



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Sofia Carvalho Costa

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Psychotic Disorders and the Use of Cannabis in Adolescents and Young Adults” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria Clara Osório, da Dra. Ana Sofia Silva e da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Sofia Carvalho Costa

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Psychotic Disorders and the Use of Cannabis in Adolescents and Young Adults” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria Clara Osório, da Dra. Ana Sofia Silva e da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2021

Eu, Ana Sofia Carvalho Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015226682, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Psychotic Disorders and the Use of Cannabis in Adolescents and Young Adults” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 7 de setembro de 2021.

Ana Sofia Carvalho Costa

(Ana Sofia Carvalho Costa)

Agradecimentos

À Professora Doutora Catarina Gomes por toda a disponibilidade, ajuda e simpatia que demonstrou desde o primeiro dia. O seu apoio foi crucial durante toda esta etapa da escrita da Monografia e não podia estar mais contente com o resultado.

À equipa da Farmácia Moura Glicínias, em especial à Dra. Maria Clara Osório, por me terem acolhido tão bem e por todos os ensinamentos que me foram passados.

À equipa da *Compliance* da Bluepharma que, apesar de à distância, me fizeram sentir parte da equipa.

Ao meu pai e à minha tia Cila pelo seu apoio constante, por estarem à distância de uma chamada e por acreditarem sempre em mim e incentivarem-me a ser uma pessoa melhor.

Ao João, que me conheceu a meio desta aventura, um enorme obrigada por toda a cumplicidade, carinho, apoio e, especialmente, pela enorme paciência que sempre teve comigo.

Ao Miguel, por me ter “adotado” enquanto sua sobrinha e por todas as lições de inglês.

Às Doras Farmacêuticas – Adri, Favas, Gena e Pascoal – um enorme obrigada por estes 5 anos. Por todas as aventuras e festas, mas também por todos os dias de estudo e de desespero. Não tinha sido o mesmo sem vocês.

À Couto, pela sua amizade ter sido uma surpresa tão boa e por ter sido a minha “mãe” de Coimbra.

À Inês, pela nossa amizade de longa data e pela ajuda que me deu neste meu percurso académico.

A todos aqueles com quem me cruzei em Coimbra e enriqueceram ainda mais a minha breve passagem por esta cidade, não vos esquecerei.

A Coimbra, por sempre ter sido o meu sonho, por me ter feito crescer e por me ter proporcionado tão bons momentos. “Segredos desta cidade, levo comigo pra vida.”

Resumo

O estágio curricular, parte do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é o culminar de uma aprendizagem feita ao longo de cinco anos. É a altura de colocar o conhecimento teórico na prática e também de realizar novas aprendizagens. Durante o estágio curricular tive a oportunidade de conhecer melhor o funcionamento de uma indústria farmacêutica, assim como, de me aperceber da realidade do dia a dia de uma farmácia comunitária. Os dois relatórios de estágio, acompanhados de uma análise SWOT, descrevem o meu percurso tanto na Bluepharma como na Farmácia Moura Glicínias.

A psicose é uma doença psiquiátrica grave e incapacitante, que atinge aproximadamente 1% da população mundial, sendo o seu diagnóstico feito, maioritariamente, entre o fim da adolescência e o início da idade adulta. Existem múltiplos fatores de risco, entre os quais história familiar da doença, problemas ao nascimento, situações traumáticas em indivíduos com predisposição à doença e, também, o consumo de drogas recreativas. Dados recentes mostram que o consumo destas drogas tem vindo a crescer ao longo dos anos, especialmente, entre os adolescentes e jovens adultos.

A canábis é considerada a droga mais consumida no mundo e o aumento da adesão a esta substância deve-se ao facto de se registar uma crescente legalização a par da diminuição da consciência dos seus malefícios. Estima-se que a população entre os 16 e 24 anos seja a mais propensa a consumir canábis e a sofrer mais com os perigos a ela associados. A adolescência é, por si só, um período crítico para o desenvolvimento cerebral e o consumo indiscriminado desta substância torna-se uma preocupação cada vez maior. O seu uso contínuo nesta faixa etária potencia efeitos negativos a nível emocional e cognitivo, aumentando o risco de desenvolvimento de psicose ou surtos psicóticos.

Nesta monografia vai ser discutido o consumo de canábis na adolescência e início da idade adulta como sendo um sério e importante fator de risco para o desenvolvimento de psicoses e também será analisado o impacto que a pandemia COVID-19 teve nestes hábitos de consumo.

Palavras-chave: Adolescência, Canábis, COVID-19, Drogas Recreativas, Farmácia Comunitária, Indústria Farmacêutica, Psicose.

Abstract

The curricular internship that takes part of the curricular plan of the Integrated Master of Pharmaceutical Sciences is the culmination of a five-year studying. It is the time to put into practice the theoretical knowledge and also to make new learnings. During the curricular internship I had the opportunity to get to know better the functioning of a pharmaceutical industry as well as to understand the reality of a community pharmacy's daily life. The two internship reports, accompanied by a SWOT analysis, describe my path both at Bluepharma and at Farmácia Moura Glícinias.

Psychotic disorder is a serious and disabling psychiatric illness that affects 1% of the worldwide population and the typical age of onset is between late adolescence and the beginning of adulthood. There are multiple risk factors such as family history of the disease, birth problems, traumatic events and the use of recreative drugs. Recent data shows an increase of the consumption of these drugs, especially among teenagers and young adults.

Cannabis is the most consumed drug in the world and the perception of its harm has been decreasing. People are also starting to use it more recurrently due to its ongoing legalization and decreased awareness of its harm. It is estimated that the population between 16 and 24 years is the most likely to consume cannabis and to suffer more from the consequences associated with it. Adolescence by itself is a critical period for brain development and the indiscriminate consumption of this substance is becoming an increasing concern. The continuous consumption in this age group intensifies the negative effects on both emotional and cognitive levels, leading to an increased risk of developing psychosis and experiencing psychotic outbreaks.

In this monography, the consumption of cannabis in adolescence and early adulthood is going to be discussed as a serious and important risk factor for psychosis development. The impact that the COVID-19 pandemic had in the Cannabis's consumption patterns is also going to be analyzed and discussed.

Keywords: Adolescence, Cannabis, Community Pharmacy, COVID-19, Pharmaceutical Industry, Psychosis, Recreative Drugs.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1.	Lista de Abreviaturas.....	9
2.	Introdução	10
3.	Análise SWOT	11
3.1.	Pontos Fortes	11
3.1.1.	Localização e horário da farmácia.....	11
3.1.2.	Estágio extracurricular	11
3.1.3.	Autonomia e confiança no estagiário.....	12
3.1.4.	Evolução do estágio.....	12
3.1.5.	<i>Robot</i>	13
3.2.	Pontos Fracos	14
3.2.1.	Falta de comunicação interna	14
3.2.2.	Testes COVID-19.....	14
3.2.3.	Plano curricular MICF e aconselhamento	14
3.3.	Oportunidades.....	15
3.3.1.	Formações.....	15
3.3.2.	Diversidade e quantidade de utentes.....	15
3.4.	Ameaças.....	16
3.4.1.	COVID-19.....	16
3.4.2.	Concorrência.....	16
4.	Casos Práticos	17
5.	Conclusão	20
6.	Referências Bibliográficas	21

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1.	Lista de Abreviaturas.....	23
2.	Introdução	24
3.	Bluepharma.....	25
4.	Compliance.....	25
5.	Análise SWOT	26
5.1.	Pontos Fortes	26
5.1.1.	Receção e inclusão da estagiária	26
5.1.2.	Autonomia nas tarefas realizadas.....	27
5.1.3.	Empréstimo de um computador portátil	27
5.1.4.	Plano de formação da empresa	28
5.1.5.	Processo de seleção.....	28
5.2.	Pontos Fracos	29
5.2.1.	Duração do estágio	29
5.3.	Oportunidades.....	29
5.3.1.	Melhoria e aquisição de aptidões informáticas na ótica do utilizador	29
5.3.2.	Conhecimentos extracurriculares	30
5.3.3.	Contacto com a Indústria Farmacêutica	30
5.3.4.	Metodologia <i>Kaizen</i> TM	30
5.4.	Ameaças	31
5.4.1.	Teletrabalho.....	31

6. Considerações Finais.....	32
7. Referências Bibliográficas	33

Parte III - Psychotic Disorders and the Use of Cannabis in Adolescents and Young Adults

1. List of abbreviations	35
2. Schizophrenia	36
2.1. Epidemiology	37
2.2. Etiology and risk factors	37
2.3. Pathophysiology.....	38
2.3.1. The dopamine hypothesis	38
2.3.2. The neurodevelopmental hypothesis	39
2.4. Schizophreniform psychotic disorders.....	39
3. Cannabis.....	40
3.1. Prevalence use and risk factors	41
3.2. Pharmacological active compounds	43
3.2.1. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	44
3.2.2. Cannabidiol.....	45
4. Cannabis and psychotic disorders.....	46
4.1. The endocannabinoid system.....	47
4.2. Neuropharmacology of cannabis during the development of adolescent brain.....	49
4.3. Cannabis consumption and its relation to psychosis.....	51
4.4. Cannabis and genetic vulnerability to schizophrenia	51
4.5. High potency cannabis and its relation with psychosis	52
5. COVID-19 contextualization: Lockdown and the consumption patterns.....	53
6. Conclusion.....	55
7. References	56

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Moura Glicínias

Sob orientação da Dra. Maria Clara Osório

I. Lista de Abreviaturas

COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*

DGS – Direção-Geral da Saúde

EC – Estágio curricular

FMG – Farmácia Moura Glicínias

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP – Preço de venda ao público

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

2. Introdução

A atividade farmacêutica afigura-se essencial à manutenção da qualidade de vida da comunidade e à promoção da saúde pública. Dentro das suas ocupações, o farmacêutico constitui-se como um agente de saúde que contribui grandemente para o bem-estar da saúde da população. Neste sentido, algumas das suas principais ações passam pela informação correta, pelo uso racional do medicamento, pela dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), pelo aconselhamento farmacêutico e pela garantia da qualidade do medicamento dispensado¹.

Durante os 5 anos de aprendizagem fornecida pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) foi-me permitido adquirir conhecimentos teóricos imprescindíveis ao desempenho destas funções inerentes à profissão de farmacêutico. Tive a oportunidade de concretizar o meu Estágio Curricular (EC) na Farmácia Moura Glicínias (FMG) desde o dia 5 de abril ao dia 21 de julho de 2021, sob a orientação da Dra. Maria Clara Osório.

A FMG situa-se no Centro Comercial Glicínias Plaza, um local privilegiado, na cidade de Aveiro. Para além de se encontrar num centro comercial, tem uma localização próxima do hospital da cidade, bem como de várias clínicas médicas. Devido à sua localização, o horário da farmácia é alargado, visto que se encontra aberta durante todo o horário de funcionamento do centro comercial. Todas estas condições fazem com que a farmácia seja bastante movimentada, registando uma elevada heterogeneidade de utentes.

O relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*², tem em conta o EC realizado na FMG e tem o objetivo de descrevê-lo e também avaliá-lo.

3. Análise SWOT

Tabela I: Resumo da análise SWOT referente ao estágio em Farmácia Comunitária.

Pontos Fortes - Strengths	Pontos Fracos - Weaknesses
<ul style="list-style-type: none">- Localização e horário da farmácia- Estágio extracurricular- Autonomia e confiança no estagiário- Evolução do estágio- Robot	<ul style="list-style-type: none">- Falta de comunicação interna- Testes COVID-19- Plano curricular MICF e aconselhamento
Oportunidades - Opportunities	Ameaças - Threats
<ul style="list-style-type: none">- Formações- Diversidade e quantidade de utentes	<ul style="list-style-type: none">- COVID-19- Concorrência

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Localização e horário da farmácia

A localização central, a facilidade de acesso e estacionamento e a grande dimensão da FMG constituem pontos fortes, no que diz respeito à sua procura por parte dos utentes. O seu horário alargado também justifica o número elevado de utentes, dado que se encontra aberta até mais tarde e durante todo o fim de semana, independentemente de ser ou não a farmácia de serviço. Estas condicionantes permitiram-me a construção do meu próprio horário de trabalho, adaptando-o, sempre que necessário, às necessidades mais prementes da farmácia e dos utentes.

Além disso, a FMG situa-se nas proximidades do Hospital Infante D. Pedro e de algumas clínicas médicas, dentárias e veterinárias, o que faz com que haja uma maior diversidade ao nível dos medicamentos a dispensar, uma vez que tem de se antecipar as necessidades da grande diversidade dos seus utentes.

3.1.2. Estágio extracurricular

Durante o verão de 2018 realizei um estágio extracurricular nesta mesma farmácia, por isso, apesar de a equipa já não ser exatamente a mesma, me foi mais fácil o período inicial de familiarização com as práticas da FMG, com algumas partes do Sifarma® e com o funcionamento do *robot*.

Neste primeiro estágio foi-me possível contactar com as várias facetas de um farmacêutico, embora sempre com supervisão, pelo que as possíveis dificuldades iniciais no EC foram minimizadas.

3.1.3. Autonomia e confiança no estagiário

Apesar de não me terem sido fornecidas as minhas próprias credenciais de acesso ao Sifarma®, senti um voto de confiança por parte de toda a equipa da FMG. Após um curto espaço de tempo de aprendizagem e de familiarização com o modo de funcionamento, tanto do Sifarma® como da farmácia em si, foi-me dada a oportunidade de começar de desempenhar as várias funções de um farmacêutico. Em primeiro lugar, aprendi a organizar e a dar a entrada das muitas encomendas diárias que chegavam à FMG. Rapidamente comecei a executar essas tarefas de forma autónoma e sem supervisão. Em segundo lugar, passei a observar o atendimento por parte da equipa da FMG ao utente para me inteirar das práticas e começar a atender, primeiro com supervisão, e, logo de seguida, autonomamente.

Toda a autonomia e confiança depositadas no desempenho das minhas funções foram essenciais para o meu crescimento enquanto farmacêutica e para um cada vez melhor atendimento e aconselhamento. Este facto fez-me sentir um membro efetivo da equipa e potenciou, ainda, a minha autoconfiança e, conseqüentemente, o melhor desempenho das várias funções que me iam sendo atribuídas.

3.1.4. Evolução do estágio

Durante o primeiro mês de EC na FMG tive a oportunidade de aprender mais sobre o funcionamento do *BackOffice* de uma farmácia de oficina. A minha aprendizagem neste setor da farmácia foi facilitada pelo facto de já ter feito um estágio extracurricular focado nesta área e nesta mesma farmácia. O facto de existir uma pessoa que está exclusivamente responsável pelo mesmo também se revelou uma mais valia, dado que permitiu uma aprendizagem e evolução constantes, sem as habituais interrupções decorrentes do atendimento. Aqui aprendi como dar entrada das diversas encomendas diárias e instantâneas e também de cosméticos. Ao dar entrada, o preço de venda ao público (PVP) e a validade dos produtos tinham que ser conferidos e registados no Sifarma®. Para além disso, ainda havia a ter em atenção o facto de algum desses produtos puder ter uma reserva associada e, nesse caso, era necessário separá-lo e avisar o utente da sua chegada via mensagem telefónica. Concluída esta fase, passava à arrumação dos MSRM no *robot* e os MNSRM nos seus respetivos lugares. Esta etapa da

arrumação foi muito importante porque me permitiu familiarizar com os produtos, os seus nomes comerciais, indicações terapêuticas e associar os MNSRM aos seus respetivos lugares de arrumação. Adicionalmente, tive a oportunidade de realizar algumas encomendas de medicamentos às empresas de distribuição e perceber como gerir o *stock* de uma farmácia comunitária. Todo este conhecimento revelou-se de extrema importância na fase posterior de atendimento ao público.

Quando já me sentia mais à vontade com o trabalho de *BackOffice*, foi-me dada a oportunidade de progredir na minha aprendizagem e tive a oportunidade de passar a observar os atendimentos ao público realizados pelas minhas colegas da FMG. Assim, foi-me permitido verificar a forma como realizavam a abordagem ao utente, e vice-versa, e como procediam no aconselhamento. Para além disso, também pude aprender mais acerca do módulo de atendimento do Sifarma®, perceber como funcionavam as participações dos MSRM, a dispensa de psicotrópicos e a diferença entre as receitas eletrónicas e manuais.

Rapidamente passei a realizar atendimentos ao público, num primeiro momento, com a supervisão de uma colega que me ia ajudando sempre que havia necessidade e, posteriormente, sozinha, embora pudesse sempre contar com o apoio das minhas colegas, caso tal fosse necessário. O facto de ter passado a realizar atendimentos sozinha foi uma mais valia que me permitiu aumentar a eficácia no desempenho das minhas funções e melhorar o meu aconselhamento farmacêutico.

3.1.5. Robot

O *robot* é uma ferramenta que constitui uma mais-valia da FMG, pois permite uma melhor gestão de *stocks* e datas de validade dos medicamentos. Este mecanismo armazena os medicamentos de acordo com o seu tamanho, registando a respetiva data de validade automática ou manualmente, consoante a existência ou não de um código QR na embalagem. Assim, a pessoa responsável pelo *stock* da FMG obtém informação otimizada sobre as necessidades de medicamentos e na melhor gestão de validades.

Por sua vez, facilita também a tarefa da dispensa por parte do farmacêutico minimizando erros de medicação e maximizando o tempo de atendimento, permitindo uma atenção mais concentrada nas necessidades de cada utente.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Falta de comunicação interna

As pessoas responsáveis pelo *FrontOffice* enviavam, via *email*, para a equipa, com regularidade, informações acerca de promoções de produtos de cosmética. No entanto, estas informações não eram enviadas para mim, o que muitas vezes se revelou ser um grande entrave durante o meu aconselhamento farmacêutico, nomeadamente na área da cosmética, pois não estava a par das promoções e não sabia dar uma resposta rápida ao cliente, quando questionada acerca das mesmas.

3.2.2. Testes COVID-19

Durante o mês de julho deste ano, o Governo decidiu implementar a obrigatoriedade de certificado digital COVID-19 ou teste negativo para aceder a determinados espaços. Perante isto, a afluência à FMG aumentou significativamente devido à procura de autotestes. Posteriormente, a FMG aderiu aos testes comparticipados, passando a realizá-los no seu espaço. Tudo isto contribuiu para que houvesse uma grande alteração na dinâmica da FMG, visto que a equipa teve de se dividir para manter o atendimento e, simultaneamente, realizar esta nova função. Assim sendo, o atendimento ao utente foi duplamente penalizado, pois eram menos os membros da equipa disponíveis para o fazer e, em pleno verão, numa zona balnear, o número de utentes aumenta consideravelmente.

3.2.3. Plano curricular MICF e aconselhamento

Apesar de o plano curricular do MICF contemplar uma unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética e outra de Preparações de Uso Veterinário, senti uma maior dificuldade nestas duas áreas no que toca ao aconselhamento. O primeiro caso constitui uma abordagem superficial e incompleta de possíveis aconselhamentos na área da cosmética, o que foi uma limitação no meu desempenho no atendimento ao utente nesta área e tenha sentido necessidade de recorrer com maior frequência à ajuda das minhas colegas da FMG. O segundo caso não me preparou para a realidade do dia-a-dia numa farmácia comunitária.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Formações

Durante o meu EC na FMG tive a oportunidade de realizar diversas formações, tanto presenciais como *online* que contribuíram em muito para o enriquecimento da minha aprendizagem e que ajudaram a melhorar o meu aconselhamento ao utente. Estas foram facultadas por delegados de informação médica e formadores de diferentes laboratórios farmacêuticos e cosméticos.

Todas estas formações e outras contribuíram de forma significativa para um melhor conhecimento dos produtos e, conseqüentemente, um maior grau de confiança da minha parte ao aconselhar o utente.

Tabela 2: Resumo das formações assistidas durante o estágio na Farmácia Moura Glicínias.

Área	Nome do produto
◆ Alimentação e suplementação pediátrica	Nan [®] ; NanCare [®] .
◆ Cessação tabágica	Nicorette [®]
◆ Cosmética	A-Derma [®] Epitheliale AH Ultra; A-Derma [®] Cutalgan; A-Derma [®] Cytelium; Akileine [®] ; Akildia [®] ; Bio-oil [®] ; Ducray [®] Anaphase +; Ducray [®] Creastim; Ducray [®] Anacaps Reactiv; Ducray [®] Kelual.
◆ Fitoterapia	Adiprox [®] ; Coligas [®] ; Colilen [®] ; Libramed [®] .
◆ Oftalmologia	Artelac [®] Complete; Artelac [®] Splash; Artelac [®] Natura; Visidan [®] .
◆ Suplementos	Arterin [®] ; Bioactivo [®] Selénio+Zinco; Bioactivo [®] Vitamina D; Bioactivo [®] Vitamina C; Bioactivo [®] Crómio; Bioactivo [®] LipoExit Xtra; Cellulase [®] Gold Advanced; Cellulase [®] Gold Pearls; MentalAction [®] .

3.3.2. Diversidade e quantidade de utentes

Como já foi referido, a FMG situa-se num centro comercial e, como consequência desta localização, atrai um elevado número e uma grande variedade de utentes. Assim sendo, as oportunidades de atendimento e aconselhamento multiplicam-se, o que me permitiu um leque abrangente de situações e casos e fez com que o meu ritmo de trabalho fosse aumentando assim como a minha concentração e agilidade mental.

De referir ainda que, para além dos muitos clientes habituais da FMG, também ocorriam a este espaço diversos utentes ocasionais, especialmente aos fins de semana. Nestes casos, o atendimento tornava-se um desafio profissional facilmente vencido com um misto de cordialidade e conhecimento.

3.4. Ameaças

3.4.1. COVID-19

Devido à aplicação das regras da Direção Geral de Saúde (DGS) para o combate à pandemia COVID-19, a FMG, tal como todas as farmácias do país, teve que adaptar o seu funcionamento. Assim, deixou de ser possível fazer rastreios cardiovasculares e passou a ser obrigatório uma constante utilização de desinfetantes, o uso de máscara e a aplicação de divisórias de acrílico nos balcões de atendimento. Estas duas últimas medidas constituíram um forte entrave à comunicação interpessoal e dificultaram um atendimento mais célere e eficiente, pois, por vezes, tornava-se difícil compreender o que os utentes diziam e vice-versa.

No que diz respeito à impossibilidade de realização de rastreios cardiovasculares, pode dizer-se que a saúde geral dos utentes foi afetada, uma vez que a vigilância normalmente exercida pela farmácia deixou de existir, o que foi ainda agravado pelo número reduzido de consultas médicas presenciais. Numa tentativa de minimizar esta situação, nomeadamente no caso dos utentes habituais da FMG, coube aos farmacêuticos um papel de ainda maior proximidade com o intuito de manter a vigilância e o bem-estar dos doentes.

3.4.2. Concorrência

Nos dias de hoje, agravado pela crise pandémica, as farmácias enfrentam uma concorrência feroz por parte de parafarmácias e *e-commerce*. Estas formas de comércio alternativas oferecem uma grande variedade de produtos de dermofarmácia e cosmética, medicamentos de uso veterinário e ainda MNSRM a um preço mais atrativo e com maior comodidade (no caso do *e-commerce*) para os utentes.

Como a generalidade das parafarmácias e os diferentes sites de venda destes produtos não proporcionam aconselhamento farmacêutico, são já diversos os utentes que se dirigem à FMG apenas em busca deste para, posteriormente, adquirirem os produtos visados naqueles locais.

4. Casos Práticos

Durante o meu EC na FMG foram inúmeras as oportunidades de realizar aconselhamento farmacêutico e de colocar em prática os conhecimentos adquiridos, tanto no plano curricular do MIFC como das formações que me foram permitidas assistir. Nesta parte do relatório encontram-se três casos práticos que se destacaram dos demais.

Caso I

Uma mulher dirigiu-se à FMG, referindo que a sua filha de 3 anos apresentava várias aftas na cavidade oral, o que lhe provocava muita dor. Referiu ainda que a criança estava medicada com Ben-u-ron® 40 mg/ml para alívio da dor causada pelas aftas, de forma a que a menina pudesse sossegar. A criança tinha estado doente na semana anterior, com picos de febre e a tomar um antibiótico.

Perante isto, perguntei qual tinha sido o antibiótico que a criança tinha estado a tomar, ao que a utente me responde que não se lembra do nome. Questionei se o aparecimento das aftas tinha sido antes ou depois da toma do antibiótico, ao qual me responde que “depois”. Com estas informações prestadas pela mãe da criança, apercebi-me de que provavelmente as aftas eram fruto de uma candidíase oral. Esta condição é frequente em casos onde o sistema imunitário da pessoa se encontra fragilizado, e o fungo oportunista *Candida albicans* causa uma infeção que origina estomatites aftosas.

Perguntei, ainda, se a senhora já tinha colocado algo nas lesões da menina. A resposta foi positiva. Informou-me que aplicava Aloclair® Plus Gel - um gel constituído por ácido hialurónico e aloé vera, frequentemente indicado para estes casos, pois potencia a cicatrização das lesões, para além de exercer uma ação protetora nas mesmas - mas que não estava a ter qualquer efeito. Com estas informações, aconselhei a aplicação de Mycostatin® 100.000 U.I./ml, cerca 1-6 mL, 4x/dia nas aftas - Mycostatin® 100.000 U.I./ml é uma suspensão oral de Nistatina, um antifúngico, uma vez que suspeitava que as aftas tinham sido causadas por um fungo e porque o gel que estava a colocar estava a ser ineficaz.

Para além das queixas das aftas, a utente manifestou preocupação com o facto de a menina ter diarreia já há alguns dias. Perante esta queixa perguntei se, durante a toma do antibiótico, a menina tinha feito algum probiótico, no entanto a mãe respondeu que não. Assim sendo, aconselhei ainda a toma de Atyflor® 10 saquetas, um probiótico para ajudar na reposição da microflora intestinal que foi perturbada pela toma do antibiótico. Informei que a toma deste probiótico deve ser de apenas uma saqueta por dia, durante ou após as refeições, até ao final da embalagem. O Atyflor® 10 é um suplemento alimentar em forma de saquetas que contém sete estirpes de bactérias benéficas ao trato gastro intestinal, tais como,

Lactobacillus casei, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bilgaricus* e, ainda, uma estirpe que habita o aparelho digestivo de crianças, a *Bifidobacterium infantis*.

Caso 2

Um jovem dirigiu-se à FMG, queixando-se de ter “o peito do pé inchado e vermelho”. Referiu ainda que tinha passado o dia anterior na praia a apanhar sol e a jogar à bola descalço.

Após ouvir as queixas, pedi ao utente para mostrar o pé e questionei se tinha aplicado proteção solar naquele sítio, porém a resposta foi negativa. Com esta informação, e dado o aspeto da pele, conclui que tanto o edema como o rubor tinham sido causados pela excessiva exposição solar que provocou um eritema solar. Aconselhei a aplicação de uma camada espessa de Biafine®, uma emulsão constituída por trolamina, no local em que a pele se encontrava vermelha e a ir reaplicando ao longo do dia, por forma a ajudar na cicatrização da pele. Orientei-o também no sentido de fazer a toma de 5 grânulos de *Apis Mellifica* 15ch, 3x ao dia e avisei que deveria ter em atenção a necessidade de a toma ser feita 15 minutos antes das refeições ou 1 hora depois, pois a presença de alimentos no estômago pode impossibilitar a sua completa absorção. *Apis Mellifica* 15ch é um produto homeopático que está indicado para situações em que é necessário o alívio de edemas.

Caso 3

Um indivíduo com cerca de 50 anos dirigiu-se à FMG, declarando ser fumador e querer deixar de o ser. Explicou que começou a fumar desde muito jovem, mas que sentia que ser o momento de deixar o tabaco, no entanto, no passado já tinha tentado fazê-lo e tal tinha-se revelado um processo complicado devido ao facto de ter de parar o fumo do cigarro de forma abrupta.

Nesta situação, uma vez que o utente manifestou a preferência por deixar o fumo do cigarro de forma gradual, aconselhei as gomas medicamentosas de menta da marca Nicorette®, dado que pode fazer a toma destas intercalada com o fumo do cigarro. Este tipo de goma é constituído por nicotina e é usada no alívio dos sintomas causados pela privação da nicotina em pessoas que pretendem deixar de fumar.

Questionei ainda o indivíduo sobre o número de cigarros que este fumava diariamente e fui informada que variaria entre 18 e 20. Perante estes números, aconselhei a fazer a dosagem mais baixa, a de 2 mg, pois está recomendada esta dose para quem fuma até 20 cigarros/dia,

sendo que a dose de 4 mg é aconselhada em casos em que são excedidos esse número de cigarros diários. Expliquei ainda que que poderia fazer entre 8 a 12 gomas por dia, intercalando com o fumo de um cigarro, e que deveria ir reduzindo o número destes. Esclareci ainda acerca da toma da goma, explicando que deve começar por a trincar e, quando sentir um sabor forte, deve colocá-la em contacto com a bochecha, de forma a que a nicotina seja absorvida neste local; quando sentir que o sabor desapareceu, deve repetir o processo durante aproximadamente 30 minutos. Informe também que esta primeira fase do tratamento deve durar 3 meses no máximo, sendo que depois, na segunda fase, deve passar a fazer apenas 1 a 2 gomas por dia e já não fumar até simplesmente deixar de tomar as gomas também.

5. Conclusão

Estes 4 meses de EC na FMG proporcionaram-me a oportunidade de pôr em prática alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, apesar das lacunas anteriormente apontadas. O MICF ficaria incompleto sem a experiência do EC, uma vez que aqui temos a oportunidade de aliar o conhecimento académico e teórico à prática profissional do dia-a-dia numa farmácia comunitária.

Durante o EC, pude contactar diretamente com as várias atividades inerentes à prática farmacêutica: dispensa de medicamentos, aconselhamento farmacêutico, realização de encomendas, entrada de encomendas, gestão do *stock* e do espaço da farmácia. Este contacto fez-me perceber que o trabalho do farmacêutico vai muito além daquilo a que tradicionalmente se associa ao seu papel e pude compreender quão pertinente se torna o trabalho do farmacêutico para a sociedade em geral, principalmente numa altura pandémica em que o acesso ao médico está mais limitado.

Devido a esta minha experiência no EC percebi que o farmacêutico deve manter-se sempre atualizado, realizando formações frequentemente para que possa proporcionar aos utentes um melhor aconselhamento e educação para um uso racional do medicamento.

Não posso concluir sem deixar uma palavra de grande apreço à equipa da FMG que me acolheu calorosamente e que demonstrou grande disponibilidade para me prestar o melhor auxílio e a melhor colaboração possíveis.

6. Referências Bibliográficas

1. INFARMED, I. P. - **Farmacêuticos** [Consult. 6 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmaceuticos>
2. **What is a SWOT Analysis?** - [Consult. 3 mar. 2021]. Disponível em: <https://searchcio.techtarget.com/definition/SWOT-analysis-strengths-weaknesses-opportunities-and-threats-analysis>

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma – Indústria Farmacêutica S.A.

Sob orientação da Dra. Ana Sofia Silva

I. Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

Bluepharma – Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

CEP – Certificate of Suitability

DMF – Drug Master File

FDA – U.S. Food and Drug Administration

IT – Information Technology

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SOP – Standard Operating Procedure

SWOT – Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats

2. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso universitário que permite aos alunos adquirirem conhecimentos em vários âmbitos do ciclo do medicamento, desde a farmácia comunitária, à farmácia hospitalar e, ainda, à indústria farmacêutica. No entanto, o seu conteúdo programático encontra-se muito focalizado em assuntos de farmácia comunitária, descurando, por vezes, as outras áreas em que o farmacêutico também pode intervir.

Numa tentativa de colmatar esta lacuna do curso, realizar também um estágio em indústria farmacêutica constituiria uma mais-valia. Considerei que tal seria realmente benéfico por forma a expandir o meu reduzido conhecimento nesta área, ter uma nova experiência profissional e uma melhor perceção das saídas que o MICF tem para oferecer, o que me poderia abrir novos horizontes e potenciar uma ideia mais sólida do que gostaria que fosse o meu futuro enquanto farmacêutica.

Após um processo de candidatura e duas entrevistas, fui selecionada para estagiar na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. (Bluepharma), de 11 de janeiro a 2 de abril de 2021 no departamento da *Compliance* sob a orientação da Dra. Ana Sofia Silva.

O presente relatório, apresentado sob a forma de uma análise SWOT¹, é relativo ao estágio de 3 meses por mim realizado de forma a relatá-lo e avaliá-lo em relação aos seus pontos fortes e fracos e, ainda, avaliar as oportunidades e ameaças experienciadas, tendo em conta o conteúdo aprendido durante o MICF.

3. Bluepharma

A Bluepharma é uma prestigiada indústria farmacêutica portuguesa que se encontra sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra, e que, no passado dia 1 de março, cumpriu 20 anos de uma atividade, que se iniciou aquando da aquisição da unidade industrial que, até então, pertencia à indústria alemã Bayer.

Dedicando-se a uma área em constante inovação, o grupo constituído por 18 empresas, trabalha continuamente virado para o futuro, desenvolvendo a sua atividade em diversas áreas, que vão da investigação ao desenvolvimento e registo do medicamento, passando ainda pela produção e comercialização de medicamentos genéricos (especialmente formas farmacêuticas orais sólidas, ou seja, comprimidos e cápsulas, mas também de algumas formas farmacêuticas modificadas como filmes e sprays orais)².

Ao longo das suas duas décadas de atividade, este grupo empresarial tem vindo a expandir-se e já é possível encontrar delegações da Bluepharma em 4 países - Espanha, Angola, Moçambique e Estados Unidos da América. Assim sendo, o grupo não produz apenas para o mercado nacional pelo contrário, a maioria da sua produção tem como destino outros países (por exemplo, em 2019, exportou cerca de 88% da sua produção)³.

Com vista a alcançar a excelência da qualidade dos seus produtos, a Bluepharma investe continuamente na melhoria das suas instalações e equipamentos e, sobretudo, na formação dos seus colaboradores, ao mesmo tempo que estabelece parcerias. Desta forma, garante a qualidade que lhe tem valido a obtenção de diversas certificações nacionais e internacionais^{4,5}.

4. Compliance

O departamento de *Compliance*, que se encontra dividido em 3 áreas (*compliance* do produto, documentação e materiais) é relativamente recente na empresa, uma vez que nasceu no início do ano de 2020, decorrente de uma reestruturação do grupo empresarial.

Segundo o dicionário de Cambridge, *Compliance* constitui-se como o ato de obedecer a uma regra, a uma lei ou de agir em conformidade com um determinado acordo ou norma regulamentar⁶.

Assim sendo, o objetivo do departamento de *Compliance* é esse mesmo, assegurar que a atividade desempenhada pelos profissionais dos diferentes setores que compõe a Bluepharma cumpre com todas as especificações e exigências que constam da legislação dos respetivos territórios para os quais se pretende comercializar os medicamentos produzidos,

bem como das *guidelines* dos produtos farmacêuticos⁷. Para além disto, todo o ciclo de vida do medicamento após Aprovação de Introdução no Mercado (AIM) é gerido por este departamento com o objetivo de que a conformidade, qualidade e segurança dos medicamentos seja sempre assegurada. Tudo isto é de extrema importância, uma vez que vai impedir que se coloquem no mercado produtos farmacêuticos de baixa qualidade, sem garantia de segurança e ineficazes, conseguindo assim ganhar a confiança do utente, independentemente da zona do globo em que este se encontre⁸.

5. Análise SWOT

Tabela I: Resumo da análise SWOT referente ao estágio em Indústria Farmacêutica.

Pontos Fortes - <i>Strengths</i>	Pontos Fracos - <i>Weaknesses</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Recepção e inclusão da estagiária - Autonomia nas tarefas realizadas - Empréstimo de um computador portátil - Plano de formação da empresa - Processo de seleção 	<ul style="list-style-type: none"> - Duração do estágio
Oportunidades - <i>Opportunities</i>	Ameaças - <i>Threats</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Melhoria e aquisição de aptidões informáticas na ótica do utilizador - Contacto com a Indústria Farmacêutica - Metodologia <i>Kaizen</i>TM - Conhecimentos extracurriculares 	<ul style="list-style-type: none"> - Teletrabalho

5.1. Pontos Fortes

5.1.1. Recepção e inclusão da estagiária

No primeiro dia de estágio, o departamento de Recursos Humanos organiza uma sessão de boas vindas aos novos estagiários, na qual inclui uma pequena apresentação da empresa e a sua respetiva história seguida de uma visita às instalações (que não foi realizada devido à pandemia). Após este momento, os estagiários são encaminhados aos respetivos departamentos, sendo apresentados aos seus orientadores que lhes fazem uma pequena

introdução do trabalho desenvolvido pelo departamento e das tarefas que eles próprios irão realizar durante o seu estágio curricular.

A cada estagiário é atribuído um tutor, que fica responsável pela sua admissão e pela inserção na missão e nos valores da Bluepharma, estando sempre disponível para ajudar, o que torna a integração muito mais fácil. Para além disto, a empresa também garante sessões de formação com o objetivo de lhes mostrar o seu historial, departamentos, funcionamento, entre outros assuntos, que irão ser essenciais para que os estagiários realizem as suas tarefas da melhor forma possível. Todas estas iniciativas contribuem para que o processo de integração seja mais fácil e se dissipe a natural sensação de medo com que o estagiário se dirige à empresa no seu primeiro dia de estágio.

5.1.2. Autonomia nas tarefas realizadas

Em todas as tarefas que me foram propostas durante os três meses de estágio, senti que os meus colegas depositavam em mim inteira confiança, dando-me total autonomia durante a realização das mesmas e estando sempre disponíveis para esclarecer qualquer tipo de dúvida que fosse surgindo. Este foi, sem dúvida, um dos aspetos mais positivos do estágio, visto que esta autonomia que me foi proporcionada promoveu a aplicação de alguns dos conhecimentos adquiridos em MICF. Além disso, a pesquisa de novas informações constituiu-se como um forte estimulante da minha proatividade e capacidade de iniciativa, contribuindo também grandemente para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

5.1.3. Empréstimo de um computador portátil

Dada a atual situação causada pela pandemia e a situação de confinamento vivida em Portugal, o meu estágio na Bluepharma foi realizado 100% em modo de teletrabalho. Como tal, a empresa emprestou-me, tal como aos seus colaboradores e restantes estagiários, um computador portátil para que todos nós conseguíssemos realizar as tarefas solicitadas a partir de casa, sem termos de utilizar os nossos. O computador foi a ferramenta chave para o meu trabalho enquanto estagiária, tendo-se revelado absolutamente essencial. O contacto com os meus colegas do departamento foi feito exclusivamente através da plataforma *MicrosoftTeams*, assim como as reuniões e as formações. Para além disto, sempre que existia algum constrangimento informático, o departamento de *Information Technology* (IT) estava sempre disponível a ajudar e a resolver o problema, o que também se verificou ser uma grande vantagem.

5.1.4. Plano de formação da empresa

Nas duas semanas após o início do estágio, os estagiários tiveram a oportunidade de assistir a formações *online*, previamente gravadas e com posterior teste de aferição de conhecimentos, que eram aplicáveis a todos os departamentos e que contemplavam informações acerca do funcionamento geral, organização, procedimentos, *softwares*, entre outros aspetos relevantes da empresa. Para além destas formações ministradas a todos os estagiários, também me foi proposta a leitura de *Standard Operating Procedures (SOPs)* de forma a me ir integrando com a dinâmica de trabalho do departamento, do contexto em que está inserido, fluxos de processos e os seus objetivos. Considero um ponto forte o facto de estas formações serem exatamente as mesmas tanto para os estagiários como para os restantes colaboradores, o que proporciona oportunidades não só de aprendizagem como também de desenvolvimento profissional.

Além destas formações iniciais, ao longo do estágio também tive oportunidade de assistir a outras mais dirigidas aos objetivos do meu estágio, tais como “Avaliação Regulamentar de *Certificate of Suitability (CEP)* e *Drug Master File (DMF)* e Fluxo Interno”, “Submissão e gestão de alterações nos *United State*”, “Gestão de Alterações Regulamentares” e, ainda, um *workshop* organizado pela *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* intitulado de “*DMF and Drug Substance*”.

Assim se pode verificar como a Bluepharma tem uma preocupação notável com a formação contínua dos seus colaboradores, incluindo os estagiários, o que facilita tanto o processo de integração como de aprendizagem.

5.1.5. Processo de seleção

Por forma a selecionar os alunos que irão estagiar na empresa, a Bluepharma avalia o *Curriculum Vitae* e realiza uma entrevista aos mesmos, o que não acontece com os restantes locais de estágio, sejam farmácias, hospitais ou outras empresas. Este é um aspeto bastante importante, pois outras valências, que não só a média do aluno, são consideradas. Para além disso, no futuro profissional todos iremos passar por entrevistas de emprego e, com este método de seleção, já ficamos com uma ideia de como irão ser e quais são as melhores atitudes a tomar perante tal situação.

5.2. Pontos Fracos

5.2.1. Duração do estágio

Sendo de cariz facultativo, o estágio em Indústria Farmacêutica apenas pode ter a duração de 3 meses de forma a ser compatível com a realização do estágio obrigatório em farmácia comunitária dentro do tempo previsto.

Contudo, a reduzida duração do mesmo acaba por ser limitativa. Em primeiro lugar, a integração do estagiário na entidade acolhedora é um processo moroso e três meses revelaram-se insuficientes para o desenvolvimento de todas as tarefas que poderiam proporcionar aprendizagens vantajosas para o estagiário no futuro. Em segundo lugar, é praticamente impossível ao estagiário aperceber-se do impacto que o seu trabalho tem na dinâmica da empresa, pois quando a exigência das tarefas aumenta, o estágio chega ao seu término. A conjugação destes fatores causa algum grau de desmotivação no estagiário, que poderá repercutir-se na qualidade do seu trabalho e nas suas expectativas para um futuro nesta área.

Apesar disto, considero que a oportunidade de fazer estágio em Indústria Farmacêutica é muito importante, pois permite elucidar acerca da sua atividade e gestão dos diferentes departamentos que a constituem.

5.3. Oportunidades

5.3.1. Melhoria e aquisição de aptidões informáticas na ótica do utilizador

Durante a realização das tarefas que me foram atribuídas, senti a necessidade de utilizar variadas ferramentas informáticas, com as quais nunca tinha tido qualquer tipo de contacto, nomeadamente, o SAP®, software de gestão empresarial, e VeevaVault, software de gestão documental foram duas plataformas com as quais tive mais contacto. O conhecimento e a prática na utilização destas duas ferramentas poderão vir a ser-me bastante úteis futuramente.

Devo salientar, também, a utilização do *Microsoft Office Word*®. Apesar de já possuir conhecimentos básicos na ótica do utilizador, este estágio permitiu-me aprender novas funcionalidades desta ferramenta, as quais me trarão algumas vantagens em trabalhos futuros.

5.3.2. Conhecimentos extracurriculares

Tendo sentido que o MICF continha algumas lacunas no seu currículo, considero que este estágio na Indústria Farmacêutica me proporcionou oportunidades de adquirir outras competências que fazem parte das funções de um farmacêutico. No departamento de *Compliance*, para além das já referidas competências informáticas, foi-me possível desenvolver as minhas competências de comunicação oral e escrita, especialmente no que diz respeito à troca de informação com superiores hierárquicos e com clientes. Da mesma forma, consegui aperceber-me que o saber trabalhar em equipa constitui uma mais-valia para a execução eficiente das tarefas.

Perante a crescente globalização de todos os mercados, torna-se imperioso um domínio considerável da língua inglesa e tal pude demonstrar durante o estágio, uma vez que grande parte da comunicação externa é realizada em inglês e a maioria dos documentos de referência da Indústria se encontra nessa mesma língua.

5.3.3. Contacto com a Indústria Farmacêutica

Conforme foi dito em secções anteriores deste relatório, o estágio na Indústria Farmacêutica proporciona o contacto com uma faceta importante do trabalho do farmacêutico, embora não tão visível para a opinião pública.

A estrutura curricular do MICF não permite ao aluno ter conhecimento da parte organizacional e de gestão de uma empresa farmacêutica, daí a relevância desta componente mais prática. Assim sendo, este período em que estive em contacto com o grupo empresarial Bluepharma foi particularmente importante para que pudesse adquirir algumas noções sobre o que é trabalhar numa empresa deste ramo, nomeadamente a dinâmica empresarial, a organização dos vários departamentos que a constituem e a forma como tudo se articula para que o resultado final seja um produto de excelência.

Devo acrescentar que, apesar de alguns conteúdos terem sido abordados numa das unidades curriculares, o estágio no departamento de *Compliance* proporcionou-me a oportunidade de os aprofundar e perceber a sua aplicação prática.

5.3.4. Metodologia Kaizen™

Hoje em dia, a Metodologia *Kaizen*™ constitui um dos pilares da estratégia organizacional das empresas de sucesso. Como a própria designação indica, esta metodologia

tem como base a ideia de melhoria contínua, possibilitando a inclusão de todos os colaboradores na competitividade da empresa⁹.

A Bluepharma implementa esta metodologia, iniciando o dia de trabalho de cada departamento com uma reunião, na qual se faz o ponto da situação relativamente aos vários aspetos específicos da sua atividade e se prepara a organização das tarefas a desenvolver a curto e a médio prazo.

A participação nestas reuniões também me facultou a oportunidade de aprender as várias atividades desempenhadas pelos colaboradores do departamento de *Compliance*, além de ter sido uma forma de integração e ter fortalecido o espírito de equipa, de interajuda e troca de opiniões.

5.4. Ameaças

5.4.1. Teletrabalho

Apesar de ser compreensível perante o estado pandémico que o país atualmente atravessa, o facto de não me ter sido permitido realizar o trabalho fisicamente na entidade acolhedora, tornou-se um aspeto menos positivo, pois impossibilitou experienciar a vivência e a dinâmica próprias do local de trabalho. Deste modo, por um lado, a realização das tarefas foi mais difícil, dado que não havia um contacto tão próximo com os meus colegas; por outro, a realização do estágio em regime não presencial permitiu desenvolver a minha autonomia na resolução de problemas e de tarefas.

O regime de teletrabalho trouxe, assim, algumas limitações à minha experiência na Indústria Farmacêutica, uma vez que não me foi possível conhecer *face to face* a generalidade dos meus colegas de departamento e ter uma perceção física da empresa e dos vários departamentos que a constituem.

6. Considerações Finais

O meu estágio na Bluepharma permitiu-me colocar em prática na Indústria Farmacêutica alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, nomeadamente no que diz respeito à unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento. Além disso, proporcionou-me a oportunidade de adquirir novas competências essenciais para o meu futuro profissional que vão do rigor necessário ao cumprimento de normas e tarefas à responsabilidade no tratamento de documentação regulamentar.

Apesar dos constrangimentos devidos ao teletrabalho obrigatório causado pela crise pandémica, o tempo de estágio no departamento da *Compliance*, na Bluepharma, acabou por se revelar uma experiência positiva e construtiva tanto a nível profissional como pessoal, pois adquiri competências que certamente irão ser úteis ao meu desempenho futuro.

Independentemente destes condicionalismos, o estágio na Bluepharma fez-me perceber o funcionamento da Indústria Farmacêutica, a importância das diversas tarefas desempenhadas pelos colaboradores e o trabalho de equipa para que todo o processo de investigação e desenvolvimento do medicamento até à sua comercialização seja fluído e que cumpra as normas regulamentares.

Em jeito de conclusão, quero deixar o meu agradecimento a toda a equipa do departamento da *Compliance* da Bluepharma por todo o conhecimento e apoio prestados.

7. Referências Bibliográficas

1. **What is a SWOT Analysis?** - [Consult. 3 mar. 2021]. Disponível em: <https://searchcio.techtarget.com/definition/SWOT-analysis-strengths-weaknesses-opportunities-and-threats-analysis>
2. BLUEPHARMA - **Quem somos** [Consult. 3 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
3. BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma** [Consult. 3 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
4. BLUEPHARMA - **Missão, Visão e Valores** [Consult. 3 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php>
5. BLUEPHARMA - **Cultura de Qualidade** [Consult. 3 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-quality.php>
6. CAMBRIDGE DICTIONARY - **COMPLIANCE | Significado, definição em Dicionário Inglês** [Consult. 9 mar. 2021]. Disponível em: <https://dictionary.cambridge.org/pt/dicionario/ingles/compliance>.
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Compliance: Overview** [Consult. 9 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/compliance-overview>
8. FDA - **Office of Compliance** [Consult. 9 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-compliance>
9. KAIZEN INSTITUTE - **What is KAIZEN™** [Consult. 20 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>

Parte III

Monografia

“Psychotic Disorders and the Use of Cannabis in Adolescents and Young Adults”

Sob orientação da Professora Doutora Catarina Alexandra
dos Reis Vale Gomes

I. List of abbreviations

Δ^9 -THC – Δ^9 -tetrahydrocannabinol

Cannabinoid receptor 1 – CB1

Cannabinoid receptor 2 – CB2

CBD – Cannabidiol

COVID-19 – Coronavirus disease 2019

COMT – Catechol-O-Methyltransferase

DA – Dopamine

GABA – Gamma-aminobutyric acid

IQ – Intelligence Quotient

2. Schizophrenia

There is about 1% of the global population that have been diagnosed with Schizophrenia, a chronic, complex psychiatric illness.¹ Usually, the symptoms are classified into three groups – positive, negative and cognitive symptoms.² Hallucinations, delusions and disorganized thoughts and speech, the so-called positive symptoms, are often seen in patients with this disease and in the most cases are the trigger that leads people to go see a psychiatrist for the first time.^{3,4} Nevertheless, amotivation, social withdrawal, avolition and anhedonia are also present and are characterized as the negative symptoms, being the depressive mood the most frequent symptom during the course of the disease.^{2,5} Finally, the cognitive symptoms encompass impairment in the working memory, executive function and speed of mental processing.^{3,4} The negative and cognitive symptoms will always be present and are the main causes of social problems that these people have and hinder their social integration.^{6,7}

Table I: The most common schizophrenia symptoms.

Symptoms of Schizophrenia		
Positive	Negative	Cognitive
Hallucinations	Amotivation	Lower speed of mental processing
Delusions	Social withdrawal	Impairment of working memory
Disorganized thoughts and speech	Avolition and anhedonia	Disruption of the executive function

The diagnosis is difficult because it is made just with the patient's medical history⁷. Their mental state is also evaluated and usually they present psychosis, the core symptom of schizophrenia.^{5,7} It is crucial that the disease is detected at an early stage because the sooner the treatment begins, the better⁶. In order to reduce the symptomology and allow the patient to have a normal life, the treatment is crucial and is mainly composed by antipsychotic meds and psychosocial support.^{1,6} Nowadays, an effective therapy for the negative and cognitive symptoms is not known yet.⁵

Recent studies show that these people see their average life expectancy reduced by 10-20 years and men are the ones more affected when compared to women.⁷ Schizophrenia patients also have more cardiovascular, neoplastic problems and diabetes when compared to the general population and those are due to the metabolic side effects of antipsychotic medication, bad nutrition, smoke, consumption of illicit substances and sedentary lifestyle.²

Unfortunately, people who suffer with schizophrenia frequently see their human rights violated.¹ The social stigma revolving around this disease is still high; besides, they are often discriminated and find it hard to have access to health care and jobs.¹

2.1. Epidemiology

Approximately 20 million people all over the world suffer from schizophrenia nowadays.¹ By analyzing antipsychotic dispensation in 2015, it is admitted that in Portugal there are about 50 thousand patients diagnosed with schizophrenia, which corresponds to 0.57% of the total population.⁸

Schizophrenia is a severe and disabling mental pathology that affects all kinds of social classes and ethnicities; nevertheless, those who live in urban areas and experience poor living conditions have higher rates of the disease.²

Male individuals are the most affected having a ratio of 1.4 to female.² Besides that, men are normally diagnosed at earlier ages than women, which leads to the conclusion that both genders don't have the same susceptibility to the disease during their lifespan.⁹ The onset peak for male occurs between the ages of 15 and 25 while in women that same peak occurs between 20 and 35 and it is followed by a second smaller peak at the age of 45-49, coinciding with the beginning of menopause.¹⁰

Neuropsychiatric diseases have a prominent place in respect to the core causes of disability and psychosocial dependence, with schizophrenia being responsible for 2.8% of the cases.¹¹

2.2. Etiology and risk factors

With a multifactorial etiology that involves both psychosocial and biological factors, schizophrenia is a disease that results from the disruption of brain development, to which it is not attributed just one single cause and is thought to result from an interaction between the environment or consumption of illicit substances with genetics.^{1,2,6,7} However, some evidence suggests that Schizophrenia has a large genetic component with 80% of heritability.⁴

The main reason for schizophrenia development is believed to be related to changes in neuronal development that were triggered due to a culmination of several genetic and environmental factors. The effect of environmental factors on the onset of the disease depends

on genetic factors and vice versa. Namely, genetics will influence the individual sensitivity when in contact with certain environmental factors.^{7,12}

To understand the impact that environmental factors can have in schizophrenia, the neurodevelopment hypothesis has been the most studied for over 30 years. This hypothesis addresses the risk factors that affect neuronal development during pregnancy including, among others, maternal stress, in utero exposure to infections and malnutrition as well as peri and postnatal complications.^{2,7} As an example, there are studies showing that the lack of vitamin D during pregnancy can be responsible for a high percentage of cases¹². Besides, an increased brain sensitivity to cytomegalovirus infection *in utero*, due to a genetic polymorphism, may lead to the onset of schizophrenia in adulthood.¹²

In addition to these risk factors, there are some others that can influence the onset of the disease such as being born in late winter or early spring and in urban areas, immigration, socioeconomic conditions, childhood maltreatment, bullying and consumption of psychoactive substances.^{2,7,9,12} Some of the pointed-out risk factors might have a correlation between them, as is the case of a child that lives in urban areas, is more likely to be maltreated during growth¹². On the other hand, different risk factors can also have a synergistic effect (e.g. an individual who has had vitamin D's lack of availability during neurodevelopment happened to be more affected by the effects of cannabis during adolescence).¹²

The consumption of illicit substances, especially those containing cannabinoids, is one of the main triggering factors in individuals already predisposed to schizophrenia, in addition to being responsible for a worse prognosis.² More and more evidence has linked cannabis' use in adolescence, especially with a high concentration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), to an increased risk of schizophrenia.⁷

2.3. Pathophysiology

2.3.1. The dopamine hypothesis

The most commonly accepted hypothesis for the pathophysiology of schizophrenia is the dopamine (DA) hypothesis.¹³ There is enough evidence that supports this by showing that the dysregulation of dopaminergic neurotransmission is involved in the development of psychosis.^{4,7} Clinical studies have revealed that substances that increase the DA release, as is the case with amphetamines, can provoke psychotic symptoms.^{14,15} This hypothesis defends that both positive and negative symptoms of the disease are caused, respectively, by an excess

of dopaminergic neurotransmission in mesolimbic and striatal pathways or by a deficit in prefrontal brain areas.¹³ Psychotic symptoms are believed to be caused by the continuous increase of DA release, which will make the individual more susceptible to apparently harmless external stimuli.^{3,15}

Neuroimages show a rise in the number of dopamine D₂ receptors in schizophrenic patients. Also, a higher density of the D₂ receptor in *caudate nucleus* is verified in these patients and is linked to a poor cognitive performance.¹³ Nowadays, the most marketed antipsychotic medication are antagonists or partial agonists of the D₂ receptor, which gives the idea that the disease is a result of an alteration of DA receptors.^{13,14} In addition, D₃ receptors are also implicated in schizophrenia symptoms and are mainly located in the limbic region of the brain.¹³

Most recent evidence has noticed some changes in synaptic DA, such as a higher concentration of tyrosine hydroxylase in *substantia nigra* of schizophrenic patients.¹⁴ This enzyme is the responsible for DA production, that is, the capacity of DA synthesis is higher in schizophrenic than in healthy individuals.¹⁴

2.3.2. The neurodevelopmental hypothesis

The neurodevelopmental hypothesis has been the most studied in order to understand which environmental factors can have real influence in schizophrenia development.⁷ This theory postulates that the development of schizophrenia later in life might be related to disturbances in brain and neuronal development of the fetus during pregnancy.² Obstetric complications such as low weight at birth, caesarean and *in utero* infection have been associated with an increased risk of developing schizophrenia in adulthood.¹⁵

The principle of this hypothesis is grounded on the beginning of the production of synaptic connections that will continue during the childhood, which makes this life phase very critical for the regular intellectual and cognitive development.⁴ Evidence suggests that schizophrenic patients have impairments in their neuronal development, which might explain why cognitive deficit is usually related to this disease.⁴

2.4. Schizophreniform psychotic disorders

Schizophreniform disorder is a brief psychotic disorder with the duration of between one to six months.¹⁶ It has the same symptoms as schizophrenia; in the case of the former,

however they don't appear in the context of a history of the disease and the patients won't suffer from these symptoms for life.^{16,17}

Besides the fact that these individuals present delusions, their behavior appears to be normal and their psychosocial functioning does not have any impact changes. However, these people often have thoughts about romantic love and spiritual union or believe they are great artists waiting to be discovered. They also have strong beliefs regarding their partner's cheating on them, or that they are being spied on, or that a conspiracy is being built against them.¹⁷

Once the disorder appears, the patient must be hospitalized and a therapeutic treatment with antipsychotic may be necessary and it usually has good results. Depression and suicide are often observed in these individuals after the resolution of the psychotic episode.¹⁶

The evaluation of these psychotic symptoms can be difficult since these people don't have an obvious psychopathology and a spectrum of other disorders and illness must be considered.¹⁷

An epidemiology study shows that almost 50% of people presenting schizophreniform disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia have a long-time history of consumption of illicit substances.¹⁸

3. Cannabis

Cannabis, or marijuana, is the most cultivated, trafficked and consumed drug in the world.¹⁹ It is the crude drug that comes from *Cannabis sativa L.*²⁰, a dioecious plant that can be found in a lot of different habitats, whose use has been reported since more than 5000 years.^{21,22}

Given that its use has been dated for so many years, it is difficult to say the exact origin of this plant. However, it is believed that *Cannabis sativa L.* first appeared in the alpine foothills of the Himalayas. Back in time, in Egypt and western Asia, *Cannabis sativa L.* was used as a font to provide food and fiber to make textiles. Besides this, it was also used as medicine in the Middle East and in Asia as an analgesic, antiemetic and anticonvulsant.^{22,23}

Marijuana is considered to be a "soft" drug, which can lead people to misunderstand the harms regarding its use.¹⁹ It is documented that cannabis has the capacity to provoke negative effects on short-term memory, impair the judgment, distort the perception and also to have a negative effect on school/work performance.²⁴ Besides this, marijuana consumption by teenagers can be dangerous since it disturbs the ongoing maturation of brain systems at

this age. Regular teen consumers will have a more negative and long-lasting effects on the brain.²⁴

A lot of different forms of cannabis can be found in the drug market from hashish to herbal cannabis and oils.¹⁹ This drug can be considered a blend of dried flowers of *Cannabis sativa L.* and can be smoked, drunk or eaten.²⁴ The form of administration has a great impact on the intensity and duration of the effects.²¹

Cannabis sativa L. is capable to biosynthesize a large number of chemical active metabolites, the phytocannabinoids/cannabinoids, and 104 of them are already known and studied.¹⁹ Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol (CBD) are the most widely analyzed cannabinoids thanks to their potential pharmacological activity.¹⁹ The concentration of Δ^9 -THC, the major psychoactive cannabinoid, is basically what determines the psychoactivity and the potency of this plant. This component was first isolated and studied only in 1964 and is also the responsible for the negative and prejudicial effects of the consumption of this drug.^{19,22,23} Δ^9 -THC can be found in the resin produced from the female Cannabis plant leaves and buds.²⁴ On the opposite site, cannabidiol does not exhibit psychoactivity and is believed that can antagonize some of the Δ^9 -THC's negative psychological effects.¹⁹ Nowadays, it is possible to notice an increase in cannabis psychoactive activity and harmful effects due to an enhancement of Δ^9 -THC concentration and respective decrease on the amount of cannabidiol.¹⁹

Cannabis sativa L. also produces more compounds with similarity to Δ^9 -THC, the so-called cannabinoids.²⁴

3.1. Prevalence use and risk factors

Cannabis is the most trafficked and consumed illicit drug worldwide and its prevalence is five times higher than other drugs.²⁵ It is estimated that about 2.5% of the total world population is a cannabis consumer, which correspond to 147 million people.²⁶ In contrast, only 0.2% of the world population consumes cocaine and the other 0.2% has an addiction to opioids, which can lead to the conclusion that cannabis abuse has increased more over the years than other illicit substances.²⁶ Looking for the numbers of drug seizures, Cannabis is the responsible for half of all drugs seizures in the world and it is witnessed in almost every country.²⁶

According to 2020 European Drug Report, in 2019 there were roughly 25.2 million people in Europe who admitted to have consumed cannabis in that year and 18 million corresponded to young people with ages between 15 and 34.²⁵ It's also known that around 1% of European adults consume cannabis every day or almost every day and 27.2% of people with ages between 15 and 64 admitted to have tried and consumed the drug at least once in their life.²⁵ The American continent has the bigger number of cannabis consumers per year with 8.8% of population in the age range of 15-64 and it's been growing among young people (18-25 years).²⁷

Cannabis has been more and more associated to younger people and is the most common drug found in this age group.^{26, 27} It has been discovered that teenagers are being exposed to this drug at increasingly younger ages.²⁶ The mean age for the first use of Cannabis is 17 in Europe.²⁵ Thereabout 15% of European young people (15-34 years) affirmed they used this drug last year and these numbers are higher in males than females.²⁵ If only people in the age range of 15-24 years are considered, the percentage of those who have consumed cannabis in 2019 is 19% and 10% affirm to have used the drug in the last month.²⁵ In the majority of European countries, young adult's cannabis consumption patterns regarding 2019 remained stable or showed a slight increase when in comparison to the previous years.²⁵

In Portugal, Cannabis is also the most common illicit drug and young people (15-34) are the ones who use it more with a prevalence of 8%. The data reveals an increase in cannabis use during 2012-2016 mostly in people with 25 – 44 years. Again, males are the ones who consume it more.²⁸

Epidemiological studies have reported that in a group of cannabis consumers for 10 years, 8% will develop a cannabis dependence. Younger exposure to the drug, being male, lower education level, living in urban areas, early use substance onset, polysubstance use and having a psychiatric disorder are some of the risk factors that had been allocated to this transition to dependence.²⁹ In fact, according to the National Institute on Drug Abuse, about 30% of the cannabis users have, in some way, a marijuana use disorder. If a teen starts consuming cannabis before turning 18, the probability of establish a dependence is four – seven times higher when compared to an adult person.²⁴

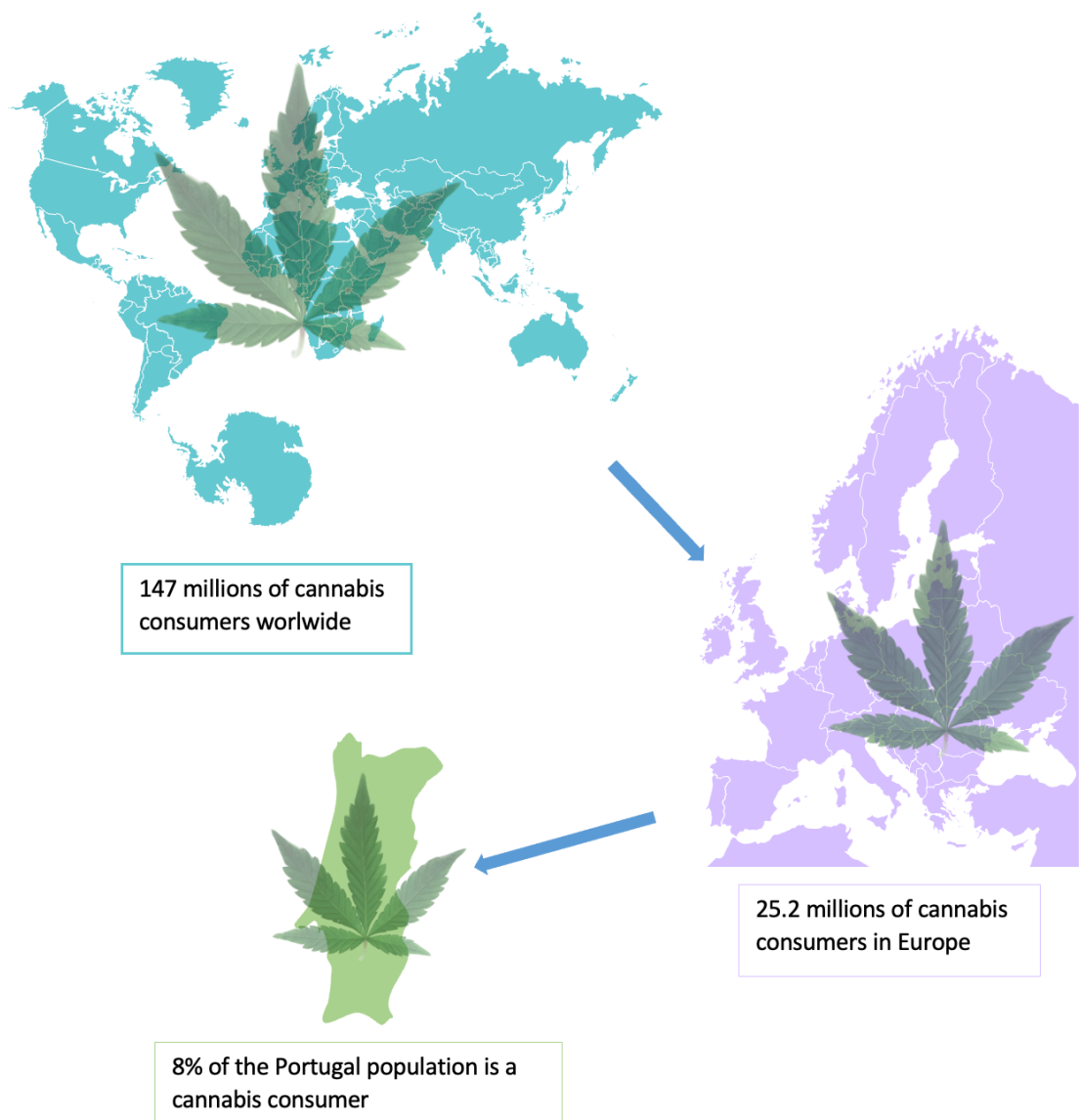


Figure 1: The prevalence of Cannabis use worldwide, in Europe and in Portugal.

3.2. Pharmacological active compounds

Cannabis sativa L. is a plant that is capable of synthesizing a lot of different chemical products.³⁰ Those products are grouped accordingly to their fatty compounds, the phytocannabinoids, that are extremely lipophilic and doesn't have high affinity with water.³⁰ Nowadays, 568 of the phytocannabinoids produced by *Cannabis sativa L.* are already found and analyzed and it was concluded that only 120 of them are considered to be active.³⁰

Phytocannabinoids act on the endocannabinoid system mainly through activation of the cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), imitating the endogenous cannabinoids activity.^{30,31} However, those cannabinoids can also exert action through interaction with the receptor of opioids, serotonin, as well as with adrenergic receptors.³⁰

The most known, examined and in major concentration phytocannabinoids are Δ^9 -THC and CBD.³⁰ These predominant phytocannabinoids are primarily formed in their carboxylic form as tetrahydrocannabinol acid and cannabidiol acid that are both derivatives of cannabigerolic acid.³⁰ Δ^9 -THC is the responsible for the psychotropic effects of the cannabis and because of that it has been the subject of several investigations. On the other hand, CBD does not have psychoactive proprieties, so investigation on this matter has been vaguer.³²

3.2.1. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

Δ^9 -THC is one of many phytocannabinoids that can be found in cannabis.³³ Together with CBD, Δ^9 -THC is the principal constituent of the cannabis plant and is present in every cannabis chemotypes.^{30,33} At the moment, Δ^9 -THC is the most analyzed and studied cannabis compound and some interesting pharmacological activities like anti-epileptic, analgesic, anti-emetic and anti-spastic have been associated to it.^{33,34}

Δ^9 -THC is initially formed in its carboxylic form, tetrahydrocannabinol acid and as the plant dries, decarboxylation occurs.³⁰ This is a crucial stage as it is responsible for a higher potency and affinity to cannabinoid receptors.³⁰ The decarboxylation can be increased when heating the plant and this occurs in cases of smoking, baking or vaporization of cannabis.³⁰

Δ^9 -THC presents a tricyclic 21-carbon with two chiral centers in a trans configuration and is identical to anandamide, an endogenous cannabinoid.^{24,30} Thanks to this similarity, Δ^9 -THC is capable to interact with the endocannabinoid system, more specifically with the CB1 and CB2 receptors, and interfere in the normal brain circuits.²⁴ Some findings report that this phytocannabinoid is a CB1 agonist, found in brain areas linked to emotions, cognition and reward, and a CB2 partial agonist.^{30,34}

The plant *Cannabis sativa L.* is known to be capable of synthesizing a lot of compounds with different activities.³³ Within phytocannabinoids, there are some that present psychoactive activity, as is the case of Δ^9 -THC.³³ Moreover, the potency of cannabis is basically only measured by its concentration, since it is considered the dominant psychoactive compound.³³ The negative outcomes derived from cannabis use are consequently directly related to the Δ^9 -THC's concentration and are dose-dependent.^{19,34} This psychoactivity is the result of CB receptors agonism; however, the interaction with the CB2 receptor is not correlated to the

psychotic effects of Marijuana.^{31,33} With the activation of the CB1 receptor, some neuronal mechanisms that are involved in the downregulation of receptors and the inhibition of neurotransmitters release are weakened.³⁰ The reward system may be activated and thereafter a larger dopamine release than when it's released in normal situations.²⁴ This abundance of dopamine provokes the "high" sensation typical of marijuana that its consumers seek for.²⁴ Mood changes, sedation, spasticity, appetite stimulation and pain relief are some of the other aftermaths which result from the activation of the CB receptors by Δ^9 -THC.³³

When *Cannabis sativa L.* is smoked, Δ^9 -THC passes directly from the lungs to the bloodstream and reach the maximum concentration in minutes.²¹ Because of this rapid absorption, it takes only a few times for the psychotropic effects of marijuana to start.²¹ Δ^9 -THC is extremely lipophilic, therefore is quickly distributed to perfused tissues and to fat.²¹ Besides, this phytocannabinoid is metabolized by the cytochrome P450, essentially by CYP3A4 and CYP2C9.³⁰

3.2.2. Cannabidiol

CBD is a terpenophenolic compound with 21 carbons and is considered to be a non-psychoactive phytocannabinoid, therefore not responsible for the psychotropic effects of cannabis.^{32,33,35} This compound is often found in European cannabis and is being studied as a treatment for some diseases because of its interesting properties in psychosis, epilepsy, anxiety and addictions.^{33,34}

CBD almost does not have affinity for the CB receptors.³³ However, when in presence of Δ^9 -THC, even in low quantity, it can act like an antagonist for the receptor CB1 as a negative allosteric modulator.³³ Because of this, in case of intoxication induced by marijuana, a high concentration of CBD can narrow the possible unwanted side effects induced by Δ^9 -THC.²¹ In resume, CBD is like a Δ^9 -THC's antidote, having a protective activity towards those adverse effects like anxiety, tachycardia, hunger and sedation.³³ However, when administrated orally or into the mucous membranes, CBD might intensify or even prolong the effects of Δ^9 -THC.²¹ Regarding CB2 receptor, CBD is both partial agonist and negative allosteric modulator.²¹ CBD further has the capability to be a positive allosteric modulator of 5-HT_{1A} serotonin receptors, to activate α_1 -adrenoceptors and μ -opioid receptors and to inhibit the reuptake and hydrolysis of anandamide.^{34, 36}

CBD triggers some neuroprotective actions, since it can act like an anticonvulsive, an anti-inflammatory, an antioxidant and as an antipsychotic.³³ Because of these valences, this phytocannabinoid has the potential to be used in a treatment for epilepsy, Parkinson, Huntington and Alzheimer's disease.³³

Regarding its metabolization, CBD is metabolized by the enzymes CYP2C19 and CYP3A4.³⁶

4. Cannabis and psychotic disorders

Adolescence is an important phase of the human physiological development, discovery of the personality and interests, increasing autonomy and it is also marked by great peer pressure.³⁷ It is also during this stage that most teenagers initiate addictive behaviors, as most teenagers smoke their first cigarette during adolescence and some also start using cannabis on a regular basis at this time, being very exposed to its harms from an early age.³⁷ When it comes to the maturing of neuronal function, the adolescent years are very decisive, since it is the period where the important changes in brain occur.³⁸ This stage of development presents an elevated risk of developing depression, anxiety or even psychosis, being the second moment of life, after prenatal period, when the risk of developing a psychosis is higher in comparison with the remaining periods.³⁷ When a psychosis starts during teen years, the course of the disease acquires a less favorable prognosis with more frequent hospitalizations and a weaker cognitive function.³⁷

The brain of an adolescent is very vulnerable to external aggressions, such as the use of cannabis, as the endocannabinoid system seems to be crucial to the regulation of some processes involved in neurodevelopment, like synaptic pruning and myelination.³⁸ Adolescence is one of the periods of life when the number of CB1 receptors present in brain reaches their peak, being associated to a neuroanatomical re-modelling.³⁴ Therefore, the use of cannabinoids may interfere with the normal brain maturation processes, with special relevance in areas with a higher concentration of endocannabinoid receptors such as the prefrontal cortex and the hippocampus.³⁸ Evidence points out a relation linking long-term cannabis consuming starting in adolescence with problems in cognitive function, learning, increase risk of dependence, anhedonia, anxiety and psychotic experiences.^{19,34,38} Thus, the cannabis consumed during the period of adolescence has been more and more associated with a possible development of schizophrenia at some point in life.¹⁹ In addition, studies have shown that 10% of people that

have started consuming cannabis at the age of 15 have higher chances of developing schizophreniform psychosis than those who have not consumed at all.³⁹

Animal and human studies have come to the conclusion that consuming cannabis on a daily basis will affect the performance of tasks that requires paying attention, memory and intelligence and these consequences will remain even after consuming is stopped.³⁸ Also, the continuous use of cannabis starting at the age of 18 is related to a decline in Intelligence Quotient (IQ).³⁸ Moreover, the adolescent that is a cannabis consumer is at a higher risk of having social problems and poor educational performance at younger ages.³⁸ The consumption of cannabis during teenage years has a casual relation to an increased risk of development of schizophrenia in adulthood.⁴⁰

4.1. The endocannabinoid system

The endocannabinoid system was first discovered during the 90s, when the Δ^9 -THC mechanism of action was being extensively investigated, leading to the identification of the CBI receptor.⁴¹ It is believed that this system plays an important role in the human body, being related to immune response, pleasure, memory, concentration, movement and coordination, sensory and time perception.^{23,24} It is understood that the dysfunction of this system is connected to neurological pathologies, behavioral disorders and cancer, thus assuming that the endocannabinoid system is pivotal to a good health status.⁴² This system is highly present in the brain tissue, in particular in areas related with drugs, smoking and alcohol addiction.⁴²

This system consists essentially of two G protein-coupled receptors, CBI and CB2, two endocannabinoids, anandamide and 2-arachidonoylglycerol, their metabolic enzymes and respective membrane transporter.^{23,41} When stimulated, the CBI and CB2 receptors influence several signaling pathways related to the nociceptive system, the reproductive system, the cardiovascular system, memory and inflammation.²³

The CBI receptor is the most abundant G protein-coupled receptor located in the brain and it is found mainly in the hippocampus, cerebellum and neocortex, areas linked to reward, emotions and cognitive function.^{34,39} These type of receptors happen to be found in gamma-aminobutyric acid (GABA) and glutamatergic neurons and its activation inhibits the release of some neurotransmitters.^{23,39} The CBI receptors are responsible for the maturation of the GABA neurons in the prefrontal cortex taking part in the inhibitory control and contributing to the equilibrium between the excitatory/inhibitory inputs.³⁷ When it is not

possible to maintain this balance, the prefrontal cortex is affected and a psychopathology might be built up. In these cases, the individual is more susceptible to the hazards of cannabis that can aggravate the risk of a psychotic onset.³⁷ The CB2 receptor is based chiefly in the immune system, organs and peripheric tissues, being associated to immunosuppressive effects.^{23,41}

The components of cannabis interact directly with the endocannabinoid system, exerting a supraphysiological outcome on the receptors, disrupting the normal function of neuronal signaling and causing issues in processing memories, making the learning process more difficult and causing behavior problems.^{34,39,43} Δ^9 -THC is described as a partial agonist of CBI receptor, which makes it the responsible for the psychoactive effects of cannabis.^{23,34} This phytocannabinoid is also capable of modifying the activity of 2-arachidonoylglycerol and anandamide, also causing a dysfunction in the normal performance of endocannabinoid system.³⁴ Furthermore, Δ^9 -THC provokes the downregulation of the CBI receptor in neurons as well as the upregulation of CB2 in other cells, namely microglia, cellular elements of innate immunity.³⁷ These modifications disrupt the regular neurodevelopment during teenage years, provoking cognitive dysfunctions that stay into adulthood.³⁷ As to CBD, it has little to no affinity with CB receptors, although CBD may restrain the anandamide's degradation.³⁴

The endocannabinoids work like neurotransmitters but their synthesis in the output neurons only occurs when a stimulus is present, being quickly degraded by their metabolic enzymes.^{23,39} Their function is to act like a retrograde signal to the Central Nervous System's (CNS) synapses, inhibiting the release of some neurotransmitters, thus controlling both excitatory and inhibitory inputs.³⁹ Hence, endocannabinoids play a part in the modulation of synaptic plasticity, a function previously known to be played by both DA and serotonin.³⁹

Over the years, interest in this system has increased and the investigation has reported a close link with neurodevelopment in younger ages, mainly in the regulation of the synaptic plasticity and in the maturation of the prefrontal cortex, homeostasis and neurological disorders.^{37,38,41,43} Also, a link between a dysfunction in the endocannabinoid system and schizophrenia was found and reported.¹⁹

Based on all this evidence, cannabis consumption at adolescence might have a serious negative impact in the regular development of the brain since it is a critical period for neuronal maturation and, thus, for the cognitive function.³⁸

4.2. Neuropharmacology of cannabis during the development of adolescent brain

As it has been stated before, there are two crucial times in life for brain development: *in utero* and during the teen years.³⁴ Investigation has concluded that being a cannabis consumer as a teenager may lead to serious complications in brain development.²⁴ Furthermore, a connection was established between a cannabis dose-response at the age of 18 and a diagnosis of schizophrenia 15 years later in life, being that individuals that consume are 50 times more likely to develop such a pathology than those who do not consume.⁴⁰

Considering that schizophrenia is a neurodevelopmental disorder, the endocannabinoid system is critical in neurogenesis, neuronal maturation and migration and glia formation, as already stated.⁴⁰ A constant disturbance of this system in a teenager's brain by excessive or cannabinoids stimulation might have serious consequences since it is capable of interfering with neurodevelopmental processes.⁴⁰ The endocannabinoid system contributes to the differentiation of neurons into glutamatergic and GABAergic phenotypes, having a key role in axons maturation.⁴⁰ All of these processes are determinant in schizophrenia development.⁴⁰

When chronically exposed to cannabis, adolescents are more susceptible to memory, attention and executive function impairment, cognitive deficits that might be permanent.⁴⁰ Animal studies have shown that Δ^9 -THC will have an impact on neurodevelopment plasticity and in the reward system.³⁹

As stated earlier, in adolescence the number of CBI receptors present in the brain reaches their peak because of neuroanatomical re-modelling.³⁴ The greater the number of CBI receptors, the greater will be the individual's susceptibility to Δ^9 -THC.³⁴ The hippocampus, amygdala and cortex are the brain areas with the higher concentration of CBI receptors, being intimately connected to the processing of memory and emotions.³⁴ Being rich in CBI receptors makes them automatically more susceptible to the hazards of Δ^9 -THC and it might alter neurodevelopment.³⁴ This phytocannabinoid is capable to induce morphological changes, like reducing the cell body size, number of synapses and also dendritic dimension.³⁴ Rapid hippocampal neuron loss is also caused by Δ^9 -THC.²⁴ In addition, some reports show that Δ^9 -THC modifies the function of the cerebellum and the basal ganglia, which may affect the individual's balance, posture and coordination and, at the same time, increases the person's reaction time.²⁴

Studies found that young cannabis users present some brain morphological changes, such as a dysfunction of dendritic arborization which may lead to an increase of grey matter

density.³⁴ A relation between prefrontal volume and alterations in the normal executive function was also found in teenagers that are heavy consumers of cannabis.³⁴ Besides, frontotemporal hypoconnectivity was present in heavy cannabis adolescent users.³⁴ Some further research has found a link between young cannabis consumers and a lower connectivity in the striato-frontal cortex, which causes a lower arousal in reaction to certain images of affection.³⁴ Some research has also encountered higher brain activity in prefrontal and parietal areas, leading to lower degree of cortical efficiency.³⁴ The consumption of cannabis is commonly associated with the individual's desire to keep their task completion performance; this may be explained by the fact that cannabis causes a deactivation in the induction of tasks.³⁴

Besides all this evidence, the cannabis consumption is also responsible for the dysfunction of the dopaminergic system.³⁴ Being exposed to cannabis consumption during adolescence might potentiate a decline of the reactivity of the brain to the release of DA.²⁴

We can then, conclude, that cannabis consumption is extremely harmful for the adolescent brain, since it changes their developmental trajectories.³⁴

Table 2: Summary of the effects of cannabis on adolescent brain.

Effects of Cannabis in adolescent brain	
Partial agonism of CB1 receptor.	Psychoactive effects – e.g. hallucinations and delusions.
Modification of the activity of endocannabinoids.	Disruption of the normal function of endocannabinoid system.
Downregulation of CB1 receptors and upregulation of CB2 receptors.	Disruption of neuronal development (neurons and glia).
Dysfunction of the dopaminergic system.	Decline of the reactivity of the brain to the release of DA.
Dysfunction of dendritic arborization.	Increase in grey matter density.
Reduction of the cell body size, of the number of synapses and of dendritic dimension.	Morphological changes in brain.
Hippocampal neuron loss.	
Prefrontal volume alterations.	Disruption in the normal executive function.
Lower connectivity in the striato-frontal cortex.	Lower arousal in reaction to images of affection.
Modification of the function of cerebellum and basal ganglia.	Impact upon balance, posture and coordination and reaction time increase.
Higher brain activity in prefrontal and parietal areas.	Lower degree of cortical efficiency and deactivation in the induction of tasks.

4.3. Cannabis consumption and its relation to psychosis

Phytocannabinoids are capable to cause a variety of schizophrenia-like positive, negative and cognitive symptoms.⁴⁰ In relation to the positive symptoms, it was noted that some cannabis consumers presented paranoia, delusions and feelings of unreality, signs that are present in schizophrenic patients.⁴⁰ The negative symptoms provoked by Δ^9 -THC include lack of spontaneity and emotional withdrawal.⁴⁰ Δ^9 -THC might also cause impairment in attention and psychomotor speed, similar to schizophrenia.⁴⁰

Regarding the psychotic symptoms, they are related to the agonism of Δ^9 -THC to CBI receptor, that can be located in brain regions linked to the neural circuitry of psychosis.⁴⁰ One of the possible explanations for schizophrenia development involves the hyperactive dopaminergic activity and it might be responsible for a few of the psychotic symptoms caused by cannabis.⁴⁰ Both DA and CBI receptors can be found in the same brain areas, being the activation of the CBI responsible for an increase of the mesolimbic dopaminergic activity.⁴⁰ This will fire the dopaminergic mesolimbic neurons and will produce an increase of DA release into terminal fields in the striatum and originate the hallucinations and delusions.^{39,40} The excess of DA release will increase the person's attention to external stimulus and will turn those into highly meaningful events.³⁹

CBI receptors can also be found in the same brain regions as GABAergic interneurons; as a matter of fact, evidence has shown a strict relation between cannabinoids action and these interneurons.⁴⁰ When the CBI receptors that are placed in GABAergic hippocampal neurons are activated, the GABA release decreases and will interfere with the pyramidal cell activity. This disruption will cause problems in memory and normal gating mechanisms, causing psychotic symptoms.⁴⁰ In patients with schizophrenia it is noticed a deficit in GABA.⁴⁰

4.4. Cannabis and genetic vulnerability to schizophrenia

Catechol-O-Methyltransferase (COMT) is an enzyme that is part of the epinephrine, norepinephrine and DA metabolism. It is a crucial enzyme when it comes to DA metabolism in prefrontal cortex.^{39,40,44} The encoding gene of this protein is located in 22q11 chromosome, a region that has already been linked to an impaired dopaminergic function, one of the underlying causes of the pathogenesis of schizophrenia.^{44,45}

A missense mutation that substitutes Valine for Methionine in the COMT gene will create a functional polymorphism with two different allelic variants: the valine and the methionine.^{39,40} These two polymorphisms originate similar COMT enzymes but with distinct

activity speeds.^{40,44} The COMT enzyme will acquire a high activity if a valine variant is present; on the contrary, if is the methionine variant that is present, it will have a lower activity.⁴⁴ An increased activity of the enzyme will lead to a decreased neurotransmission of DA in prefrontal cortex, which may contribute to an impaired cognitive function.⁴⁴ At the same time, the levels of DA transmission rise in mesolimbic areas, causing hallucinations and delusions.⁴⁴

Teenagers consumers of cannabis with this genetic condition have a 5 to 10 times higher chance of developing schizophrenia at the age of 26 or of experiencing psychotic symptoms than consumers with the unaltered COMT enzyme and this happens because these people are more sensitive to the effects of Δ^9 -THC.^{39,45} However, non-consumers with this allele deletion are not at a higher risk of having this disease.⁴⁵ It requires an exterior risk factor, like the consumption of cannabinoids, and a gene-environment interaction is responsible for this causality.⁴⁵ Besides, this is only valid when the consumption began during adolescence because there has not yet been found a relation between people with this mutation who started to smoke cannabis during adulthood and a rising risk of onset schizophrenia.⁴⁵

At the same time, it was found a synergy between childhood trauma and cannabis consumption to an increased risk of psychotic symptoms.⁴⁶ Childhood abuse is considered to be emotional, physical or sexual.⁴⁶ This particular relation is seen in valine variant COMT's carriers but not in other genotypes; therefore, these individuals are more vulnerable to suffer from psychotic experiences when past child abuse is combined with smoking cannabis in adolescence.⁴⁶ Biology is able to explain this correlation since Δ^9 -THC and traumatic experience, especially at such an early period of life, boost the DA release in mesolimbic pathways, increasing the risk of experiencing hallucinations or delusions.⁴⁷ Furthermore, Δ^9 -THC effect might be stronger in people with previous contact with stressful situations.⁴⁷

As a conclusion, a genetic alteration in the COMT gene combined with cannabis consumption during teenage years might be a predictor of an onset of schizophrenia during adulthood, since it increases the vulnerability to Δ^9 -THC.⁴⁴ Also, the combination between a stressful environment in childhood, cannabis consumption as a teenager and a polymorphism in COMT enhances the onset of psychotic experiences and schizophrenia.⁴⁴

4.5. High potency cannabis and its relation with psychosis

Some of the cannabis samples seized by police were analyzed and the results showed an increase on the Δ^9 -THC levels in about 8%.¹⁹ On the contrary, CBD levels decreased in

about 0.3% which increases the Δ^9 -THC:CBD ratio from 14 to 80 since 1995.¹⁹ The investigators came to the conclusion that this raise in the ratio was due to cannabis indoor cultivation and to some advances in farming such as genetic manipulations, cross-breeding and hydroponic gardening.¹⁹

Evidence suggests that the negative effects of Δ^9 -THC are conditioned by doses, meaning that the greater the amount of Δ^9 -THC present in cannabis, the greater will be the chances of provoking negative psychological effects, especially if consumed on a regular basis.^{19,34} Increasing Δ^9 -THC level boosts the chances of occurring psychotic symptoms in people that are experiencing cannabis for the first time and it increases the probability of developing dependence in regular consumers.⁴⁸ Furthermore, a higher level of Δ^9 -THC might cause psychotic symptoms in regular users if they are already predisposed to it.⁴⁸ Besides, some studies have revealed that elevated doses of Δ^9 -THC might decrease the average age of the first psychotic event in 6 months when compared to a non-cannabis user.¹⁹

CBD exerts a protective action against the negative effects of Δ^9 -THC but, once the Δ^9 -THC:CBD ratio increases, people are being more and more exposed to the hazard that can come from Δ^9 -THC consumption.³⁴ With this information, it is possible to conclude that CBD: Δ^9 -THC ratio is an important factor when psychological clinical consequences of consuming cannabis are taken into account. As a matter of fact, the ratio CBD: Δ^9 -THC can be linked to the risk of addiction.¹⁹

When used during teen years, cannabis can become a risk factor in the development of schizophrenia later in life and this risk is directly connected with the concentration of Δ^9 -THC and inversely proportional to CBD quantity.¹⁹

5. COVID-19 contextualization: Lockdown and the consumption patterns

The coronavirus pandemic has forced people to change the way they live their life. A lot of sanitary measures were adopted around the world, including social distancing and quarantine.⁴⁹ The lack of social interaction and freedom has caused anxiety and high levels of stress in the worldwide population, including adolescents.⁴⁹ With this situation, teenagers have suffered negative consequences in their mental health.⁵⁰

In order to deal with the negative feelings that came from social isolation, teens started to solitarily consume cannabis.⁵¹ Therefore, the cannabis consumption might be seen as an escape mechanism from all the anxiety and stress felt during the lockdown.⁵⁰

However, since that a big part of young people cannabis consumers only consumes drugs in social context or because of peer pressure, it was expected that this behavior wouldn't happen very often during the lockdown.⁵¹ Nevertheless, studies have reported that teenagers were more prone to take risks – such as smoking cannabis – in order to maintain their social status, often showing no fear of being infected with the coronavirus.⁵¹ Despite sanitary measures, a high percentage of teenagers have consumed cannabis in several contexts, surprisingly including face-to-face.⁵¹ Besides, technology is very present among teenagers lives and it allows them to stay in touch with their peers. Thus, it was noted that some of them had used social media, namely by virtually “hang out” with their friends through videocalls, phone texts or social media posts, while consuming drugs.⁵¹

Data from Netherlands and Canada suggests that cannabis consumption among teenagers has increased during the lockdown than decreased.⁵² However, it is not possible to conclude that this had happened worldwide.⁵²

6. Conclusion

It is possible, at this moment, to state that there is a causal relationship between the use of cannabis during critical periods of brain development, namely adolescence and the susceptibility to schizophrenia. However, under the light of current knowledge, it is already known that the onset of schizophrenia is the result of a combination of several factors, and the use of cannabis together with a genetic predisposition increases the probability that this condition might occur. Yet, the use of cannabis by itself does not unleash this pathology obligatorily; it only functions as a trigger within a set of different factors, among which the already mentioned genetic predisposition, which is a really determining factor for schizophrenia. A small percentage of cannabis consumers may develop schizophreniform psychotic disorders. Importantly, this does not mean that the use of cannabis by teenagers does not have harmful effects on their health, which may appear immediately or later in life. As it is widely known, adolescence is a critical stage for neuronal development and, thus, also highly susceptible to hazards from certain external factors, such as phytocannabinoids. These interfere in the regular brain development and may eventually cause disruptions in the individuals' cognitive function, creating more difficulty in task performance as well as impairment in their motor coordination and also morphological changes in brain.

During these pandemic times, some studies have already been made that show the general increase of cannabis consumption among teenagers: those who consumed it sporadically and only in groups started to consume privately and more regularly as a way to fight boredom and confinement-associated anxiety. Some more studies are still needed, however, to confirm whether this situation happened worldwide or just in some places and to assert the future consequences of this consumption.

This topic still needs further study and research so that we can ascertain which factors, allied to cannabis, potentiate the development and occurrence of schizophrenia. This area of intervention seems very interesting for pharmacology experts which may conduct research focused on this topic and help pharmaceutical professionals to better advise their customers and warn them about the dangers of cannabis consumption.

Besides that, the growing movement to legalize cannabis consumption around the world makes it more important the realization of training sessions and school conferences to warn young people about the dangers of consuming this substance.

7. References

1. WHO - **Schizophrenia** (2019, October 4) [Consult. 1 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. QUEIRÓS, Tiago Pinto; COELHO, Filipa Semeão; LINHARES, Ludgero Arruda; CORREIA, Diogo Telles - Esquizofrenia: O Que o Médico Não Psiquiatra Precisa de Saber. **Acta Médica Portuguesa**. ISSN 0870-399X. 32:1 (2019) 70.
3. MARDER, Stephen R.; CANNON, Tyrone D. - Schizophrenia. **The New England Journal of Medicine**. 381:18 (2019) 1753–1761.
4. MCCUTCHEON, Robert A.; REIS MARQUES, Tiago; HOWES, Oliver D. – Schizophrenia - An Overview. **JAMA Psychiatry**. ISSN 2168-6238. 77:2 (2020) 201–210.
5. HÄFNER, Heinz - From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. **Hindawi Psychiatry Journal**. 2019:2019) 1–15.
6. SOCIEDADE PORTUGUESA DE PSIQUIATRIA E SAÚDE MENTAL - **Esquizofrenia** [Consult. 1 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.sppsm.org/informemente/guia-essencial-para-jornalistas/esquizofrenia>
7. OWEN, Michael J.; SAWA, Akira; MORTENSEN, Preben B. - Schizophrenia. **The Lancet**. ISSN 0140-6736. 388:10039 (2016) 86–97.
8. GOUVEIA, Miguel; ASCENÇÃO, Raquel; FIORENTINO, Francesca; PASCOAL, João; COSTA, João; BORGES, Margarida - O custo e a carga da esquizofrenia em Portugal em 2015. **International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health**. ISSN 2182-570X. 4 (Suppl. 3) (2017) S13.
9. CASTILLEJOS, MC; MARTÍN-PÉREZ, C.; MORENO-KÜSTNER, B. - A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. **Psychological Medicine**. ISSN 1469-8978. 48:13 (2018) 2101–2115.
10. MENDREK, Adrianna; MANCINI-MARİE, Adham - Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. ISSN 0149-7634. 67:2016) 57–78.

11. SOCIEDADE PORTUGUESA DE PSIQUIATRIA E SAÚDE MENTAL - **Perturbação Mental em Números** [Consult. 1 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.sppsm.org/informemente/guia--essencial-para-jornalistas/perturbacao-mental-em-numeros>
12. UHER, Rudolf - Gene-environment interactions in severe mental illness. **Frontiers In Psychiatry**. ISSN 1664-0640. 5:MAY (2014).
13. LANG, Undine E.; PULS, Imke; MÜLLER, Daniel J.; STRUTZ-SEEBOHM, Nathalie; GALLINAT, Jürgen - Molecular Mechanisms of Schizophrenia. **Cellular Physiology and Biochemistry**. ISSN 1015-8987. 20:6 (2007) 687–702.
14. HOWES, Oliver; MCCUTCHEON, Rob; STONE, James - Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. **Journal of Psychopharmacology**. ISSN 1461-7285. 29:2 (2015) 97–115.
15. HOWES, Oliver D.; MURRAY, Robin M. - Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. **The Lancet**. ISSN 0140-6736. 383:9929 (2014) 1677–1687.
16. TAN, Doris T. - The Acutely Psychotic Patient. Em **Handbook of Emergency Psychiatry**. [S.l.]: Mosby, 2007. ISBN 978-0-323-04088-4. p. 198–213.
17. FLEISHER, Lee A. - Behavioral and Psychiatric Disorders. Em **Anesthesia and Uncommon Diseases**. 5. ed. [S.l.]: Elsevier Inc., 2005. ISBN 9781416022121
18. GIL-RIVAS, Virginia; MCWHORTER, Linda - Self-Medication. Em **Principles of Addiction**. [S.l.]: Academic Press, 2013v. 1. p. 235–241.
19. LAFAYE, Genevieve; KARILA, Laurent; BLECHA, Lisa; BENYAMINA, Amine - Cannabis, cannabinoids, and health. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. 19:3 (2017) 309.
20. ELSOHLY, Mahmoud A.; SLADE, Desmond - Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. **Life Sciences**. ISSN 0024-3205. 78:5 (2005) 539–548.
21. BRIDGEMAN, Mary Barna; ABAZIA, Daniel T. - Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. **Pharmacy and Therapeutics**. 42:3 (2017) 180.
22. ELSOHLY, Mahmoud A.; RADWAN, Mohamed M.; GUL, Waseem; CHANDRA, Suman; GALAL, Ahmed - Phytochemistry of Cannabis sativa L. **Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**. ISSN 2191-7043. 103:2017) 1–36.

23. FONSECA, B. M.; FONSECA, B. M.; COSTA, M. A.; ALMADA, M.; SOARES, A.; CORREIA-DA-SILVA, G.; TEIXEIRA, Natércia A. - O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. ISSN 2182-3340. 2:2 (2013) 37–44.
24. NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE - Marijuana Research Report. July (2020).
25. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION - **European Drug Report 2020: Trends and Developments** [Consult. 11 abr. 2021]. Disponível em: www.emcdda.europa.eu
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Alcohol, Drugs and Addictive Behaviours** [Consult. 11 abr. 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/drugs-psychoactive/cannabis>
27. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME - **Drug Use and Health Consequences | 2020 Drug World Report** [Consult. 11 abr. 2021]. Disponível em: https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_2.pdf
28. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION - **Portugal Country Drug Report 2019** [Consult. 11 abr. 2021]. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11331/portugal-cdr-2019_0.pdf
29. LOPEZ-QUINTERO, Catalina; PÉREZ DE LOS COBOS, José; HASIN, Deborah S.; OKUDA, Mayumi; WANG, Shuai; GRANT, Bridget F.; BLANCO, Carlos - Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). **Drug and Alcohol Dependence**. ISSN 1879-0046. 115:1–2 (2011) 120–130.
30. LADHA, Karim S.; AJRAWAT, Prabjit; YANG, Yi; CLARKE, Hance - Understanding the Medical Chemistry of the Cannabis Plant is Critical to Guiding Real World Clinical Evidence. **Molecules**. 25:18 (2020).
31. MARCU, Jahan P. - An Overview of Major and Minor Phytocannabinoids. **Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse**. 1:2016) 672–678.
32. MLOST, Jakub; BRYK, Marta; STAROWICZ, Katarzyna - Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. **International Journal of Molecular Sciences**. 21:22 (2020) 1–22.

33. RUSSO, Ethan B.; MARCU, Jahan - Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. Em **Advances in Pharmacology**. [S.l.]: Academic Press, 2017v. 80. p. 67–134.
34. BLOOMFIELD, Michael A. P.; HINDOCHA, Chandni; GREEN, Sebastian F.; WALL, Matthew B.; LEES, Rachel; PETRILLI, Katherine; COSTELLO, Harry; OGUNBIYI, M. Olabisi; BOSSONG, Matthijs G.; FREEMAN, Tom P. - The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. **Pharmacology & Therapeutics**. ISSN 0163-7258. 195:2019) 132–161.
35. BRITCH, Stevie C.; BABALONIS, Shanna; WALSH, Sharon L. - Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. **Psychopharmacology**. ISSN 1432-2072. 238:1 (2020) 9–28.
36. HUESTIS, Marilyn A.; SOLIMINI, Renata; PICHINI, Simona; PACIFICI, Roberta; CARLIER, Jeremy; BUSARDÒ, Francesco Paolo - Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1875-6190. 17:10 (2019) 974–989.
37. PATEL, Pooja K.; LEATHEM, Logan D.; CURRIN, Danielle L.; KARLSGODT, Katherine H. - Adolescent Neurodevelopment and Vulnerability to Psychosis. **Biological Psychiatry**. ISSN 0006-3223. 89:2 (2021) 184–193.
38. CASTELLANOS-RYAN, Natalie; PINGAULT, Jean-Baptiste; PARENT, Sophie; VITARO, Frank; TREMBLAY, Richard E.; SÉGUIN, Jean R. - Adolescent cannabis use, change in neurocognitive function, and high-school graduation: A longitudinal study from early adolescence to young adulthood. **Development and Psychopathology**. ISSN 0954-5794. 29:4 (2017) 1253–1266.
39. MURRAY, Robin M.; MORRISON, Paul D.; HENQUET, Cécile; FORTI, Marta DI - Cannabis, the mind and society: the hash realities. **Nature Reviews | Neuroscience**. ISSN 1471-0048. 8:11 (2007) 885–895.
40. D'SOUZA, Deepak Cyril; SEWELL, Richard Andrew; RANGANATHAN, Mohini - Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**. ISSN 1433-8491. 259:7 (2009) 413–431.
41. CRISTINO, Luigia; BISOGNO, Tiziana; MARZO, Vincenzo DI - Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews | Neurology**. ISSN 1759-4766. 16:1 (2020) 9–29.
42. MECCARIELLO, Rosaria; SANTORO, Antonietta; D'ANGELO, Stefania; MORRONE, Rossella; FASANO, Silvia; VIGGIANO, Andrea; PIERANTONI, Riccardo - The Epigenetics

- of the Endocannabinoid System. **International Journal of Molecular Sciences**. 21:3 (2020) 1113.
43. WILSON, Jack; FREEMAN, Tom P.; MACKIE, Clare J. - Effects of increasing cannabis potency on adolescent health. **The Lancet Child & Adolescent Health**. ISSN 2352-4642. 3:2 (2019) 121–128.
44. CASPI, Avshalom; MOFFITT, Terrie E.; CANNON, Mary; MCCLAY, Joseph; MURRAY, Robin; HARRINGTON, Hona Lee; TAYLOR, Alan; ARSENEAULT, Louise; WILLIAMS, Ben; BRAITHWAITE, Antony; POULTON, Richie; CRAIG, Ian W. - Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction. **Biological Psychiatry**. 57:10 (2005) 1117–1127.
45. ORTIZ-MEDINA, María Bettina; PEREA, Marta; TORALES, Julio; VENTRIGLIO, Antonio; VITRANI, Giovanna; AGUILAR, Lourdes; RONCERO, Carlos - Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. **The International Journal of Social Psychiatry**. ISSN 1741-2854. 64:7 (2018) 690–704.
46. VINKERS, Christiaan H.; GASTEL, Willemijn A. VAN; SCHUBART, Christian D.; EIJK, Kristel R. VAN; LUYKX, Jurjen J.; WINKEL, Ruud VAN; JOËLS, Marian; OPHOFF, Roel A.; BOKS, Marco P. M. - The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val158Met polymorphism. **Schizophrenia Research**. ISSN 0920-9964. 150:1 (2013) 303–311.
47. ALEMANY, S.; ARIAS, B.; FATJÓ-VILAS, M.; VILLA, H.; MOYA, J.; IBÁÑEZ, M. I.; ORTET, G.; GASTÓ, C.; FAÑANÁS, L. - Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. **Acta Psychiatrica Scandinavica**. ISSN 1600-0447. 129:1 (2014) 54–62.
48. HALL, Wayne; DEGENHARDT, Louisa - Adverse health effects of non-medical cannabis use. **The Lancet**. ISSN 0140-6736. 374:9698 (2009) 1383–1391.
49. VANDERBRUGGEN, Nathalie; MATTHYS, Frieda; LAERE, Sven Van; ZEEUWS, Dieter; SANTERMANS, Liesbeth; AMEELE, Seline Van Den; CRUNELLE, Cleo L. - Self-Reported Alcohol, Tobacco, and Cannabis Use during COVID-19 Lockdown Measures: Results from a Web-Based Survey. **European Addiction Research**. ISSN 1022-6877. 26:6 (2020) 309–315.

50. LIÉBANA-PRESA, Cristina; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, María Cristina; BENÍTEZ-ANDRADES, José Alberto; FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, Elena; MARQUÉS-SÁNCHEZ, Pilar; GARCÍA-RODRÍGUEZ, Isaías - Stress, Emotional Intelligence and the Intention to Use Cannabis in Spanish Adolescents: Influence of COVID-19 Confinement. **Frontiers in Psychology**. ISSN 1664-1078. 0:2020) 3518.
51. DUMAS, Tara M.; ELLIS, Wendy; LITT, Dana M. - What Does Adolescent Substance Use Look Like During the COVID-19 Pandemic? Examining Changes in Frequency, Social Contexts, and Pandemic-Related Predictors. **Journal of Adolescent Health**. ISSN 1054-139X. 67:3 (2020) 354–361.
52. LAAR, Margriet W. VAN; OOMEN, Pieter E.; MILTENBURG, Charlotte J. A. VAN; VERCOULEN, Eefje; FREEMAN, Tom P.; HALL, Wayne D. - Cannabis and COVID-19: Reasons for Concern. **Frontiers in Psychiatry**. ISSN 1664-0640. 0:2020) 1419.