos Analíticos”, “Desenvolvimento de Métodos Analíticos” e “Desenvolvimento de Métodos de Dissolução”.

Considero que este foi um dos pontos mais positivos do meu estágio curricular na Bluepharma® uma vez que este plano de integração permitiu, por um lado, uma melhor e mais rápida adaptação ao sistema de funcionamento da empresa e, por outro lado, a aquisição de conhecimentos úteis durante o período de estágio e, a longo prazo, no meu percurso profissional.

2.1.5. Equipamentos de proteção individual e informáticos

No primeiro dia de estágio curricular na Bluepharma®, após uma sessão de boas-vindas à empresa e atribuição de uma tutora, foram fornecidos a todos os estagiários diversos equipamentos relevantes para a execução das tarefas que iriam desempenhar. Assim, a nível informático cada estagiário recebeu um computador assim como o respetivo carregador, uma mochila para o transportar e um rato. Estes equipamentos permitem que cada colaborador tenha acesso a plataformas e documentos oficiais e que possa realizar teletrabalho quando for pertinente, permitindo uma elevada rentabilização laboral. Para além disso, foi também fornecido um cartão de identificação que permite ter o acesso às instalações da Bluepharma®. Em último lugar, uma vez que o meu estágio se realizou em ambiente laboratorial, também me foram cedidos Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) onde se inclui a bata de laboratório, óculos de proteção, calçado de segurança e semimáscara respiratória.

2.1.6. Subsídio de alimentação

No início do período de estágio, a Bluepharma® fornece aos estudantes que estão em estágio curricular um cartão refeição onde, mensalmente, é depositado o valor do subsídio de alimentação que tem em vista auxiliar no pagamento das despesas associadas à

alimentação. Uma vez que vivenciamos um período de crise económica e que a realização do estágio curricular acarreta despesas associadas de transporte, alojamento e alimentação, considero que este foi um ponto positivo de elevada importância.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Ausência de visita às instalações

Numa fase inicial do estágio, os novos colaboradores e estagiários foram convidados para uma sessão de acolhimento realizada pelo Dr. Paulo Barradas, presidente do conselho de administração da Bluepharma®. Esta sessão foi bastante relevante uma vez que ficámos a conhecer a história da empresa assim como a sua visão, missão e valores. No entanto, ao contrário do que costuma ser feito nos anos anteriores, não tivemos a oportunidade de realizar a visita às instalações após a sessão de acolhimento, devido à atual situação pandémica. Considero este fator um ponto fraco, uma vez que nos impediu de ter uma perspetiva geral das instalações da empresa assim como dos equipamentos utilizados e procedimentos efetuados em cada setor.

2.2.2. Falta de conhecimentos sobre o *software* Waters Empower™

Como referido anteriormente, uma das técnicas mais utilizadas no DAG é a HPLC. Para tal, é fundamental a utilização de um *software* de dados de cromatografia que, no caso da Bluepharma®, é o Waters Empower™. Este programa tem a capacidade de facilitar a aquisição, gestão e processamento de resultados cromatográficos. Durante o período de estágio em que acompanhei os analistas do DAG tive a oportunidade de observar continuamente a utilização deste *software*. Apesar de ter uma interface relativamente intuitiva, dada a infinidade de comandos que apresenta e a quantidade de tarefas que permite realizar, torna-se difícil a manipulação deste programa na ausência de formação para tal. Assim, uma das dificuldades com que me deparei foi a compreensão e utilização deste *software*. Esta dificuldade foi sendo colmatada ao longo do período de estágio através dos ensinamentos transmitidos pelos analistas do DAG assim como pelo treino na utilização do Waters Empower™.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Processo de seleção

Na Bluepharma[®], o processo de seleção de estagiários curriculares diverge bastante da maioria dos outros locais de estágio. Para que se possam candidatar a estágio nesta empresa, os estudantes finalistas têm de enviar o seu *Curriculum Vitae* (CV) assim como escolher o departamento onde gostariam de ingressar. Após a análise da candidatura pela equipa de recursos humanos da Bluepharma[®] é realizada uma entrevista onde são questionados e avaliados diversos pontos relacionados quer com a formação académica quer com a formação pessoal. Seguidamente, é feita uma seleção de quais os estudantes que irão, efetivamente, realizar estágio curricular na empresa e estes são, depois, informados por chamada telefónica ou *e-mail*.

Considero este processo de candidatura, entrevista e seleção uma excelente oportunidade devido a vários fatores. Em primeiro lugar, o facto de a empresa valorizar diversos pontos relativos ao percurso académico e pessoal dos candidatos e não se focar apenas na média curricular é um ponto benéfico para os futuros estagiários. Por outro lado, o facto de se proceder à realização de uma entrevista prepara os estudantes finalistas para o que irão enfrentar aquando a sua entrada no mercado de trabalho.

2.3.2. Evolução e expansão da empresa

A Bluepharma[®] é uma empresa que baseia a sua estratégia no investimento, qualidade, inovação, estabelecimento de parcerias e internacionalização. Posto isto, ao longo de 20 anos a empresa evoluiu de forma sustentada apostando na criação de postos de trabalho passando de 58 a 750 trabalhadores. Para além disso, a empresa tem vários projetos expansivos em curso como a remodelação da fábrica em São Martinho do Bispo, a criação de novas instalações em Eiras e, ainda, a criação do Bluepharma Park, em Cernache.¹⁰ Este conjunto de ampliações abrirá, certamente, portas para novas contratações o que poderá representar uma oportunidade na minha futura atividade profissional.

2.4. Ameaças

2.4.1. SARS-CoV-2

O novo coronavírus, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), é o vírus responsável pela doença com a denominação de COVID-19 que levou ao surgimento da atual pandemia mundial. Esta doença caracteriza-se pela presença de uma elevada

heterogeneidade de sintomas onde se incluem a febre, tosse seca, falta de ar ou dores musculares.¹¹ Para além disso, a transmissão pessoa-pessoa pode ocorrer tanto através do contacto direto como por meio de aerossóis através, por exemplo, da tosse, espirro ou inalação de gotículas.¹²

O novo coronavírus, que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, disseminou-se pelo mundo e levou a um conjunto de medidas que alteraram de forma radical a vida pessoal e profissional de todos.¹¹ A Bluepharma® não foi exceção e, de forma a garantir a continuidade da sua atividade aliada à segurança e saúde de todos os seus colaboradores, criou um plano de contingência que inclui um conjunto de medidas com vista à prevenção e contenção da propagação da COVID-19. Estas medidas incluem o estabelecimento de uma distância de segurança entre os trabalhadores, a realização de teletrabalho nos departamentos onde isso é possível, a criação de turnos de trabalho desfasados em áreas laboratoriais e a fixação de horários para frequência da cantina.

No caso particular do DAG as medidas tomadas passaram pela criação de turnos de trabalho desfasados e a realização de teletrabalho quando as tarefas assim o permitissem. Deste modo, durante o período de estágio fui inserida num turno com metade da equipa do departamento o que me impossibilitou o contacto com a outra metade que se encontrava no outro turno. Apesar disso, tive a oportunidade de conhecer todos os colaboradores do DAG, mesmo que a nível remoto, através da realização das reuniões *Kaizen*TM diárias.

Assim, apesar das circunstâncias, é de louvar o facto de a Bluepharma® ter permitido a realização de estágios curriculares quer em regime de teletrabalho quer em regime presencial, tornando possível esta experiência enriquecedora a nível pessoal e profissional.

2.4.2. Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado

De acordo com a legislação em vigor, a obtenção do título de formação de farmacêutico prevê a realização de, pelo menos, 5 anos de formação, os quais incluem formação teórica e prática durante 4 anos e, no final, a realização de um estágio durante um período mínimo de 6 meses, em farmácia aberta ao público ou num hospital.¹³ Como se pode constatar, a realização de um estágio em IF não se inclui em nenhuma das modalidades abrangidas pela unidade curricular “Estágio Curricular” do MICF e, por isso, aos estudantes que optam pela realização do mesmo é exigido um número mínimo de 810 horas de estágio em farmácia comunitária à semelhança de quem opta por fazer apenas farmácia comunitária.¹⁴ Assim, por um lado, isto é visto como uma desvantagem que pressupõe um maior esforço para quem opta por frequentar um estágio em IF e pode ser considerado um fator desencorajador para

a realização de estágios nesta área. Por outro lado, também é tido como um fator de diferenciação que permite aos estudantes finalistas do MICF o contacto com a realidade de uma carreira em IF e o possível ingresso nesta.

Conclusão

O farmacêutico é o profissional responsável pelo desenvolvimento e preparação de formas farmacêuticas assim como registo, fabrico e controlo de medicamentos e, por isso, a sua presença na IF é tida como fundamental. Durante o estágio curricular que realizei na Bluepharma® tive a oportunidade de conhecer a realidade desta área profissional assim como adquirir conhecimentos para a realização das mais diversas tarefas desempenhadas por um farmacêutico neste contexto.

Sendo a IF um setor de alta competitividade, só singram neste meio profissionais de excelência com uma formação teórica sólida e experiência na aplicação prática dos seus conhecimentos. Enquanto o plano de estudos do MICF permite aos estudantes a aquisição de conhecimentos teóricos, a realização do estágio curricular em IF permite o contacto prático com a área e, por isso, é considerada uma mais-valia para o ingresso dos futuros farmacêuticos neste ramo profissional.

A experiência que tive na Bluepharma® possibilitou a minha evolução quer a nível profissional quer a nível pessoal, através da consolidação e aquisição de diversos conhecimentos e valores. Para além disso, foi um privilégio ter tido o acompanhamento de toda a equipa do DAG que prima pela competência, profissionalismo e empenho. A presença de uma constante boa-disposição e espírito de entreatajuda foram fatores fundamentais para o balanço positivo que faço deste estágio.

Referências Bibliográficas

1. FACULDADE DE FARMÁCIA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Plano de Estudos**. [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/programme/1172/2021-2022?id_branch=20001
2. FACULDADE DE FARMÁCIA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Estágio Curricular**. [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2020-2021?common_core=true&type=ram&id=1172
3. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro**. [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/70186240>
4. BLUEPHARMA - **Quem somos**. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
5. BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma**. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
6. BLUEPHARMA - **Desenvolvimento Galénico & Analítico**. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/innovation/development.php>
7. GUREL, E.; TAT, M. - **SWOT Analysis: A Theoretical Review**. The Journal of International Social Research. 10:51 (2017) 994–1006.
8. HELMOLD, M. - **Kaizen: Continuous Improvements in Small Steps**. ISBN 9783030469801.
9. KAIZEN INSTITUTE - **What is KAIZEN™**. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>
10. BLUEPHARMA - **Notícias**. [Acedido a 3 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/communication-news.php>
11. AL-QUTEIMAT, O.M.; AMER, A.M. - **SARS-CoV-2 outbreak: How can pharmacists help?** Research in Social and Administrative Pharmacy. ISSN 15517411. 17:2 (2021) 480–482.
12. UMAKANTHAN, S.; SAHU, P; RANADE, A.V.; BUKELO, M.M.; RAO, J.S.; ABRAHAO-MACHADO, L.F.; DAHAL, S; KUMAR, H.; KV, D. - **Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. Postgraduate Medical Journal. ISSN 14690756. 96:1142 (2020) 753–758.

13. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO - **Diretiva 2013/55/EU, de 20 de novembro.** [Acedido a 10 de julho de 2021]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>
14. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Despacho n.º 11765/2018, de 7 de dezembro.** [Acedido a 10 de julho de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/117279378>

PARTE C

Monografia

“Potencial terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento de
Perturbações do Espectro do Autismo”

Sob orientação da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos

Lista de Abreviaturas

2-AG	2-araquidonilglicerol
AA	Ácido Araquidónico
AC	Adenilato Ciclase
ACM	Autorização de Colocação no Mercado
AEA	N-araquidoniletanolamina
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
APSI	<i>Autism Parenting Stress Index</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
cAMP	Adenosina Monofosfato Cíclico
CBD	Canabidiol
CBDV	Canabidivarina
CDT	Comissão para a Dissuasão da Toxicodependência
CGI-I	<i>Clinical Global Impression-Improvement</i>
CNV	Variação no Número de Cópias
DAG	Diacilglicerol
DAGL	Lipase do Diacilglicerol
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAAH	Hidrolase das Amidases dos Ácidos Gordos
fALFF	Flutuações de Baixa Frequência
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido Gama-aminobutírico
GPCR	Recetor Órfão Acoplado à Proteína G
HSQ-ASD	<i>Home Situations Questionnaire - Autism Spectrum Disorder</i>

INFARMED	Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.
MAGL	Lipase do Monoacilglicerol
MAPK	Proteína Cinase Ativada por Mitógenos
NAPE	N-acil-fosfatidiletanolamina
NAPE-PLD	Fosfolipase D Específica da N-acil-fosfatidiletanolamina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEA	Perturbação do Espectro do Autismo
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
PKA	Proteína Cinase A
PPAR	Recetor Nuclear Ativado por Proliferadores de Peroxissoma
Recetor 5-HT	Recetor da Serotonina
Recetor CB1	Recetor Canabinóide do tipo 1
Recetor CB2	Recetor Canabinóide do tipo 2
SCV	Sistema Cardiovascular
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Polimorfismo de Nucleótido Único
SRS-2	<i>Social Responsiveness Scale - second edition</i>
THC	Δ^9 -tetrahydrocannabinol
TRPV	Recetor de Potencial Transitório Vanilóide
UE	União Europeia

Resumo

A *Cannabis sativa* L. é uma planta com propriedades medicinais conhecidas há milhares de anos. Entre os seus compostos com efeitos terapêuticos encontram-se os fitocanabinóides, como o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), substâncias biossintetizadas pela *C. sativa* L. capazes de modular o sistema endocanabinóide. Uma vez que a desregulação deste sistema interfere na fisiopatologia das Perturbações do Espectro do Autismo (PEAs) poderá haver uma potencial utilização de canabinóides no tratamento da doença criando uma complementaridade ou outras opções de tratamento. A terapêutica convencional tem algumas limitações como, por exemplo, nem sempre trata os sintomas centrais da patologia, apresenta diversos efeitos adversos difíceis de gerir e, ainda, existirem muitos doentes que não respondem ao tratamento o que sugere mais investigação em novas terapêuticas.

Através da análise da literatura publicada em relação a este tema verifica-se que os canabinóides, em particular o CBD, permitem melhorar os sintomas associados a comorbilidades comuns em PEAs. Alguns estudos, demonstram também o potencial terapêutico destes compostos ao nível dos sintomas centrais do autismo. Para além disso, a terapêutica canabinóide em PEAs está associada a um baixo número de efeitos adversos e, ainda, à redução da medicação concomitante.

Apesar de aparentar ser uma terapêutica promissora, é fundamental continuar a investigação neste ramo, nomeadamente, através da realização de ensaios clínicos em larga escala e de longo termo que incluam amostras mais homogéneas.

Palavras-chave: canábis medicinal; canabinóides; canabidiol; perturbações do espectro do autismo.

Abstract

Cannabis sativa L. is a plant with medicinal properties known for thousands of years. Among the compounds with therapeutic effects there are the phytocannabinoids, such as Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), which are substances biosynthesized by *C. sativa* L. capable of modulate the endocannabinoid system. Since the dysregulation of this system interferes with the pathophysiology of Autism Spectrum Disorders (ASDs) there may be a potential use of cannabinoids in the treatment of the disease, creating a complementarity or other treatment options. Conventional therapy has some limitations, such as, for example, it does not always treat the central symptoms of the pathology, it has several adverse effects that are difficult to manage and, still, there are many patients who do not respond to treatment, which suggests more research into new therapies.

Through the analysis of published literature on this topic, it is verified that cannabinoids, in particular CBD, improve symptoms associated with common comorbidities in ASD. Some studies also demonstrate the therapeutic potential of these compounds in the treatment of central symptoms of autism. In addition, cannabinoid therapy to ASD is associated with a low number of adverse effects and a reduction in concomitant medication.

Although cannabinoid therapy appears to be promising, it is essential to continue research in this field, namely, through large-scale and long-term clinical trials that include more homogeneous samples.

Keywords: medical cannabis; cannabinoids; cannabidiol; autism spectrum disorders.

Introdução

A *Cannabis sativa* L. é uma planta com origem na Ásia usada há milhares de anos para diversos fins.^{1, 2} No contexto medicinal, considera-se que o fármaco é constituído pelas flores femininas da planta onde existe uma elevada quantidade de tricomas glandulares que contêm compostos farmacologicamente ativos.³ Entres estes compostos, encontram-se os fitocanabinóides, substâncias biossintetizadas pela *C. sativa* L. que se ligam a recetores canabinóides modulando o sistema endocanabinóide.^{1, 3} Os fitocanabinóides mais estudados até ao momento são o canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) aos quais já foram atribuídas diversas propriedades terapêuticas, entre as quais a redução de sintomas associados às Perturbações do Espectro do Autismo (PEAs).⁴

As PEAs são um conjunto de doenças complexas do neurodesenvolvimento caracterizadas por défices persistentes na comunicação e interação social, assim como padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses e atividades.⁵ Além destes sintomas centrais, as PEAs são, muitas vezes, acompanhadas por comorbilidades que têm um elevado impacto na qualidade de vida do doente e dos seus cuidadores.⁶ Atualmente, não existem medicamentos aprovados para o tratamento dos sintomas centrais das PEAs e, por isso, a terapêutica convencional passa pelo uso de medicamentos que possam combater alguns dos sintomas associados, assim como terapias comportamentais e educacionais.⁶⁻⁸ Devido ao elevado número de doentes refratários, à incidência de efeitos adversos graves e às dificuldades económicas para aquisição dos fármacos têm sido cada vez mais procurados tratamentos que melhorem ou substituam a terapêutica convencional das PEAs.⁹ A investigação nesta área sugere que a utilização de fitocanabinóides, em particular, do CBD, poderá vir a ser uma possível estratégia terapêutica nestas situações.¹⁰

Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo central sintetizar e analisar a literatura existente até à data, no que diz respeito ao papel do sistema endocanabinóide nas PEAs, assim como ao potencial terapêutico dos canabinóides no tratamento.

1. Fármaco “*Cannabis, flos*”

Até à data ainda não está disponível uma monografia do fármaco “*Cannabis, flos*” na Farmacopeia Europeia, mas é amplamente seguida a que existe na Farmacopeia Alemã, em que vem definido como “os ápices dos rebentos floridos, secos, inteiros ou triturados, das plantas femininas de *Cannabis sativa* L. (*Cannabaceae*). O fármaco contém, pelo menos, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade de canabinóides declarada no rótulo, como ácido Δ^9 -tetrahydrocannabinólico e ácido canabidiólico, calculados como Δ^9 -tetrahydrocannabinol

($C_{21}H_{30}O_2$; 314,5 g/mol) e canabidiol ($C_{21}H_{30}O_2$; 314,5 g/mol) respetivamente, com base no fármaco seco”.¹¹

No entanto, várias informações prévias devem ser esclarecidas. A canábida é uma planta anual dioica que pertence à família *Cannabaceae*, a qual inclui cerca de 170 espécies.^{1, 3, 12} No que diz respeito à taxonomia, em 1753, Linnaeus começou por descrever apenas uma espécie desta planta, a *Cannabis sativa*. Mais tarde, em 1785, Lamarck considerou a existência de duas espécies de canábida, *Cannabis sativa*, que provinha do ocidente e *Cannabis indica*, que provinha da Índia, Sudeste Asiático e Sul de África.^{2, 12} Apenas no século XIX surgiu a referência a uma nova espécie de canábida, a *Cannabis ruderalis*.² Atualmente, a maioria dos autores considera que existe apenas uma espécie, *C. sativa* L., a qual contempla três subespécies, *C. sativa* subsp. *sativa*, *C. sativa* subsp. *indica* e *C. sativa* subsp. *ruderalis*.¹³ A *C. sativa* subsp. *sativa* é uma planta alta e ramificada, que pode atingir mais de cinco metros de altura, produz uma grande quantidade de THC relativamente ao CBD e o seu perfil de terpenóides confere-lhe um cheiro doce. Por outro lado, a *C. sativa* subsp. *indica*, que tem folhas mais largas, apenas atinge um a dois metros de altura, produz uma quantidade semelhante de THC e CBD e o seu perfil de terpenóides leva-a a ter um odor acre. A *C. sativa* subsp. *ruderalis* é a planta mais pequena atingindo apenas um metro de altura e a que produz uma menor quantidade de canabinóides (Figura 1).^{12, 14}

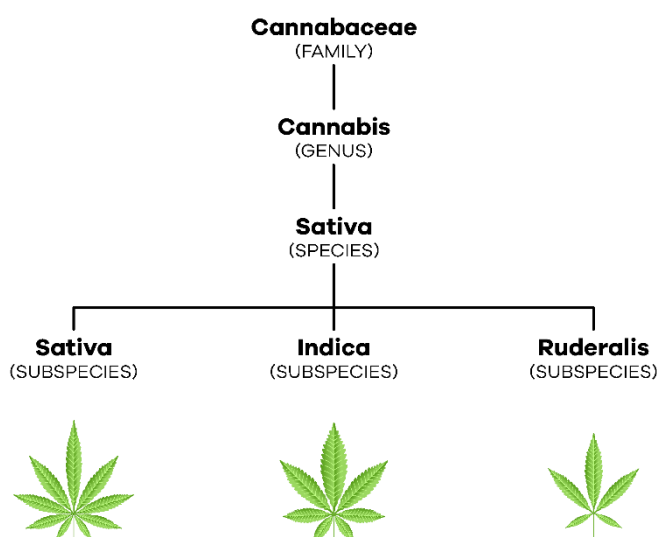


Figura 1. Organização Taxonómica da *C. sativa* L.

O fármaco é constituído pelas flores das plantas femininas de *C. sativa* L. porque são ricas em tricomas glandulares que acumulam no seu interior metabolitos secundários responsáveis pelas bioatividades estudadas, nomeadamente os fitocanabinóides e os terpenóides.^{1, 3} O conteúdo nestes compostos é influenciado pelas condições ambientais, nomeadamente, pela

temperatura, humidade, presença de parasitas e composição do solo. Os terpenóides são os responsáveis pelo cheiro característico da planta, enquanto os fitocanabinóides são agentes de defesa e responsáveis pela interação com outras espécies, quer animais quer vegetais.³ No entanto, para uso medicinal, as condições de cultivo da planta obedecem a *guidelines* específicas abrangidas pela legislação vigente de modo a produzir plantas sempre com as mesmas características e totalmente isentas de contaminantes, quer do solo quer ambientais.¹⁵

2. Perspetiva histórica

A canábis é uma planta originária da Ásia que tem sido usada ao longo dos anos para fins têxteis, alimentares e medicinais.^{1, 2} As primeiras evidências do seu uso medicinal datam de há 5000 anos atrás, na China, quando o imperador Shen Nong concebeu a primeira Farmacopeia Chinesa. Nesta, a canábis era prescrita para o alívio do cansaço, dores e cólicas e para o tratamento do reumatismo e da malária.^{3, 16}

O uso desta planta expandiu-se ao continente europeu com a descoberta da Índia, em 1497. Nesta altura, dois médicos portugueses, Garcia de Orta e Cristóbal Acosta descreveram vários efeitos da canábis como a euforia, as alucinações, o aumento do apetite, a sonolência e as características afrodisíacas.³ No entanto, apenas em 1840, o médico William O'Shaughnessy introduziu o uso medicinal desta planta na Europa através da Companhia das Índias Ocidentais.¹

A época de popularidade da canábis a nível medicinal ocorreu entre meados do século XIX e início do século XX onde a planta era alvo de várias indicações terapêuticas como as insónias, a asma, as enxaquecas, entre outras.¹ Nesta época realizaram-se inúmeros estudos sobre a planta aumentando a quantidade de publicações sobre o tema e o seu uso comercial por várias indústrias farmacêuticas.¹⁷

Apesar disso, em meados do século XX o uso medicinal da planta entrou em declínio devido a diversos fatores, nomeadamente, o desenvolvimento de novos medicamentos para as indicações terapêuticas em que a canábis era utilizada e, também, a variável efetividade que lhe era associada. Relativamente à última questão, o facto de ainda não se terem identificado os compostos ativos e de não haver padronização dos extratos limitava a reprodutibilidade.¹⁸ Em 1937, a produção, posse e transferência de canábis foi proibida nos Estados Unidos da América (EUA) e, em 1941, foi retirada da Farmacopeia Americana e do Formulário Nacional.^{3, 17}

Apesar destas alterações, a investigação científica não cessou na totalidade permitindo a descoberta de compostos químicos que fazem parte da planta (1964), assim como do sistema endocanabinóide (1995), essencialmente, pela equipa israelita do Professor Raphael Mechoulam.^{19, 20} Esta investigação criou informação relevante para o desenvolvimento de alguns medicamentos preparados com os principais compostos isolados da planta, THC e CBD, e derivados hemissintéticos.³

Nos últimos anos, diversos países modificaram a legislação em relação à canábis alterando alguns requisitos para o uso medicinal, quando bem documentado, e a descriminalização ou legalização do consumo da planta para fins recreativos também tem sido alvo de várias leis.¹⁷

3. Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide foi uma descoberta relevante da década de 1990, tendo sido descoberto apenas quase 30 anos depois dos canabinóides.²¹ Este sistema neuromodulador está envolvido na homeostase do organismo interferindo num conjunto variado de ações fisiológicas, através da modulação de sistemas de órgãos como o sistema cardiovascular (SCV), sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico, sistema endócrino, sistema reprodutor, sistema imune e sistema digestivo.^{1, 22}

O sistema endocanabinóide é constituído pelos recetores canabinóides, por compostos derivados do ácido araquidónico (AA) que se designam de endocanabinóides e pelas enzimas que estão envolvidas na sua metabolização.¹⁰

3.1. Recetores canabinóides

Os recetores são locais de ligação no organismo que recebem sinais químicos mediando diversos efeitos.¹ Os dois principais recetores do sistema endocanabinóide são o recetor canabinóide do tipo 1 (CB1), codificado pelo gene CNR1 e composto por 472 aminoácidos, e o recetor canabinóide do tipo 2 (CB2), codificado pelo gene CNR2 e composto por 360 aminoácidos.¹⁶ Ambos são recetores metabotrópicos acoplados à proteína G e a sua expressão varia consoante a região corporal.^{23, 24}

O recetor CB1 é encontrado principalmente em neurónios do SNC com grande densidade de expressão nos gânglios basais, córtex cerebral, hipocampo e cerebelo.¹⁶ Deste modo, está envolvido no controlo motor, funções cognitivas, coordenação de movimentos, aprendizagem e memória.²² Por outro lado, é também expresso ao nível do sistema nervoso periférico e tecidos periféricos, nomeadamente, nos terminais nervosos simpáticos, no trato gastrointestinal, nos pulmões, no tecido músculo-esquelético, no sistema reprodutor,

sistema imune, entre outros. Para além disso, a sua expressão aumenta a nível hepático e cardiovascular na presença de condições patológicas.^{16, 22}

Por sua vez, o recetor CB2 encontra-se maioritariamente nas células periféricas do sistema imune como no baço, amígdalas e timo.^{22, 25} Também é expresso em menores concentrações no pâncreas, fígado, medula óssea, ossos e pele.^{22, 26} A nível cerebral é encontrado em baixa quantidade, no entanto, perante estados inflamatórios, a sua expressão aumenta tanto na microglia como noutras células da glia.³

3.2. Endocanabinóides

Os endocanabinóides são substâncias endógenas que têm a capacidade de se ligar aos recetores canabinóides modulando as sinapses excitatórias e inibitórias.^{1, 27} Os endocanabinóides mais estudados são a N-araquidoniletanolamina ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG).³ Sabe-se que a AEA é um agonista parcial de alta afinidade para o recetor CB1 e com afinidade muito baixa para o recetor CB2, enquanto o 2-AG é um agonista total com afinidade baixa a moderada para os dois recetores canabinóides.¹⁶

A neurotransmissão no neurónio pós-sináptico leva a um aumento do cálcio intracelular e, conseqüentemente, à produção dos endocanabinóides a partir dos seus precursores lipídicos. A AEA é produzida a partir da N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) pela fosfolipase D específica da N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) enquanto que o 2-AG se forma a partir do diacilglicerol (DAG) pela lipase do diacilglicerol (DAGL).^{16, 24, 27} Sendo moléculas lipídicas são capazes de atravessar a membrana plasmática e viajar em sentido retrógrado até aos terminais pré-sinápticos.¹⁶ Aí, os endocanabinóides ligam-se e ativam recetores canabinóides que, por sua vez, inibem a enzima adenilato ciclase (AC) diminuindo a formação de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e a ativação da proteína cinase A (PKA).²³ Deste modo, ocorre a hiperpolarização por abertura dos canais de potássio, o conseqüente fecho dos canais de cálcio e a libertação de neurotransmissores cessa.²⁷ Os endocanabinóides são recaptados pelo transportador membranar de endocanabinóides e, depois, hidrolisados pelas respetivas enzimas.²⁸ A AEA é catabolizada pela hidrolase das amidas dos ácidos gordos (FAAH) originando AA e etanolamina enquanto o 2-AG é catabolizado pela lipase do monoacilglicerol (MAGL) dando origem a AA e glicerol (Figura 2).^{3, 27}

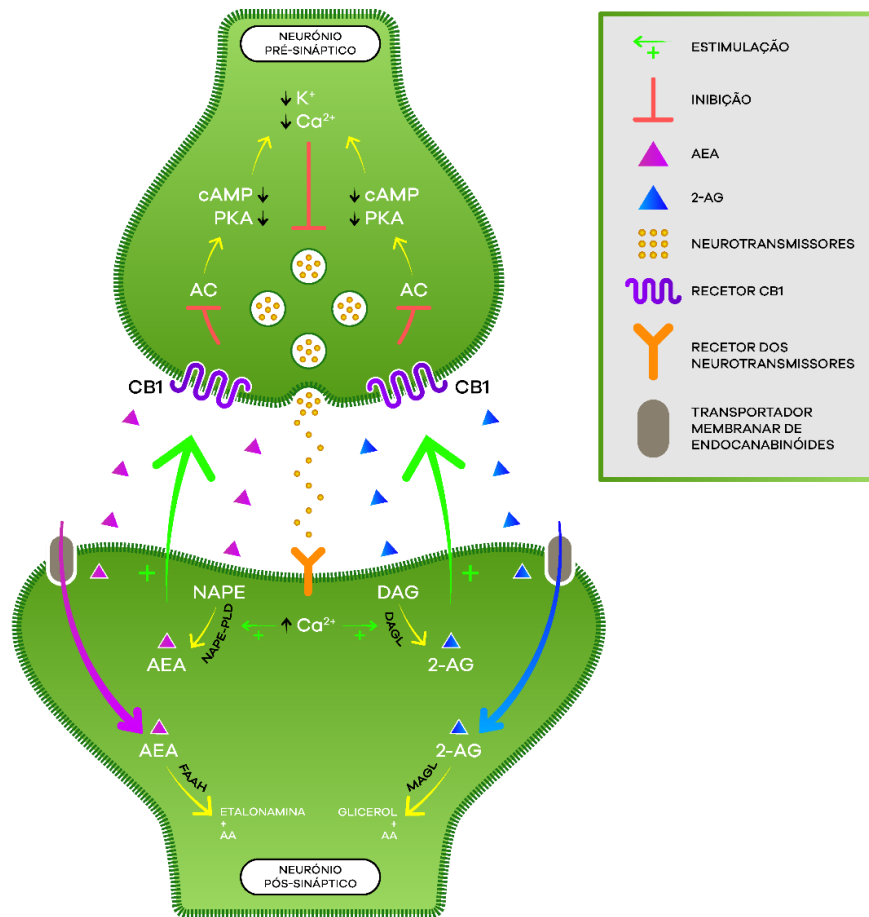


Figura 2. Esquema de sinalização endocanabinóide.

Por outro lado, a ativação de receptores canabinóides faz com que aumente a atividade da proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK) associada ao controlo da plasticidade sináptica, migração celular e crescimento neuronal. Também dentro de compartimentos intracelulares encontramos receptores canabinóides, como nas mitocôndrias, que ativados, são capazes de modificar níveis de espécies reativas de oxigênio, cálcio e adenosina trifosfato (ATP).²⁷

3.3. Fitocanabinóides

Outros compostos que interagem com o sistema endocanabinóide através da ligação a receptores canabinóides, e que contribuíram para a sua descoberta, são os fitocanabinóides, ou seja, substâncias canabinóides provenientes das plantas.¹ Estes compostos são biossintetizados na *C. sativa* L. sendo que, atualmente, já há mais de 100 fitocanabinóides identificados entre os mais de 500 compostos descobertos na planta. A distribuição na planta

é variável, mas os fitocanabinóides acumulam-se, em grande quantidade, nos tricomas presentes nas flores femininas.³

O CBD foi o primeiro fitocanabinóide a ser isolado na sua forma pura, em 1899, por Thomas Hill Easterfield e, uma vez que não possui propriedades psicoativas e que tem demonstrado potencial para variados efeitos terapêuticos, este composto tem sido bastante investigado para o tratamento de diversas patologias.^{29, 30} Ele é um modulador alostérico negativo dos recetores CB1 e CB2 e tem a capacidade de inibir a recaptação e degradação do endocanabinóide AEA.^{3, 31} Para além disso, o CBD interage com outros recetores não canabinóides como os recetores da serotonina (5-HT), recetores órfãos acoplados à proteína G (GPCRs), recetores da adenosina A1, recetores nucleares ativados por proliferadores de peroxissoma do tipo γ (PPAR γ s), recetores de potencial transitório vanilóides do tipo I (TRPV1s) e, ainda, recetores da glicina α 1 e α 3 (Figura 3).^{13, 32}

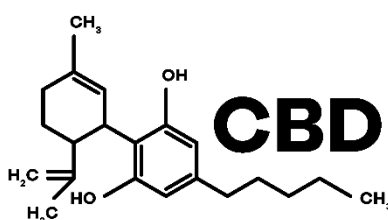


Figura 3. Estrutura química do canabidiol (CBD).

O THC, por sua vez, é o principal componente das flores femininas da *C. sativa* L. sendo um agonista parcial do recetor CB1, responsável pelos de efeitos psicoativos, e do recetor CB2, interveniente nos efeitos imunológicos e anti-inflamatórios (Figura 4).^{3, 33}

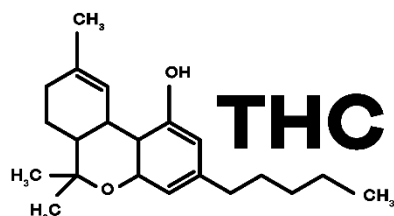


Figura 4. Estrutura química do Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC).

3.4. Efeitos fisiológicos e terapêuticos dos canabinóides

O sistema endocanabinóide está associado ao equilíbrio da homeostase e, como os canabinóides interagem com este sistema, têm sido estudados, nas últimas décadas, para o tratamento de diversas patologias (Tabela I).^{4, 34} O THC é detentor de maior bioatividade, embora seja conhecido também pelos efeitos de euforia, relaxamento e alteração da percepção sensorial e temporal. No caso do CBD, e devido aos efeitos farmacológicos acima detalhados, tem-se mostrado eficaz como anticonvulsivante, antipsicótico, anti-inflamatório, antioxidante, neuroprotetor e ansiolítico.¹⁰

Estas bioatividades conduzem a que, entre as possíveis aplicações terapêuticas, se destaquem, por exemplo, as que envolvem doenças neurodegenerativas, que são caracterizadas por uma perda de neurónios, o que leva a um declínio da capacidade motora e cognitiva. A tudo isto associa-se também a inflamação com um papel preponderante na progressão da doença. Deste modo, as propriedades que o CBD exhibe ao nível da neurodegeneração, inflamação e oxidação podem vir a ser muito importantes no tratamento e estabilização destas doenças como, por exemplo, Alzheimer, Parkinson e Huntington.³⁰

Outra patologia complexa que beneficia da bioatividade destes compostos é a esclerose múltipla, que é uma doença autoimune caracterizada pela desmielinização que ocorre no SNC, levando a sintomas característicos como a espasticidade que causa dor intensa e dificuldade em dormir.^{25, 35} Os canabinóides conseguem aliviar estes sintomas através da interação com o recetor CBI, reduzindo a libertação massiva de glutamato, o que leva à redução da espasticidade produzindo efeitos analgésicos.³⁶

Também na epilepsia se estuda a potencial terapêutica adjuvante com canabinóides, nomeadamente com CBD, mas o mecanismo de ação ainda não se encontra totalmente esclarecido.³⁷ No entanto, a regulação de canais de cálcio do tipo T, assim como de PPARs pelo CBD pode ser um possível mecanismo, uma vez que ambos estão associados às convulsões.²⁷

Também na síndrome de Tourette, que é uma doença neurológica crónica caracterizada pela presença de tiques motores e tiques vocais houve melhorias com a administração de canabinóides.³⁵

Outra área muito discutida é a oncologia, mas mais associada à terapia de suporte, nomeadamente, diminuição de alguns efeitos secundários da quimioterapia. Efetivamente, já existe validação de eficácia e segurança no alívio da dor, diminuição das náuseas e vômitos e estimulação do apetite, associados à quimioterapia e em cuidados paliativos. O THC consegue antagonizar os recetores 5-HT₃ a nível central mediando um efeito antiemético.

Por outro lado, o THC pode ativar os recetores CBI suspendendo os efeitos eméticos desencadeados pela serotonina e dopamina.³⁵ Também o THC tem a capacidade de estimular o apetite através da ativação de recetores CBI localizados ao nível do hipotálamo e que são responsáveis por regular o balanço energético.^{36, 38}

Por outro lado, também há evidências de que estes compostos medeiam efeitos antitumorais através da inibição da proliferação celular, indução da apoptose mediada por autofagia e intervindo na migração, invasão e metastização de células cancerígenas, o que pode, num futuro próximo, levar ao desenvolvimento de novos medicamentos baseados nestas estruturas canabinóides, nomeadamente, no CBD que é antagonista de GPCR 55 em vários tipos de cancro.^{16, 30, 36}

Outra potencial aplicação terapêutica, por exemplo, para o THC é o tratamento do aumento de pressão no globo ocular causada pelo glaucoma que é uma doença neuropática ótica, que leva à perda irreversível da visão.³⁵

No que toca às doenças inflamatórias intestinais, nomeadamente, à doença de Crohn e colite ulcerosa, sabe-se que o CBD tem a capacidade de lhes abrandar a progressão e melhorar os sintomas como dor abdominal, diarreia e anorexia.^{35, 38} Nestas situações, os canabinóides são capazes de promover uma ação anti-inflamatória atuando em recetores CB2 e de cicatrização de feridas atuando em recetores CBI.³

Outra patologia muito associada aos canabinóides é a esquizofrenia. Nesta doença ocorrem alterações ao nível do sistema endocanabinóide aumentando a expressão de recetores CBI. Aqui, o CBD pode ter um importante potencial antipsicótico ao contrário do THC que induz psicose.³⁵

No que toca aos distúrbios de sono, sabe-se que o THC diminui o tempo de latência do sono, assim como os despertares noturnos. Por sua vez, o CBD em doses médias a altas tem efeito sedativo mostrando potencial para o tratamento de insónias.³⁹ Uma vez que o CBD atua ao nível dos recetores 5-HT1A através dos quais desempenha efeitos ansiolíticos e antidepressivos, também pode contribuir para estabilizar o ciclo do sono.³⁷

Por último, sabe-se que o sistema endocanabinóide está associado ao controlo da dor.³⁵ Assim, os canabinóides desempenham os seus efeitos analgésicos através da ativação de recetores CBI.³

Tabela I. Resumo do potencial terapêutico dos canabinóides em diversas doenças e sintomas.

Doenças e Sintomas	Potencial Terapêutico dos Canabinóides
Doença de Alzheimer	<ul style="list-style-type: none">• Anti-inflamatório
Doença de Parkinson	<ul style="list-style-type: none">• Neuroprotetor
Doença de Huntington	<ul style="list-style-type: none">• Antioxidante
Esclerose Múltipla	<ul style="list-style-type: none">• Antiespástico• Analgésico
Epilepsia	<ul style="list-style-type: none">• Anticonvulsivante
Síndrome de Tourette	<ul style="list-style-type: none">• Melhoria da sintomatologia
Cancro	<ul style="list-style-type: none">• Analgésico• Antiemético• Estimulador do apetite• Antitumoral
Glaucoma	<ul style="list-style-type: none">• Redução da pressão intraocular
Doenças Inflamatórias Intestinais	<ul style="list-style-type: none">• Anti-inflamatório• Cicatrizante
Esquizofrenia	<ul style="list-style-type: none">• Antipsicótico
Distúrbios de Sono	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do tempo de latência do sono e despertares noturnos• Sedativo
Dor	<ul style="list-style-type: none">• Analgésico
Perturbação de Stress Pós-Traumático	<ul style="list-style-type: none">• Ansiolítico
Náuseas e Vômitos	<ul style="list-style-type: none">• Antiemético
Anorexia	<ul style="list-style-type: none">• Estimulação do apetite

4. Perturbações do Espectro do Autismo

O termo “autismo” tem origem na palavra grega “*autos*” cujo significado é “próprio”.⁴⁰ Este termo foi utilizado pela primeira vez por Leo Kanner, em 1943, para descrever crianças que apresentavam sintomas de isolamento social e distúrbios a nível linguístico e não tinham condições psiquiátricas associadas.⁴¹ Um ano depois, Hans Asperger utilizou o termo “psicopatia autística” para descrever crianças com os mesmos sintomas principais que as descritas por Kanner, mas que não apresentavam dificuldades linguísticas. Anos mais tarde, em 1981, Lorna Wing substituiu esta designação por “Síndrome de Asperger”.⁴² Apesar de o termo “autismo infantil” ter sido formalmente introduzido na terceira edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*, em 1980, este tem sofrido várias alterações de nomenclatura e critérios de diagnóstico até aos dias de hoje.⁴⁰

Atualmente, o termo mais usado Perturbações do Espectro do Autismo (PEAs) são consideradas como um conjunto de doenças de neurodesenvolvimento complexas, multifatoriais e invasivas.⁴³ Segundo o DSM-V, publicado em 2013, as PEAs são caracterizadas por “défices persistentes na comunicação e interação social em vários contextos”, assim como “padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses e atividades”.⁵

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que uma em cada 270 pessoas seja portadora da doença, sendo que a prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos devido a fatores como a mudança de conceitos e definições, o aumento da disponibilidade de serviços e a maior consciência da existência desta patologia por parte dos profissionais de saúde e dos cidadãos em geral.^{43, 44}

4.1. Etiologia

Nas últimas décadas, a etiologia das PEAs tem sido amplamente investigada, no entanto, ainda não se encontra totalmente esclarecida. Atualmente, acredita-se que a causa destas patologias advenha de um conjunto de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.⁴⁰

Um dos vários intervenientes que se pensa estar associado à etiologia do autismo é o desequilíbrio nos sistemas inibitório e excitatório cujas vias de sinalização, quer do ácido gama-aminobutírico (GABA) quer do glutamato, se encontram alteradas e, consequentemente, influenciam a função sináptica.^{45,46} Também existe evidência de alterações ao nível do sistema endocanabinóide, nomeadamente, uma diminuição na atividade deste sistema, como será abordado adiante.⁴⁷ Para além disso, nesta patologia, ainda existem alterações que se podem detetar por neuroimagem e que têm levado à realização de vários estudos.⁴⁸

Partindo de investigação publicada surgiu a “teoria do supercrescimento cerebral precoce” que defende a existência de um padrão de crescimento excessivo do volume cerebral, na primeira infância.⁶ Outros estudos relatam frequentemente alterações no volume da região da substância cinzenta, em diferentes regiões do cérebro.⁴⁸ Além disso, os resultados são consistentes relativamente à presença de um padrão de subconetividade geral do cérebro, juntamente com sobreconetividade local em regiões específicas, nomeadamente, nas regiões frontal e occipital.⁶

No que concerne à componente genética, existem centenas de genes associados a PEAs. No entanto, elas resultam, na maioria das vezes, do efeito aditivo de variantes genéticas comuns e apenas 25 a 30% dos casos da doença estão associados a variantes genéticas raras onde se incluem as variações no número de cópias (CNVs) e os polimorfismos de nucleótido único (SNPs).⁴⁹ A maioria das proteínas originadas por estes genes está envolvida na homeostase sináptica e neuronal intervindo ativamente no desenvolvimento.⁴³

A presença destas perturbações também tem sido associada a fatores ambientais pré e perinatais. Durante a gravidez a mulher entra num quadro de imunossupressão e, por isso, a probabilidade de contrair infeções torna-se maior.⁵⁰ A exposição a infeções bacterianas e

virais, principalmente, durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, tem sido associada ao aumento do risco de desenvolvimento de PEAs.⁸ Também a idade materna superior a 40 anos e a idade paterna superior a 50 anos podem ser fatores de risco para o desenvolvimento da patologia, assim como um período de tempo inferior a 24 meses entre gravidezes.⁶ Por outro lado, alguns oligoelementos são mencionados como possíveis causas ambientais. Um dos oligoelementos estudados é o zinco, cuja escassez durante a gravidez mostra ter uma relação com as PEAs. Isto deve-se ao facto de ele intervir no crescimento e desenvolvimento fetal por estar associado à regulação dos sistemas imune e antioxidante e, por isso, a sua carência pode levar a alterações graves no neurodesenvolvimento.⁵⁰

Por fim, salienta-se que a prevalência das PEAs é, aproximadamente, 4 vezes maior no sexo masculino face ao sexo feminino, o que se pode dever a diversos fatores. Por um lado, o sexo parece influenciar o risco genético e, por outro, a sintomatologia nas raparigas é mais ligeira culminando numa lacuna nos diagnósticos.⁵¹

4.2. Sintomatologia

A sintomatologia das PEAs apresenta elevada heterogeneidade e um início variável.⁴³ Segundo o DSM-V, o diagnóstico de PEA baseia-se em 5 critérios:

- Presença de défices persistentes na comunicação e interação social em vários contextos onde se incluem défices na reciprocidade socio-emocional; défices na comunicação não verbal usada na interação social; e défices no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relacionamentos;
- Presença de padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades como movimentos motores, uso de objetos ou discurso estereotipados ou repetitivos; adesão inflexível a rotinas e padrões ritualizados de comportamentos; interesses altamente restritos e fixos em intensidade e foco; e, ainda, hipo ou hiperreactividade a estímulos sensoriais e interesses incomuns em aspetos sensoriais ambientais;
- A sintomatologia está presente numa fase inicial do desenvolvimento;
- Os sintomas causam alterações clinicamente significativas em áreas funcionais importantes como no domínio social ou ocupacional;
- Estes distúrbios não são melhor explicados por défice intelectual ou atraso global do desenvolvimento.⁵

Para além dos sintomas centrais supracitados a patologia é, frequentemente, acompanhada de outras condições que, apesar de não fazerem parte do diagnóstico de PEAs,

têm um grande impacto na vida do doente e dos seus cuidadores.⁶ As comorbilidades psicopatológicas mais comuns incluem a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA), perturbações de ansiedade, perturbações depressivas, perturbação bipolar e perturbações relacionadas, perturbação de desenvolvimento intelectual, perturbação obsessiva-compulsiva e perturbações relacionadas, disforia de género e perturbações do espectro da esquizofrenia. Para além disso, há outras condições médicas que podem estar associadas ao autismo como a epilepsia, os distúrbios sensoriais e de sono, as alterações imunes e neuroinflamação, os distúrbios gastrointestinais, a síndrome do X frágil, a síndrome de Tourette e perturbação de tiques e, ainda, a esclerose tuberosa.^{8, 43}

Apesar de as PEAs serem consideradas doenças crónicas, a sintomatologia pode variar ao longo do tempo com a idade, o desenvolvimento, o ambiente que rodeia o doente e as intervenções a que este é sujeito.⁴⁰

4.3. Tratamento

As PEAs têm elevada prevalência e um impacto significativo quer na qualidade de vida do doente, quer na das pessoas que o rodeiam. No entanto, ainda não existe tratamento farmacológico efetivo para os sintomas centrais da doença.⁷ Atualmente, a terapêutica das PEAs inclui intervenções farmacológicas e não farmacológicas que variam, a nível qualitativo e quantitativo, consoante a região do globo.^{6, 8}

A terapêutica não farmacológica inclui, essencialmente, terapias comportamentais e educacionais que permitem mitigar alguns dos sintomas da doença assim como de comorbilidades associadas.⁸

Por outro lado, a farmacoterapia aprovada não permite o tratamento da patologia em si, atuando apenas em sintomas e comportamentos associados à mesma.⁶ A *Food and Drug Administration* (FDA) tem dois medicamentos aprovados para o tratamento da irritabilidade associada às PEAs, a risperidona e o aripiprazol.⁴³ Em 2016, foi aprovado o antipsicótico risperidona que atua através do antagonismo de recetores 5-HT₂ e de recetores D₂ da dopamina, a nível cerebral.⁵² Três anos depois, a FDA aprovou o aripiprazol que é um antipsicótico atípico de terceira geração. Este fármaco atua combinando o agonismo parcial de recetores 5-HT_{1A} e de recetores D₂ da dopamina e o antagonismo de recetores 5-HT_{2A}.⁵³ Ambos os fármacos podem provocar efeitos adversos como sonolência, aumento de apetite, ganho de peso e efeitos extrapiramidais.^{52, 53} As dificuldades económicas para a obtenção dos fármacos, a incidência de efeitos adversos e o elevado número de doentes

refratários leva a que se procurem outras opções que melhorem ou substituam a terapêutica convencional.⁹

5. Aplicação da terapêutica canabinóide nas Perturbações do Espectro do Autismo

Nos últimos anos, foram publicados diversos estudos que demonstram o papel do sistema endocanabinóide na fisiopatologia das PEAs. Os recetores CBI são expressos com elevada densidade nas zonas cerebrais que controlam o funcionamento social, nomeadamente, as respostas emocionais, as interações sociais e os comportamentos adaptados ao contexto.^{28,}

⁵⁴ Uma vez que a atividade do sistema endocanabinóide se encontra diminuída em vários modelos de PEAs, pode ser um dos fatores responsáveis pelas dificuldades de comunicação e interação social presentes em indivíduos com esta patologia.^{28, 47} Esta afirmação é corroborada pelos estudos que demonstram que os níveis de endocanabinóides como AEA e os seus derivados, palmitoiletanolamida e oleiletanolamida, se encontram diminuídos em doentes autistas.^{55, 56} Para além disso, sabe-se que a sinalização endocanabinóide mediada pela AEA modula a recompensa social e é dependente da oxitocina. Assim, o défice de AEA em doentes com PEAs pode contribuir para as alterações que ocorrem no comportamento social.⁵⁷ A administração de CBD tem demonstrado potencial terapêutico nesta área uma vez que este fitocanabinóide inibe a enzima de degradação da AEA, FAAH, aumentando os níveis séricos deste endocanabinóide.⁵⁸ Para além disso, o CBD interage com recetores cerebrais canabinóides e outros não canabinóides, podendo exercer efeitos benéficos ao nível do SNC.⁵⁶

Os indivíduos diagnosticados com PEAs também apresentam alterações ao nível do sistema imune, nomeadamente, um aumento de anticorpos contra proteínas do SNC e proteínas maternas, assim como alterações a nível inflamatório, com níveis plasmáticos elevados de citocinas pró-inflamatórias. Nestes doentes, observa-se uma sobreexpressão na expressão de recetores CB2 e uma diminuição da expressão da enzima NAPE-PLD, em células imunes, o que evidencia a influência do sistema endocanabinóide nas alterações do sistema imunológico.^{23, 59} No caso das células da microglia, fundamentais no desenvolvimento do SNC e que desempenham funções essenciais para a sua homeostase, esta alteração de atividade e fenótipo das células da microglia, que se relaciona com doenças do SNC onde se incluem as PEAs, podem funcionar como um alvo no tratamento do autismo.²⁴ A administração de CBD resulta numa diminuição da expressão de recetores CB2, assim como aumento de AEA o que contribui para mitigar as alterações imunológicas. Para além disso, o

CBD tem efeito anti-inflamatório diminuindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias e contribuindo para um fenótipo protetor da microglia.^{24,58}

Para além de atuar nos sintomas centrais subjacentes às PEAs, o CBD interage com diversos recetores envolvidos em comorbilidades associadas ao autismo. A epilepsia é uma das comorbilidades mais comuns afetando entre 20 a 30% dos indivíduos com PEAs.³² O CBD possui propriedades anticonvulsivantes tendo como alvos canais de cálcio e de sódio dependentes de voltagem, TRPV1s e PPARs.⁴⁹ Este fitocanabinóide também interage com recetores 5-HT1A através dos quais pode aliviar os sintomas de perturbações depressivas e de ansiedade assim como distúrbios de sono que são comuns em doentes com PEAs. A PHDA é a comorbilidade mais frequentemente associada às PEAs diagnosticada em 40 a 70% das crianças autistas.¹⁰ O CBD mostra ser eficaz na redução da hiperatividade e impulsividade e sugere também melhorias na falta de atenção, em doentes com PHDA.⁶⁰ Também os distúrbios gastrointestinais aparecem regularmente em doentes com PEAs. Os canabinóides podem melhorar a sintomatologia destes distúrbios através das suas propriedades anti-inflamatórias e de modulação do sistema imunológico.⁶¹

5.1. Estudos clínicos preliminares

Nos últimos tempos, tem havido um interesse crescente no que toca à utilização de canabinóides para o tratamento dos sintomas centrais das PEAs, assim como das comorbilidades associadas. Isto reflete-se na quantidade de estudos publicados relativos a este tema, cujas características e resultados se encontram descritos na Tabela I, em Anexo.

O número de participantes (doentes incluídos) apresenta grande variabilidade entre os estudos analisados. Existem dois que são apenas reportes de casos individuais analisando, cada um, apenas um indivíduo com PEA.^{62, 63} A investigação clínica com maior número de participantes, avaliou a segurança e eficácia do uso de canabinóides em 188 doentes autistas.⁶⁴ No que concerne à idade dos participantes, a maioria dos estudos tem como intervenientes crianças.⁶²⁻⁶⁶ Como exceção, encontram-se os artigos publicados por PRETZSCH *et al.* (2019) que têm como participantes indivíduos de idade adulta.^{45, 46, 67} Para além destes, existem ainda dois estudos que incluem crianças e adultos.^{68, 69}

Relativamente à terapêutica administrada, a maioria dos estudos tem como tratamento extratos da planta *C. sativa* L. com uma quantidade de CBD superior à de THC. Um dos rácios mais utilizados é o de 20:1 de CBD:THC.^{63, 65} O artigo publicado por KUESTER *et al.* (2017), além de utilizar um tratamento baseado no extrato da planta com um rácio equilibrado de CBD:THC, também administra em alguns participantes um extrato com alto

teor de CBD e outro extrato com alto teor de THC.⁶⁸ Em outros quatro ensaios os grupos de investigação optam por administrar substâncias diferentes, em dois apenas CBD (600 mg), noutro administração isolada de canabidivarina (CBDV), e no outro dronabinol (3,62 mg/dia).^{45, 46, 62, 67}

Os esquemas de administração e as doses são bastante heterogêneos sendo que o estudo em que se verifica uma menor quantidade de canabinóides contempla uma administração diária de 8 mg de CBD e de 0,4 mg de THC, enquanto o estudo com maior quantidade destes compostos prevê uma administração diária máxima de 600 mg de CBD e 40 mg de THC.^{63, 69} É importante ressaltar que dois dos ensaios em análise não especificam o tratamento utilizado nem o esquema de administração dose.^{61, 70}

A duração do tratamento e a realização de *follow-up* também são componentes que variam bastante entre os estudos. A maioria são estudos observacionais de coorte e, por isso, o tempo de tratamento é diferente entre os vários participantes.^{61, 64, 65, 66, 69} No geral, a duração do tratamento oscila, desde a administração de uma única dose ao seguimento de participantes tratados com canabinóides durante 13 meses.^{45, 46, 65, 67} O *follow-up* dos participantes varia quer em termos temporais quer nos métodos utilizados. O mais comum é existir um *follow-up* no início e um no fim do tratamento, no entanto, há estudos que fazem um acompanhamento contínuo.^{63, 65, 66, 69} Os métodos mais utilizados no *follow-up* são os questionários dirigidos aos cuidadores que avaliam os sintomas dos participantes através de várias questões e escalas.

O resultado dos estudos sugere que o tratamento com canabinóides pode exercer efeitos benéficos no que diz respeito aos sintomas centrais de PEAs e aos sintomas associados a comorbilidades. A maioria dos estudos avalia o efeito dos canabinóides em comorbilidades associadas ao autismo revelando as suas propriedades terapêuticas no tratamento de distúrbios de sono, distúrbios comportamentais, hiperatividade, ansiedade, irritabilidade e agressividade. Muitos dos estudos demonstram também os efeitos benéficos dos canabinóides face à epilepsia, reduzindo a frequência e a intensidade das convulsões. A evidência gerada por estes estudos no que diz respeito à epilepsia alia-se à demais evidência que permitiu a aprovação do medicamento Epidiolex[®] para o tratamento de síndromes raras de epilepsia como a síndrome de Lennox-Gastaut e a síndrome de Dravet.⁷¹ Por outro lado, há um número reduzido de estudos que avalia o impacto dos canabinóides no tratamento de sintomas centrais das PEAs. A publicação de KUESTER *et al.* (2017) onde foi avaliada a melhoria nos sintomas centrais de PEAs, comunicação e interação social e o discurso e comportamentos estereotipados ou repetitivos, concluiu que a maioria dos participantes melhorou em pelo menos um destes sintomas.⁶⁸ Outro estudo, publicado em 2018 que

avaliou 60 crianças com autismo revelou uma melhoria de 47% nos problemas de comunicação.⁶⁵ Também o estudo de FLEURY-TEIXEIRA *et al.* (2019) contou com 15 participantes com distúrbios de comunicação e interação social, dos quais 11 mostraram melhorias iguais ou superiores a 15% nesta sintomatologia.⁶⁶ O reporte de caso individual que avaliou uma criança de 12 anos a utilizar canabinóides como terapêutica complementar também revelou melhorias nos sintomas comportamentais e comunicativos.⁶³ Estas evidências revelam-se de extrema importância uma vez que, até há data, não existem medicamentos aprovados para o tratamento dos sintomas centrais das PEAs.⁴³ Estes resultados são muito promissores e podem abrir portas à possibilidade da utilização de canabinóides para o tratamento de sintomas centrais de PEAs.

Em muitos dos estudos, os participantes tomavam outros medicamentos para o tratamento de sintomas associados ao autismo, como estimulantes, antipsicóticos ou antidepressivos. Com a toma concomitante de produtos baseados em canabinóides houve uma enorme diminuição na toma destes medicamentos e, em alguns casos, resultou mesmo na sua descontinuação.^{64, 65, 70} Estes são resultados relevantes uma vez que, muitas vezes, os medicamentos utilizados no tratamento de sintomas associados às PEAs, como os antipsicóticos atípicos, provocam efeitos secundários graves como sonolência, visão turva, tremores, acatisia, tonturas ou ansiedade.^{52; 53} No entanto, FLEURY-TEIXEIRA *et al.* (2019) verificaram que quatro dos 18 participantes do estudo tiveram resultados negativos com o tratamento baseado em canabinóides e todos eles tomavam outros medicamentos. Deste modo, pensa-se que estes resultados negativos possam advir de interações fármaco-fármaco indesejadas entre os canabinóides e os outros medicamentos utilizados no tratamento de sintomas associados ao autismo.⁶⁶ Este tipo de interação não ocorreu em nenhum dos outros estudos. No entanto, deverão ser sempre avaliados para que não enviesem os resultados.

Os efeitos adversos mais observados foram a agitação, irritabilidade, sonolência e falta ou aumento de apetite. Estes efeitos podem dever-se ou não ao tratamento canabinóide uma vez que muitos dos participantes tomavam também outros medicamentos. A maioria das reações adversas observadas foram ligeiras a moderadas e transitórias. Na análise de ARAN *et al.* (2019) três dos 60 participantes descontinuaram o tratamento com canabinóides pois dois deles desenvolveram irritabilidade marcada e uma rapariga sofreu um evento psicótico após o aumento da dose de THC para 0,72 mg/kg/dia. Dada esta situação procedeu-se à suspensão do tratamento canabinóide e à prescrição de um antipsicótico tendo ocorrido o desaparecimento total do efeito adverso ao fim de nove dias.⁶⁵ Também no estudo de

SCHLEIDER *et al.* (2019) cinco crianças descontinuaram o tratamento por aparecimento de efeitos adversos.⁶⁴

De entre os estudos analisados, existem 3 de casos-controlo que fazem parte da mesma investigação, e que têm como objetivo perceber o papel de alguns fitocanabinóides, nomeadamente CBD e canabidivarina (CBDV), no tratamento das PEAs. Estes estudos são aleatórios com um dos grupos a fazer placebo e têm um delineamento cruzado. Contam cada um com 34 participantes adultos do sexo masculino, dos quais 17 são diagnosticados com PEAs e os outros 17 fazem parte do grupo controlo. Dois dos artigos publicados analisam o efeito do CBD e CBDV nos sistemas inibitório e excitatório cerebral enquanto o outro avalia o efeito do CBD na atividade de baixa frequência e na conectividade funcional cerebral (FC).^{45, 46, 67} Sabe-se que tanto o CBD como a CBDV intervêm na regulação do sistema excitatório glutamatérgico e do sistema inibitório gabaérgico podendo modular estas vias de sinalização que se encontram alteradas em indivíduos com PEAs.^{45, 46} Os resultados obtidos mostram que o CBD é responsável pelo aumento do glutamato e glutamina nos gânglios da base e diminuição no córtex pré-frontal dorsomedial, independentemente da presença de PEAs. Por outro lado, o CBD diminui o GABA nos gânglios da base e no córtex pré-frontal dorsomedial nos participantes diagnosticados com PEAs, mas aumenta este neurotransmissor em indivíduos neurologicamente típicos.⁴⁵ No caso da CBDV, não há alterações nos níveis de glutamato e glutamina no córtex pré-frontal dorsomedial mas há alterações nos gânglios da base. Em indivíduos autistas existem baixos níveis de glutamato nos gânglios da base e, por isso, a CBDV promove um aumento do glutamato. Por outro lado, em indivíduos neurotípicos há elevados níveis de glutamato nos gânglios da base o que leva a CBDV a diminuir este neurotransmissor. No que concerne aos níveis de GABA, não existem alterações a nível cortical e subcortical após a administração de CBDV.⁴⁶ Para além disso, os sistemas excitatório e inibitório desempenham um papel fundamental na manutenção das flutuações de baixa frequência (fALFF) e FC. Relativamente à atividade de baixa frequência, verificou-se que o CBD induz um aumento nas fALFF no vermis cerebelar, as quais são acompanhadas por um aumento na FC a nível subcortical e uma diminuição a nível cortical. Por outro lado, o CBD também provoca o aumento das fALFF no giro fusiforme direito, de forma mais proeminente em indivíduos com PEAs, mas não altera a FC nesta região. A diferença de sensibilidade nos participantes com PEAs pode dever-se ao comprometimento do sistema gabaérgico que ocorre nesta patologia.⁶⁷

Os estudos analisados têm algumas limitações que devem ser tidas em conta pois podem corromper resultados e, desta forma, impedir a possível replicação e validação dos mesmos. A maioria dos estudos são observacionais e sem grupo de controlo e, por isso, não é

possível estabelecer causalidade entre a terapêutica canabinóide e a melhoria na sintomatologia de PEAs. Para este fator também contribui o elevado número de medicamentos que são administrados de forma concomitante com a terapêutica canabinóide. Além disso, o número de participantes nos estudos é reduzido o que faz com que a amostra possa não ser representativa. Também a terapêutica canabinóide administrada varia bastante, quer a nível de concentração quer em rácio. Por último, existe uma elevada heterogeneidade nos sintomas que são avaliados assim como nas medidas utilizadas para os avaliar. Deste modo, apesar de a terapêutica canabinóide demonstrar ser promissora no tratamento de sintomas centrais e associados a PEAs é imperativa a realização de ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo que demonstrem a eficácia e segurança destes tratamentos.

5.2. Ensaio clínicos

Até ao momento, existem nove estudos registados na plataforma *ClinicalTrials.gov* relacionados com a utilização de canabinóides nas PEAs.⁷² Estes encontram-se caracterizados na Tabela 2, em Anexo.

Dos estudos registados, apenas um está completo e com resultados publicados.⁷³ Este ensaio clínico randomizado e controlado avaliou 150 doentes diagnosticados com PEA e problemas comportamentais, entre os cinco e os 21 anos. Foram administrados dois tratamentos com a duração de 12 semanas cada um, separados por quatro semanas de intervalo. A terapêutica administrada aos participantes podia ser extrato da planta *C. sativa* L. completa doseada em CBD:THC (20:1), ou mistura de CBD e THC puros, também num rácio de 20:1 ou placebo (solução de azeite). Os resultados foram avaliados através de várias escalas. Para os problemas comportamentais usaram-se duas escalas. A *Home Situations Questionnaire - Autism Spectrum Disorder* (HSQ-ASD) que consiste num questionário com 24 itens, destinado aos cuidadores dos doentes com PEAs e que avalia os seus comportamentos e a *Clinical Global Impression - Improvement* (CGI-I) que avalia a melhoria global dos doentes e é composta por sete itens. Para além disso, usou-se a *Social Responsiveness Scale - second edition* (SRS-2) para avaliar os sintomas centrais do autismo e *Autism Parenting Stress Index* (APSI) que reflete o *stress* parental associado aos sintomas do autismo e as comorbilidades dos filhos.^{73, 74} Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas nas escalas HSQ-ASD e APSI entre os doentes que receberam canabinóides e o placebo. Houve uma melhoria da CGI-I em 49% nos participantes que receberam canabinóides de um extrato da planta completa e 38% nos que receberam canabinóides puros face aos resultados de 21%

nos que receberam placebo. Para além disso, também se verificou melhoria significativa nos sintomas centrais de PEAs, nos doentes tratados com extratos da planta completa, avaliados por SRS-2. Assim, demonstrou-se, pela primeira vez, num ensaio clínico randomizado e controlado que os canabinóides podem exercer um efeito benéfico nos sintomas associados a PEAs, nomeadamente, nos problemas comportamentais.⁷⁴

Dos restantes estudos registados, a maioria ainda se encontra em fase de recrutamento.^{75-78, 80} Para além disso, existe um estudo observacional registado nesta plataforma que, apesar de completo, ainda não tem resultados publicados.⁷⁹ Por último, e devido à atual situação de pandemia de COVID-19 está registado um ensaio clínico que foi terminado, mas sem informação final e um outro que se encontra em estado desconhecido.^{81, 82}

Os ensaios clínicos mencionados estudam, na sua maioria, crianças diagnosticadas com PEAs. No entanto, há grupos de investigação que optam por avaliar adultos ou restringem-se à inclusão de participantes do sexo masculino. Outro parâmetro importante, para análise e comparação de resultados é que se observa uma elevada heterogeneidade no que toca ao número de participantes, que vai de um a 160 e na duração do tratamento que oscila entre seis semanas e cinco anos. Deste modo, apesar de já existirem ensaios clínicos a decorrer, os resultados gerados ainda são escassos e torna-se necessário que sejam realizados em larga escala e de longo termo, e que também envolvam amostras mais homogêneas em termos de idade e de medicamentos prescritos.

6. Efeitos adversos da canábis

Apesar do vasto potencial terapêutico dos canabinóides, vários são os efeitos adversos associados ao seu consumo (Tabela 2).²⁵ A maioria dos estudos nesta área baseia-se em consumidores recreativos de canábis e mostra que a magnitude dos efeitos adversos varia com a idade em que se inicia o consumo, a duração do mesmo e a concentração de canabinóides.^{25, 28}

A nível cardiovascular, os canabinóides são responsáveis por efeitos adversos a nível agudo e crónico. Os efeitos adversos agudos são dependentes da dose e traduzem-se em aumento da atividade cardiovascular, taquicardia e vasodilatação sistémica. Por outro lado, em indivíduos com doenças cardiovasculares pré-diagnosticadas, o consumo de canábis a longo prazo aumenta o risco de enfarte do miocárdio, cardiomiopatia, angina e paragem cardiorrespiratória.^{25, 36, 83}

Para além disso, uma vez que fumar é o método mais utilizado no consumo de canábis, vários são os efeitos adversos associados ao sistema respiratório. A nível agudo há um

aumento da resistência e da inflamação das vias aéreas assim como destruição de tecido pulmonar. A nível crónico, ocorre o aumento do risco de desenvolvimento de doenças respiratórias como a bronquite crónica e o enfisema pulmonar. Por último, uma vez que o fumo contém uma quantidade elevada de substâncias carcinogénicas, o consumo de canábis está também associado ao aparecimento de cancro do pulmão.^{36, 83}

No que toca à saúde mental, o consumo desta planta está associado, essencialmente, a efeitos adversos agudos como ansiedade ou ataques de pânico. No entanto, a longo prazo, em doentes com história familiar de psicose ou com patologias mentais pré-existentes, pode levar ao desenvolvimento ou exacerbação de doenças como a esquizofrenia, doença bipolar e depressão.^{25, 36} A nível cognitivo, o consumo desta planta provoca alterações na perceção sensorial e temporal, afeta a memória a curto prazo e, ainda tem impacto na função psicomotora levando a ataxia e catalepsia.³⁶ Para além disso, o consumo a longo prazo pode levar ao desenvolvimento de dependência, ainda que em baixa percentagem de indivíduos.^{25,83}

As faixas etárias com maior consumo de canábis incluem os indivíduos em idade reprodutiva assim como os adolescentes. Este fator tem uma importante relevância uma vez que os canabinóides exercem efeitos anti-androgénicos e podem suprimir a maturação sexual.^{36, 84} Além disso, os canabinóides atravessam facilmente a placenta e são secretados através do leite materno, por isso, a exposição materna à canábis está associada a uma redução no ganho de peso da grávida, assim como a recém-nascidos de baixo peso.³⁶

Tabela 2. Efeitos adversos da canábis

Área Afetada	Efeitos Adversos
Sistema Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da atividade cardiovascular • Taquicardia • Vasodilatação sistémica • Aumento do risco de enfarte do miocárdio, cardiomiopatia, angina e paragem cardiorrespiratória
Sistema Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da inflamação e resistência das vias aéreas • Destruição de tecido pulmonar • Aumento do risco de desenvolvimento de bronquite crónica e enfisema pulmonar • Aumento do risco de desenvolvimento de cancro do pulmão
Saúde Mental	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedade e ataques de pânico • Exacerbação ou desenvolvimento de esquizofrenia, doença bipolar e depressão em doentes vulneráveis
Cognição	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração da perceção sensorial e temporal • Alteração da memória a curto prazo • Alteração da função psicomotora • Dependência
Sistema Hormonal, Fertilidade e Maternidade	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos anti-androgénicos • Redução do ganho de peso da grávida • Recém-nascidos de baixo peso

O uso medicinal de canabinóides está associado, essencialmente, a efeitos adversos como sonolência, cansaço, boca seca, visão turva, ansiedade e efeitos cognitivos.³⁶

A maioria dos efeitos adversos supracitados devem-se ao THC e, por isso, é possível evitá-los através da utilização de baixas quantidades de THC e subsequente titulação, assim como através do uso de CBD que é capaz de suprimir estes efeitos deletérios.³⁶

7. Medicamentos aprovados

Atualmente, são comercializados a nível mundial vários medicamentos cujos princípios ativos são canabinóides. Sendo que alguns destes compostos são sintéticos, como é o caso da nabilona e dronabinol, e outros são substâncias naturais extraídas da planta *C. sativa* L.

A nabilona é um canabinóide sintético semelhante ao THC e é utilizada como princípio ativo dos medicamentos Cesamet[®] e Canemes[®]. O Cesamet[®] foi aprovado em 1981 pela FDA para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia em doentes que não respondem aos antieméticos convencionais. Na União Europeia (UE) apenas se encontra disponível através de uma Autorização de Utilização Excecional (AUE).^{85, 86}

O dronabinol é uma forma sintética de THC utilizado no tratamento da anorexia associada à perda de peso em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e no tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia em doentes que não respondem aos antieméticos convencionais. Este composto está presente como princípio ativo em dois medicamentos. O Marinol[®] foi aprovado em 1985 pela FDA e apresenta-se sob a forma de cápsulas para administração oral, enquanto o Syndros[®] apenas foi aprovado em 2016 e é uma solução oral com 5 mg/mL de dronabinol. Na UE também só está disponível através de AUE.^{85, 87, 88}

Existem ainda, dois produtos que contêm canabinóides derivados da planta *C. sativa* L., o Epidiolex[®] e o Sativex[®]. O Epidiolex[®] foi aprovado em 2018 pela FDA e consiste numa solução oral de CBD utilizada no tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet, em doentes com dois ou mais anos de idade.^{71, 85} Por sua vez, o Sativex[®] está formulado em solução para pulverização bucal baseada num extrato padronizado de THC e CBD, num rácio de 2,7 mg e 2,5 mg, respetivamente. Este medicamento é utilizado na melhoria dos sintomas relacionados com a espasticidade em doentes com esclerose múltipla refratários aos medicamentos de primeira linha.^{85, 89} Enquanto o Epidiolex[®] apenas foi aprovado como medicamento órfão, pela EMA, em 2019, o Sativex[®] já se encontra aprovado, em vários países da Europa, através de procedimento de reconhecimento mútuo, desde 2010.^{85, 89, 90}

Recentemente, em Portugal, passaram a estar disponíveis as flores secas da planta fêmea de *Cannabis sativa* L. contendo 18% de THC e menos de 1% de CBD. Este produto denominado *Tilray Flor Seca THC 18* corresponde a um fármaco de origem vegetal para inalação por vaporização e é indicado para maiores de 25 anos em diversas situações, em especial em doentes que não respondem aos tratamentos convencionais ou desenvolvem efeitos adversos relevantes.^{91, 92}

8. Questões legais

Há décadas que a canábis se encontra envolvida em polémicos debates no que diz respeito à sua legislação. Se por um lado, o surgimento de evidências científicas que demonstram o seu potencial terapêutico levou vários países a adotarem políticas de legalização, por outro, os conhecidos efeitos adversos são um obstáculo à utilização medicinal da planta.³⁶

A canábis é a substância ilícita mais consumida a nível europeu sendo que 27,2% dos adultos já a consumiram, pelo menos uma vez na sua vida, e 15% dos jovens adultos admitiram ter consumido esta substância, no mínimo uma vez, no ano de 2018.⁹³ Em Portugal, desde 2001, que a aquisição, posse e consumo de drogas em baixas quantidades deixou de ser considerada um crime e passou a constituir uma contraordenação social. Esta legislação permitiu que se deixasse de ver o consumidor de drogas como um criminoso e se passasse a encará-lo como uma pessoa que necessita de ajuda especializada. Para tal, foram criadas Comissões para a Dissuasão da Toxicod dependência (CDTs) para onde são encaminhadas as pessoas que se encontram na posse ou a consumir drogas.⁹⁴

Mais recentemente, em 2018, foi aprovada a “Lei da Canábis para Fins Medicinais” que “regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais”.⁹⁵ O Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro procede à sua regulamentação. Este quadro legal permite garantir a acessibilidade ao tratamento com medicamentos, preparações e substâncias à base de *C. sativa* L., com demonstração da qualidade e segurança, e prevenindo o uso indevido destes produtos.⁹⁶ Segundo a legislação, a entrada no mercado pode ser feita de duas formas distintas. Por um lado, os medicamentos à base da planta da canábis, tal como todos os medicamentos de uso humano, são sujeitos a uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM).^{96, 97} Exemplo disto é o *Sativex*®, autorizado em Portugal desde 2012, mas que está comercializado e participado a nível nacional apenas desde 2019.^{89, 98} Por outro lado, as preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais têm a possibilidade de entrar no mercado através de

uma Autorização de Colocação no Mercado (ACM).⁹⁶ Recentemente, a Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), autorizou a comercialização de uma única preparação medicinal à base da planta da canábida, *Tilray Flor Seca THC 18*, disponível nas farmácias desde abril de 2021.⁹²

A prescrição de produtos à base de canábida é feita através de uma receita médica especial e apenas quando os doentes são refratários ou desenvolvem efeitos adversos relevantes.^{95, 96} Segundo a Deliberação n.º 11/CD/2019, as indicações terapêuticas apropriadas são as seguintes: espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula, determinadas situações de náuseas e vômitos, estimulação do apetite em cuidados paliativos em doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA, dor crónica associada a doenças oncológicas ou do sistema nervoso, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia e transtornos convulsivos graves na infância onde se incluem as síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet e, ainda, glaucoma resistente à terapêutica.⁹⁹ A dispensa é realizada por um farmacêutico, em farmácia comunitária, seguindo as regras que se aplicam aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.¹⁰⁰

Conclusão

Como conclusões gerais e, uma vez que as PEAs são um conjunto de doenças de neurodesenvolvimento com elevada prevalência e que podem afetar de forma grave a qualidade de vida dos doentes e dos que os rodeiam, torna-se essencial encontrar estratégias para o tratamento dos variados sintomas associados quer à doença em si quer às comorbilidades que a acompanham. Até agora os medicamentos aprovados ainda apresentam diversas limitações, o que tem gerado uma grande procura de outras opções ou complementos à terapêutica convencional. Entre elas, tem sido investigada a possibilidade da utilização de partes da planta *C. sativa* L., assim como vários dos seus fitocanabinóides isolados ou em misturas com diferentes rácios, muitas vezes mais com o intuito de coadjuvar a terapêutica já protocolada, nomeadamente para as alterações do sistema endocanabinóide. Relativamente a esta última questão, existem dois aspetos para os quais se tem encontrado evidência científica que poderá trazer um franco benefício. Um associa-se ao facto de que os níveis séricos de endocanabinóides quando se encontram diminuídos podem contribuir para prejudicar a comunicação e interação social, e o outro envolve uma sobre-regulação de recetores CB2 e uma sub-regulação da expressão da enzima NAPE-PLD, em células imunes, o que pode contribuir para as alterações imunológicas comuns em PEAs. Assim, neste contexto, uma vez que o CBD pode inibir a enzima FAAH, aumentando os níveis do endocanabinóide AEA e diminuir a expressão de recetores CB2 resulta num benefício que se

tornará certamente uma forma importante de reduzir alguns dos sintomas. Além disso, este canabinóide tem ainda propriedades anti-inflamatórias e, por isso, diminui os níveis de citocinas pro-inflamatórias, e também contribui para um fenótipo protetor da microglia. Por tudo isto, que resulta da análise dos estudos disponíveis, é possível concluir que há um potencial promissor para o uso de canabinóides, em particular de CBD, no tratamento de PEAs.

No que diz respeito a esta possibilidade ser também aplicada a nível dos sintomas centrais desta patologia há já alguns estudos que indiciam os canabinóides como tendo um potencial relevante no desenvolvimento de novas formas terapêuticas. A evidência gerada ainda é considerada restrita uma vez que existem variadas limitações associadas a estes estudos, nomeadamente, a heterogeneidade no *design* dos estudos, no número de participantes, na concentração e na dose do tratamento administrado e, ainda, nos sintomas avaliados e ferramentas usadas para os avaliar. Deste modo, é essencial a realização de ensaios clínicos cujos resultados contribuam para a gerar evidência no que toca à eficácia e segurança do uso de canabinóides em PEAs. Há alguns ensaios clínicos em curso, mas os resultados publicados ainda são escassos. Além disso, existe ainda uma elevada variabilidade no que diz respeito às características dos participantes. No início de 2022, perspectiva-se que haja vários ensaios clínicos em fase de poderem publicar resultados, e embora ainda com número de participantes baixo, podem trazer informação relevante. Por isso, torna-se uma prioridade a realização futura de ensaios clínicos de larga escala e de longo termo que contemplem amostras mais homogéneas.

Referências Bibliográficas

1. KLUMPERS, L. E.; THACKER, D. L. - **A brief background on cannabis: From plant to medical indications.** Journal of AOAC International. ISSN: 10603271. 102:2 (2019) 412–420.
2. POLLIO, A. - **The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists.** Cannabis and Cannabinoid Research. Mary Ann Liebert Inc. ISSN 23788763. 1:1 (2016) 234–238.
3. BONINI, S. A.; PREMOLI, M.; TAMBARO, S.; KUMAR, A.; MACCARINELLI, G.; MEMO, M.; MASTINU, A. - **Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history.** Journal of Ethnopharmacology. Elsevier Ireland Ltd. ISSN 18727573. (2018).
4. WHITE, C. M. - **A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential.** Journal of Clinical Pharmacology. Blackwell Publishing Inc. ISSN 15524604. 59:7 (2019) 923–934.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition.** Arlington, VA, American Psychiatric Association. (2013).
6. LORD C.; ELSABBAGH M.; BAIRD G.; VEENSTRA-VANDERWEELE J. - **Autism spectrum disorder.** The Lancet. 392:10146 (2018) 508-520.
7. YOUNG, N.; FINDLING, R.L. - **An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents.** Current Opinion in Psychiatry. Lippincott Williams and Wilkins. ISSN 14736578. 28:2 (2015) 91–101.
8. SHARMA, S. R.; GONDA, X.; TARAZI, F. I. - **Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy.** Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc. ISSN 1879016X. 190 (2018) 91-104.
9. LOSS, C. M.; TEODORO, L.; RODRIGUES, G. D.; MOREIRA, L. R.; PERES, F. F.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A.; HALLAK, J. E. C.; ABÍLIO, V. C. - **Is Cannabidiol During Neurodevelopment a Promising Therapy for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders?** Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A. ISSN 16639812. 11:635763 (2021).
10. POLEG, S., GOLUBCHIK, P., OFFEN, D., WEIZMAN, A. - **Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder.** Progress in

Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. Elsevier Inc. ISSN 18784216. 89 (2018) 90–96.

11. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE - **Cannabisblüten Cannabis flos, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bekanntmachung einer Mitteilung zum Deutschen Arzneibuch.** BAnz AT 24.04.2018 B5, 2018.
12. MCPARTLAND, J. M. - **Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species.** Cannabis and Cannabinoid Research. ISSN 23788763. 3:1 (2018) 203–212.
13. KINGHORN, A. D.; FALK, H.; GIBBONS, S.; KOBAYASHI, J. - **103 - Phytocannabinoids - Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa.** In: Progress in the Chemistry of Organic Natural Products: Springer Nature, 2017. ISBN 978-3-319-45539-6.
14. GOULD, J. - **The Cannabis Crop.** Nature. ISSN 14764687. 525:7570 (2015) S2–S3.
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY / HERBAL MEDICINAL PRODUCTS COMMITTEE - **Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin.** (2006). ISSN 1167-7422.
16. ZOU, S.; KUMAR, U. - **Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system.** International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG. ISSN 14220067. 19:3 (2018).
17. PISANTI, S.; BIFULCO, M. - **Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back.** Trends in Pharmacological Sciences. ISSN 18733735. 38:3 (2017) 195–198.
18. EMCDDA - **A cannabis reader: global issues and local experiences, Monograph series 8, Volume I.** European Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon. (2008). ISBN 9789291683116.
19. GAONI, Y.; MECOULAM, R. - **Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish.** Journal of the American Chemical Society. ISSN 15205126. 86:8 (1964) 1646–1647.
20. MECOULAM, R.; GAONI, Y. - **A Total Synthesis of dl- Δ^1 -Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish.** Journal of the American Chemical Society. ISSN 15205126. 87:14 (1965) 3273–3275.

21. MAROON, J.; BOST, J. - **Review of the neurological benefits of phytocannabinoids.** *Surgical Neurology International*. ISSN 21527806. 9:91 (2018).
22. LU, D.; POTTER, D. E. - **Cannabinoids and the Cannabinoid Receptors: An Overview.** In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*: Elsevier Inc, 2017. ISBN: 978-0-12-800756-3.
23. BRIGIDA, A. L.; SCHULTZ, S.; CASCONI, M.; ANTONUCCI, N.; SINISCALCO, D. - **Endocannabinoid signal dysregulation in autism spectrum disorders: A correlation link between inflammatory state and Neuro-Immune alterations.** *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. ISSN 14220067. 18:7 (2017).
24. ARAUJO, D. J.; TJOA, K.; SAIJO, K. - **The Endocannabinoid System as a Window Into Microglial Biology and Its Relationship to Autism.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Frontiers Media S.A. ISSN 16625102. 13:424 (2019).
25. COHEN, K.; WEIZMAN, A.; WEINSTEIN, A. - **Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health.** *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. ISSN 15326535. 105:5 (2019) 1139-147.
26. LOPRINZI, P. D.; ZOU, L.; LI, H. - **The endocannabinoid system as a potential mechanism through which exercise influences episodic memory function.** *Brain Sciences*. ISSN 20763425. 9:5 (2019) 1–9.
27. CHONHOFEN, P.; BRISTOT, I. J.; CRIPPA, J. A.; HALLAK, J. E. C.; ZUARDI, A. W., PARSONS, R. B.; KLAMT, F. - **Cannabinoid-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System.** *CNS Drugs*. ISSN 11791934. 32:8 (2018) 697–712.
28. ARAN, A.; CAYAM-RAND, D. - **Medical cannabis in children.** *Rambam Maimonides Medical Journal*. ISSN 20769172. 11:1 (2020).
29. APPENDINO, G. - **The early history of cannabinoid research.** *Rendiconti Lincei*. ISSN 17200776. 31:4 (2020) 919–929.
30. PISANTI, S.; MALFITNO, M.; CIAGLIA, E.; RANIERI, R.; CUOMO, G.; ABATE, M.; FAGGIANA G.; PROTO, M. C.; FIORE, D.; LAZZA, C.; BIFULCO, M. - **Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications.** *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc. ISSN 1879016X. 175 (2017) 133–150.

31. DEVINSKY, O.; CILIO, M. R.; CROSS, H.; FERNANDEZ-RUIZ, J.; FRENCH, J.; HILL, C.; KATZ, R.; MARZO, V. D.; JUTRAS-ASWAD, D.; NOTCUTT, W. G.; MARTINEZ-ORGADO J.; ROBSON, P. J.; ROHRNACK, B. G.; THIELE, E.; WHALLEY, B.; FRIEDMAN, D. - **Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders.** *Epilepsia*. 55:6 (2014) 791–802.
32. GU, B. - **Cannabidiol provides viable treatment opportunity for multiple neurological pathologies of autism spectrum disorder.** *Global Drugs and Therapeutics*. ISSN 23999098. 2:6 (2017) 1-4.
33. FRAGUAS-SÁNCHEZ, A. I.; TORRES-SUÁREZ, A. I. - **Medical Use of Cannabinoids.** *Drugs*. Springer International Publishing. ISSN 11791950. 78 (2018) 1665-1703.
34. BRIDGEMAN, M. B.; ABAZIA, D. T. - **Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting.** *Pharmacy and Therapeutics*. 42:3 (2017) 180–188.
35. STASIŁOWICZ, A.; TOMALA, A.; PODOLAK, I.; CIELECKA-PIONTEK, J. - **Cannabis sativa L. As a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment.** *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 22:778 (2021).
36. BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; BUFO, S. A.; KARAMAN, R.; SCRANO, L. - **Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses.** *Toxins*. NLM (Medline). ISSN 20726651. 13:117 (2021).
37. OBERBARNSCHEIDT, T.; MILLER, N. S. - **The Impact of Cannabidiol on Psychiatric and Medical Conditions.** *Journal of Clinical Medicine Research*. ISSN 1918-3003. 12:7 (2020) 393–403.
38. GOYAL, H.; SINGLA, U.; GUPTA, U.; MAY, E. - **Role of cannabis in digestive disorders.** *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Lippincott Williams and Wilkins. ISSN 14735687. 29:2 (2017) 135-142.
39. BABSON, K. A.; SOTTILE, J.; MORABITO, D. - **Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature.** *Current Psychiatry Reports*. Current Medicine Group LLC I. ISSN 15351645. 19:23 (2017).
40. MUKHERJEE, S. B. - **Autism Spectrum Disorders - Diagnosis and Management.** *Indian Journal of Pediatrics*. Springer India. ISSN 09737693. 84:4 (2017)

307–314.

41. KANNER, L. - **Autistic Disturbances of Affective Contact**. Pathology. 2 (1943) 217–250.
42. ASPERGER, H. - **‘Autistic psychopathy’ in childhood** (Frith U., Trans.). In: Frith U. (Ed.). Autism and Asperger syndrome. (1991). ISBN 9780521386081. (pp. 37–92).
43. MASI, A.; DEMAYO, M. M.; GLOZIER, N.; GUASTELLA, A. J. - **An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options**. Neuroscience Bulletin. Science Press. ISSN 19958218. 33:2 (2017) 183-193.
44. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Autism spectrum disorders** [Acedido a 15 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
45. PRETZSCH, C. M.; FREYBERG, J.; VOINESCU, B.; LYTHGOE, D.; HORDER, J.; MENDEZ, M. A.; WICHERS, R.; AJRAM, L.; IVIN, G.; HEASMAN, M.; EDDEN, R. A. E.; WILLIAMS, S.; MURPHY, D. G. M.; DALY, E.; MCALONAN, G. M. - **Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder**. Neuropsychopharmacology. ISSN 1740634X. 44:8 (2019) 1398–1405.
46. 46 PRETZSCH, C. M.; FREYBERG, J.; VOINESCU, B.; LYTHGOE, D.; HORDER, J.; MENDEZ, M. A.; WICHERS, R.; AJRAM, L.; IVIN, G.; HEASMAN, M.; EDDEN, R. A. E.; WILLIAMS, S.; MURPHY, D. G. M.; DALY, E.; MCALONAN, G. M. - **Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy**. Translational Psychiatry. ISSN 21583188. 9:1 (2019).
47. ZOU, M.; LIU, Y.; XIE, S.; WANG, L.; LI, D.; LI, L.; WANG, F.; ZHANG, Y.; XIA, W.; SUN, C.; WU, L. - **Alterations of the endocannabinoid system and its therapeutic potential in autism spectrum disorder**. Open Biology. ISSN 20462441. 11:200306 (2021).
48. LUKITO, S.; NORMAN, L.; CARLISI, C.; RADUA, J.; HART, H.; SIMONOFF, E.; RUBIA, K. - **Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity**

- disorder and autism spectrum disorder.** Psychological Medicine. Cambridge University Press. ISSN 14698978. 50:6 (2020) 894-919.
49. EAPEN, V.; NICHOLLS, L.; SPAGNOL, V.; MATHEW, N. E. - **Current status of biological treatment options in Autism Spectrum Disorder.** Asian Journal of Psychiatry. Elsevier B.V. ISSN 18762026. (2017).
 50. YOON, S. H.; CHOI, J.; LEE, W. J.; DO, J. T. - **Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder.** Journal of Clinical Medicine. ISSN 2077-0383. 9:996 (2020).
 51. LOOMES, R.; HULL, L.; MANDY, W. P. L. - **What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis.** Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Elsevier Inc. ISSN 15275418. 56:6 (2017) 466–474.
 52. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **RISPERDAL (risperidone) - Prescribing Information** [Acedido a 22 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020272s056,020588s044,021346s033,021444s031bl.pdf
 53. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **ABILIFY (aripiprazol) - Prescribing Information** [Acedido a 22 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023bl.pdf
 54. CHAKRABARTI, B.; PERSICO, A.; BATTISTA, N.; MACCARRONE, M. - **Endocannabinoid Signaling in Autism.** Neurotherapeutics. Springer New York LLC. ISSN 18787479. 12 (2015) 837–847.
 55. KARHSON, D. S.; KRASINSKA, K. M.; DALLAIRE, J. A.; LIBOVE, R. A.; PHILLIPS, J. M.; CHIEN, A. S.; GARNER, J. P.; HARDAN, A. Y.; PARKER, K. J. - **Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder.** Molecular Autism. ISSN 20402392. 9:1 (2018).
 56. ARAN, A.; EYLON, M.; HAREL, M.; POLIANSKI, L.; NEMIROVSKI, A.; TEPPER, S.; SCHNAPP, A.; CASSUTO, H.; WATTAD, N.; TAM, J. - **Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder.** Molecular Autism. ISSN 20402392. 10:2 (2019).
 57. WEI, D.; LEE, D. Y.; COX, C. D.; KARSTEN, C. A.; PENAGARIKANO, O.;

- GESCHWIND, D. H.; GALL, C. M.; PIOMELLI, D. - **Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. ISSN 10916490. 112:45 (2015) 14084–14089.
58. SCHULTZ, S.; SINISCALCO, D. - **Endocannabinoid system involvement in autism spectrum disorder: An overview with potential therapeutic applications**. AIMS Molecular Science. ISSN 2372-0301. 6:1 (2019) 27–37.
59. SINISCALCO, D.; SAPONE, A.; GIORDANO, C.; CIRILLO, A.; DE MAGISTRIS, L.; ROSSI, F.; FASANO, A.; BRADSTREET, J. J.; MAIONE, S.; ANTONUCCI, N. - **Cannabinoid receptor type 2, but not type 1, is up-regulated in peripheral blood mononuclear cells of children affected by autistic disorders**. Journal of Autism and Developmental Disorders. ISSN 01623257. 43:11 (2013) 2686–2695.
60. COOPER, R. E.; WILLIAMS, E.; SEGOBIN, S.; TYE, C.; KUNTSI, J.; ASHERSON, P. - **Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial**. European Neuropsychopharmacology. ISSN 18737862. 27:8 (2017) 795–808.
61. MOSTAFAVI, M.; GAITANIS, J. - **Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience**. Seminars in Pediatric Neurology. W.B. Saunders. ISSN 15580776. (2020).
62. KURZ, R.; BLAAS, K. - **Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism: A prospective single-case-study with an early infantile autistic child**. Cannabinoids. 5:4 (2010) 4–6.
63. PONTON, J. A.; SMYTH, K.; SOUMBASIS, E.; LLANOS, S. A.; LEWIS, M.; MEERHOLZ, W. A.; TANGUAY, R. L. - **A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: A case report**. Journal of Medical Case Reports. ISSN 17521947. 14:162 (2020).
64. BAR-LEV SCHLEIDER, L.; MECHOULAM, R.; SABAN, N.; MEIRI, G.; NOVACK, V. - **Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy**. Scientific Reports. ISSN 20452322. 9:200 (2019).
65. ARAN, A.; CASSUTO, H.; LUBOTZKY, A.; WATTAD, N.; HAZAN, E. - **Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems - A Retrospective Feasibility**

- Study.** Journal of Autism and Developmental Disorders. ISSN 15733432. 49 (2019) 1284–1288.
66. FLEURY-TEIXEIRA, P.; CAIXETA, F. V.; DA SILVA, L. C. R.; BRASIL-NETO, J. P.; MALCHER-LOPES, R. - **Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use.** Frontiers in Neurology. ISSN 16642295. 10:1145 (2018).
 67. PRETZSCH, C. M.; FREYBERG, J.; VOINESCU, B.; LYTHGOE, D.; HORDER, J.; MENDEZ, M. A.; WICHERS, R.; AJRAM, L.; IVIN, G.; HEASMAN, M.; EDDEN, R. A. E.; WILLIAMS, S.; MURPHY, D. G. M.; DALY, E.; MCALONAN, G. M. - **The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD).** Journal of Psychopharmacology. ISSN 14617285. 33:9 (2019) 1141–1148.
 68. KUESTER, G.; VERGARA, K.; AHUMADA, A.; GAZMURI, A. M. - **Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients.** Journal of the Neurological Sciences. ISSN 0022510X. 381 (2017) 932–933.
 69. BARCHEL, D.; STOLAR, O.; DE-HAAN, T.; ZIV-BARAN, T.; SABAN, N.; FUCHS, D. O.; KOREN, G.; BERKOVITCH, M. - **Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and Co-morbidities.** Frontiers in Pharmacology. ISSN 16639812. 9:1521 (2019).
 70. MCVIGE, J.; HEADD, V.; ALWAIDY, M.; LIS, D.; KAUR, D.; ALBERT, B.; MECHTLER, L. - **Medical cannabis in the treatment of patients with autism spectrum disorder.** European Journal of Neurology. ISSN 1468-1331. 27:Suplement 1 (2020) 254.
 71. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **EPIDIOLEX (cannabidiol) oral solution - Prescribing Information** [Acedido a 29 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf
 72. U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE - **Home - ClinicalTrials.gov** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
 73. CLINICALTRIALS.GOV - **Cannabinoids for Behavioral Problems in Children With ASD (NCT02956226)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02956226>

74. ARAN, A.; HAREL, M.; CASSUTO, H.; POLYANSKY, L.; SCHNAPP, A.; WATTAD, N.; SHMUELI, D.; GOLAN, D.; CASTELLANOS, F. X. - **Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial**. *Molecular Autism*. ISSN 20402392. 12:6 (2021).
75. CLINICALTRIALS.GOV - **Cannabidivarin (CBDV) vs. Placebo in Children With Autism Spectrum Disorder (ASD) (NCT03202303)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03202303>
76. CLINICALTRIALS.GOV - **Trial of Cannabidiol to Treat Severe Behavior Problems in Children With Autism (NCT04517799)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04517799>
77. CLINICALTRIALS.GOV - **Cannabidiol for ASD Open Trial (NCT03900923)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03900923>
78. CLINICALTRIALS.GOV - **CASCADE: Cannabidiol Study in Children With Autism Spectrum Disorder (NCT04520685)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04520685>
79. CLINICALTRIALS.GOV - **Medical Cannabis Registry and Pharmacology (NCT03699527)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03699527>
80. CLINICALTRIALS.GOV - **Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P; CBD-OS) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder (NCT04745026)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04745026>
81. CLINICALTRIALS.GOV - **Safety and Tolerability of Cannabidivarin (CBDV) in Children and Young Adults With Autism Spectrum Disorder (NCT03849456)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03849456>
82. CLINICALTRIALS.GOV - **Shifting Brain Excitation-Inhibition Balance in Autism Spectrum Disorder (NCT03537950)** [Acedido a 5 de junho de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03537950>

83. SACHS, J.; MCGLADE, E.; YURGELUN-TODD, D. - **Safety and Toxicology of Cannabinoids**. Neurotherapeutics. Springer New York LLC. ISSN 18787479. 12 (2015) 735–746.
84. CAMPBELL, C. T.; PHILLIPS, M. S.; MANASCO, K. - **Cannabinoids in Pediatrics**. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. 22:3 (2017) 176–185.
85. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION - **Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking**. Publications Office of European Union, Luxembourg. (2018). ISBN 978-92-9497-362-7.
86. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **CESAMET (nabilone) capsules, for oral administration - Characteristics** [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf
87. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use - Prescribing Information** [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf
88. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **SYNDROS (dronabinol) oral solution - Prescribing Information** [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205525s003lbl.pdf
89. INFARMED, I. P. - **Sativex - Resumo das Características do Medicamento** [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
90. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Epidyolex - Summary of Product Characteristics** [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf
91. INFARMED, I. P. - **Informação aos profissionais de saúde sobre produtos à base de canábis medicinal** [Acedido a 26 de junho de 2021]. Disponível em: https://opcm.pt/wp-content/uploads/2021/02/Tilray-Flor-Seca-THC18_informa%C3%A7%C3%B5es-aos-profissionais-de-sa%C3%BAde.pdf
92. TILRAY - **Primeira Substância à Base da Planta da Canábis para Fins**

Medicinais Aprovada em Portugal [Acedido a 26 de junho de 2021]. Disponível em: <https://tilray.pt/primeira-substancia-a-base-da-planta-da-canabis-para-fins-medicinais-aprovada-em-portugal/>

93. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION - **European Drug Report 2020: Trends and Developments**. Publications Office of European Union, Luxembourg. (2020). ISBN 978-92-9497-5444-7.
94. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n.º 30/2000, de 29 de novembro** [Acedido a 3 de julho de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/599720/details/maximized>
95. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n.º 33/2018, de 18 de julho** [Acedido a 3 de julho de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/115712242/details/maximized>
96. PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS - **Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro** [Acedido a 3 de julho de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/117821810/details/maximized>
97. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto** [Acedido a 3 de julho de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/540387/details/maximized>
98. INFARMED, I. P. - **Relatório Público de Avaliação do pedido de participação de medicamento para uso humano - Sativex**. [Acedido a 3 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+do+medicamento+Sativex+2019/c055642c-92fe-4e84-9da6-f72f3a9c0e06>
99. INFARMED, I. P. - **Deliberação n.º 11/CD/2019, de 31 de janeiro** [Acedido a 10 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>
100. INFARMED, I. P. - **Canábis para fins medicinais** [Acedido a 10 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>

Anexos

Tabela 1. Características e resultados dos estudos preliminares com extratos de canábis, canabinóides e seus derivados.

Título	Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Número de Participantes	Média de Idades	Tratamento Administrado	Dose Diária	Duração do Tratamento e Follow-up	Outcomes (% de diminuição do sintoma)	Efeitos Adversos (Número de Participantes)	Referência
<i>Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism: A prospective single-case-study with an early infantile autistic child</i>	2010	Estudo de Caso Individual	1	6 anos	<ul style="list-style-type: none"> Dronabinol dissolvido em óleo de sésamo 	<ul style="list-style-type: none"> Inicial: 1 gota de manhã (0,62 mg) Final: 1 gota de manhã, 1 gota a meio do dia e 3 gotas à noite (3,62 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento: 6 meses Follow-up: inicial e ao fim de 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Irritabilidade: 55,5% Letargia: 26,7% Comportamento estereotipado: 33,3% Hiperatividade: 56,2% Discurso inapropriado: 28,6% 	<ul style="list-style-type: none"> NR 	62
<i>Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients</i>	2017	Estudo de Série de Casos	21	9 anos e 10 meses	<ul style="list-style-type: none"> 15 participantes: extrato com CBD:THC (1:1) 4 participantes: extrato com alto teor em CBD 2 participantes: extrato com alto teor em THC 	NR	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento: 3 a 12 meses Follow-up: ao fim de 6,7 meses, em média 	<ul style="list-style-type: none"> CGI-I e APSI: 66,7% Sintomas centrais de PEAS: > 50%, em pelo menos um dos sintomas Distúrbios sensoriais, aceitação de comida, distúrbios de sono e convulsões: > 50% 	<ul style="list-style-type: none"> Agitação: 2 Irritabilidade: 1 	68
<i>Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems - A Retrospective Feasibility Study</i>	2018	Estudo Retrospectivo de Coorte	60	11 anos e 8 meses	<ul style="list-style-type: none"> Extrato da planta com CBD:THC (20:1), dissolvido em azeite 	<ul style="list-style-type: none"> 2 administrações por dia ($1,8 \pm 1,6$ mg/kg/dia de CBD e $0,22 \pm 0,14$ mg/kg/dia de THC) 3 administrações por dia ($3,8 \pm 2,6$ mg/kg/dia de CBD e $0,29 \pm 0,22$ mg/kg/dia de THC) 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento: 7 a 13 meses Follow-up: contínuo 	<ul style="list-style-type: none"> Comportamento: 61% Ansiedade: 39% Comunicação: 47% HSQ-ASD: 29% APSI: 33% 	<ul style="list-style-type: none"> Hipervigilância: 8 Agitação: 5 Irritabilidade: 5 Falta de apetite: 5 	65
<i>Oral Cannabidiol Use in Children with Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Comorbidities</i>	2019	Estudo Prospectivo de Coorte	53	11 anos	<ul style="list-style-type: none"> Óleo com 30% de canabinóides, CBD:THC (1:20) 	<ul style="list-style-type: none"> 16 mg/kg de CBD (máximo de 600 mg diárias) 0,8 mg/kg de THC (máximo de 40 mg diárias) 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento: 66 dias, em média Follow-up: entrevistas telefónicas quinzenais 	<ul style="list-style-type: none"> Autolesão e ataques de fúria: 67,6% Hiperatividade: 68,4% Distúrbios de sono: 71,4% Ansiedade: 47,1% Resultado global: 74,5% 	<ul style="list-style-type: none"> Sonolência: 12 Falta de apetite: 6 Aumento do apetite: 4 	69

Legenda: APSI - Change in Autism Parenting Stress Index; CBD - Canabidiol; CGI-I - Clinical Global Impression-Improvement; HSQ-ASD - Home Situations Questionnaire-Autism Spectrum Disorder; NR - Não Reportado; PEA - Perturbação do Espectro do Autismo; THC - Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

Tabela 1. Características e resultados dos estudos preliminares com extratos de canábis, canabinóides e seus derivados (continuação).

Título	Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Número de Participantes	Média de Idades	Tratamento Administrado	Dose Diária	Duração do Tratamento e Follow-up	Outcomes (% de diminuição do sintoma)	Efeitos Adversos (Número de Participantes)	Referência
<i>Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy</i>	2019	Estudo Prospectivo de Coorte	188	12 anos e 9 meses	<ul style="list-style-type: none"> 66 participantes: Óleo com 30% de CBD e 1,5% de THC 46 participantes com insônia: Óleo com 3% de THC 	<ul style="list-style-type: none"> 66 participantes: 3 administrações por dia (79,5 ± 6,5 mg de CBD e 4,0 ± 3,0 mg de THC, por dose) 46 participantes com insônia: 1 administração à noite (5,0 ± 4,5 mg de THC, por dose) 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento: 6 meses Follow-up: ao fim de 1 e 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Qualidade de vida: 35,5% Humor positivo: 21,5% Capacidade de vestir e tomar banho sozinho: 16,5% Qualidade do sono: 21,4% Capacidade de concentração: 14% Inquietação: 91% Ataques de fúria: 90,3% Convulsões: 15,4% (melhoria total - 84,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> Agitação: 6 Sonolência: 3 Efeitos psicoativos: 3 Aumento do apetite: 3 Problemas de digestão: 3 Boca seca: 2 Falta de apetite: 2 	64
<i>Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use</i>	2019	Estudo Prospectivo de Coorte	18	10 anos e 9 meses	<ul style="list-style-type: none"> Extrato da planta doseado em CBD: THC (75:1), administrado em cápsulas orais 	<ul style="list-style-type: none"> 2 administrações por dia (4,55 mg/kg/dia de CBD e 0,06 mg/kg/dia de THC, em média) 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento: 6 a 9 meses Follow-up: inicial e mensal 	<ul style="list-style-type: none"> PHDA: 86,7% Distúrbios comportamentais: 73,3% Défices motores: 83,3% Défices de autonomia: 66,7% Défices de comunicação e interação social: 73,3% Défices cognitivos: 86,7% Distúrbios de sono: 100% Convulsões: 60% (melhoria total - 40%) 	<ul style="list-style-type: none"> Sonolência: 3 Irritabilidade: 3 Diarreia: 1 Aumento de apetite: 1 Hiperemia conjuntival: 1 Aumento da temperatura corporal: 1 Nictúria: 2 	66

Legenda: CBD - Canabidiol, PHDA - Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção; THC - Δ9-tetrahidrocannabinol.

Tabela 1. Características e resultados dos estudos preliminares com extratos de cânabis, canabinóides e seus derivados (continuação).

Título	Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Número de Participantes	Média de Idades	Tratamento Administrado	Dose Diária	Duração do Tratamento e Follow-up	Outcomes (% de diminuição do sintoma)	Efeitos Adversos (Número de Participantes)	Referência
<i>Medical Cannabis in the Treatment of Patients with Autism Spectrum Disorder</i>	2020	Estudo de Série de Casos	20	NR	Canábis Medicinal	NR	NR	Melhoria em: <ul style="list-style-type: none"> • Todos os pontos de ACGIC • Epilepsia • Dor • Sono • Humor • Agressividade • Concentração 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos adversos não especificados: 3 	70
<i>A pediatric patient with autism spectrum disorder using cannabinoïd extracts as complementary therapy: a case report</i>	2020	Estudo de Caso Individual	1	15 anos	CBE doseado em CBD:THC (20:1), dissolvido em azeite	Administração de 0,2 mL duas vezes ao dia (4 mg de CBD e 0,2 mg de THC, por dose)	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up: contínuo de 6 meses 	Qualidade de vida Sintomas comportamentais e comunicativos Ansiedade Distúrbios de sono Aumento de peso	NR	63
<i>Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience</i>	2020	Estudo Retrospectivo de Coorte	32	NR	Produtos de Canábis Medicinal ou baseados em Cânhamo	NR	NR	Epilepsia: 91% Agressividade: 60%	<ul style="list-style-type: none"> • Agravamento de comportamento obsessivo-compulsivo e repetitivo, insônia ou mania: 4 	61

Legenda: ACGIC - Autism Caregiver Global Impression of Change; CBD - Canabidiol; NR - Não Reportado; THC - Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

Tabela 1. Características e resultados dos estudos preliminares com extratos de cânabis, canabinóides e seus derivados (continuação).

Título	Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Número de Participantes	Média de Idades	Tratamento Administrado	Dose Diária	Duração do Tratamento e Follow-up	Outcomes (% de diminuição do sintoma)	Efeitos Adversos (Número de Participantes)	Referência
<i>Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder.</i>	2019	Estudo de Casos-Controle	34, dos quais: • 17 com PEA • 17 sem PEA (controle)	31 anos e 3 meses	• Dose líquida oral de CBD ou • Placebo	• 600 mg de CBD ou • Placebo	• Tratamento: 2 doses separadas por, no mínimo, 13 dias • Follow-up: no momento da administração e após 2 horas	• CBD aumenta glutamato nos gânglios da base e diminui no córtex pré-frontal nos participantes com PEA e controle • CBD diminui o GABA nos gânglios da base e córtex pré-frontal nos participantes com PEA e aumenta nos participantes controle	NR	45
<i>Effects of cannabidiol (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy</i>	2019	Estudo de Casos-Controle	34, dos quais: • 17 com PEA • 17 sem PEA (controle)	31 anos e 3 meses	• Dose líquida oral de CBDV ou • Placebo	• 600 mg de CBDV ou • Placebo	• Tratamento: 2 doses separadas por, no mínimo, 13 dias • Follow-up: no momento da administração e após 2 horas	• CBDV sem impacto nos níveis de GABA e glutamato no córtex pré-frontal • CBDV altera os níveis de glutamato nos gânglios da base de forma negativamente correlacionada com os níveis de glutamato na linha de base	NR	46
<i>The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD)</i>	2019	Estudo de Casos-Controle	34, dos quais: • 17 com PEA • 17 sem PEA (controle)	31 anos e 3 meses	• Dose líquida oral de CBD ou • Placebo	• 600 mg de CBD ou • Placebo	• Tratamento: 2 doses separadas por, no mínimo, 13 dias • Follow-up: no momento da administração e após 2 horas	• CBD aumenta proeminentemente as fALFF no vermis cerebelar e no giro fusiforme direito nos participantes com PEA • CBD aumenta FC no vermis cerebelar, mas não no giro fusiforme direito	NR	67

Legenda: CBD - Canabidiol; CBDV - Canabidivarin; FC - Conetividade Funcional; fALFF - Flutuações de baixa frequência; GABA - Ácido Gama-aminobutírico; PEA - Perturbação do Espectro do Autismo; NR - Não Reportado; THC - Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

Tabela 2. Características dos Ensaio Clínicos.

Título	Identificador	Tipo de Estudo	Estado	População em Estudo	Número de Participantes	Duração	Data Prevista de Finalização	Resultados	Referência
Cannabinoids for Behavioral Problems in Autism Spectrum Disorder: A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial With Crossover	NCT02956226	Estudo Experimental Randomizado (Ensaio Clínico) • Quadruplicamente cego • Paralelo	Completo	Doentes com PEA e problemas comportamentais, entre os 5 e 21 anos	150	3 meses	27 de dezembro de 2018	Publicados	73
Shifting Brain Excitation-Inhibition Balance Through the Endocannabinoid System in Men With Autism Spectrum Disorder (ASD) and in Healthy Controls	NCT03537950	Estudo Experimental Randomizado (Ensaio Clínico) • Duplamente cego • Cruzado	Desconhecido	Doentes com PEA, entre os 18 e 50 anos, do sexo masculino	38	5 a 6 meses	27 de abril de 2019	Não Publicados	82
Medical Cannabis Registry and Pharmacology	NCT03699527	Estudo Observacional (Estudo Prospetivo de Coorte)	Completo	Doentes com PEA menores de 21 anos	119	5 anos	15 de janeiro de 2020	Não Publicados	79
Safety and Tolerability of GWP42006 in Children and Young Adults With Autism Spectrum Disorder	NCT03849456	Estudo Experimental (Ensaio Clínico) • Sem ocultação	Terminado	Doentes com PEA, entre os 4 e os 18 anos	1	52 semanas	26 de maio de 2020	Não Publicados	81
Cannabidiol (CBDV) vs. Placebo in Children With Autism Spectrum Disorder (ASD)	NCT03202303	Estudo Experimental Randomizado (Ensaio Clínico) • Paralelo • Duplamente cego	Em recrutamento	Doentes com PEA, entre os 5 e os 18 anos	100	12 semanas	30 de setembro de 2021	Não Publicados	75
A Double-Blind, Crossover Trial of Cannabidiol to Treat Severe Behavior Problems in Children With Autism	NCT04517799	Estudo Experimental Randomizado (Ensaio Clínico) • Quadruplicamente Cego • Cruzado	Em recrutamento	Doentes com PEA e problemas comportamentais severos, entre os 7 e os 14 anos, do sexo masculino	30	16 semanas	31 de dezembro de 2021	Não Publicados	76

Legenda: PEA - Perturbação do Espectro do Autismo.

Tabela 2. Características dos Ensaios Clínicos (continuação).

Título	Identificador	Tipo de Estudo	Estado	População em Estudo	Número de Participantes	Duração	Data Prevista de Finalização	Resultados	Referência
<i>A Phase 2 Study of Cannabidiol as a New Treatment for Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents</i>	NCT03900923	Estudo Experimental (Ensaio Clínico) • Sem ocultação	Em recrutamento	Doentes com PEA, entre os 7 e os 17 anos	30	6 semanas	1 de julho de 2022	Não Publicados	77
<i>An Exploratory, Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003 P; CBD-OS) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder</i>	NCT04745026	Estudo Experimental Randomizado (Ensaio Clínico) • Quadruplicamente Cego • Paralelo	Em recrutamento	Doentes com PEA, entre os 6 e os 17 anos	160	12 semanas	30 de março de 2023	Não Publicados	80
<i>Cannabidiol Study in Children With Autism Spectrum Disorder (CASCADE): A Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate Efficacy and Safety of Cannabidiol in Children and Adolescents With Autism</i>	NCT04520685	Estudo Experimental Randomizado (Ensaio Clínico) • Triplamente cego • Cruzado	Em recrutamento	Doentes com PEA, entre os 5 e os 17 anos	70	27 semanas	1 de junho de 2023	Não Publicados	78

Legenda: PEA - Perturbação do Espectro do Autismo.