



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Helena Sofia Rodrigues Costa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Melatonina e os Transtornos do Espectro do Autismo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Rita Rodrigues, da Dra. Sandra Almeida e do Professor Doutor Diogo André Afonso da Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Helena Sofia Rodrigues Costa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Melatonina e os Transtornos do Espectro do Autismo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Rita Rodrigues, da Dra. Sandra Almeida e do Professor Doutor Diogo André Afonso da Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

## Declaração de Autoria

Eu, Helena Sofia Rodrigues Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016238201, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Melatonina e os Transtornos do Espectro do Autismo” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da Unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 15 de outubro de 2021.

Helena Sofia Rodrigues Costa

(Helena Sofia Rodrigues Costa)

## Agradecimentos

À minha família, em particular aos meus pais e à minha irmã por todo o apoio e amor incondicional e por me acompanharem em todos momentos importantes da vida. Creio que nunca serei capaz de agradecer o suficiente pelos valores que me transmitiram, pelo exemplo que para mim representam e por terem estado ao meu lado em todas as experiências que ousei abraçar durante o meu percurso académico.

Aos meus amigos, em particular à Edna, à Vânia, à Joana, à Catarina, à Bruna e à Filipa, por terem sido família ao longo destes anos. Guardo comigo, com todo o carinho, todas as histórias do nosso querido C'Elas 30. À Beatriz, à Sara e à Formiga, pela amizade incondicional e por terem crescido comigo durante estes cinco anos. Ao João Pedro, ao Hugo, ao Luís, ao Costa, ao Mariano, ao João Nuno, ao Luís Oliveira, à Joana Vinagre e aos meus afilhados e afilhadas, em particular à Andreia e à Vanessa, por terem dado verdadeiro sentido a Coimbra e à sua tradição e pela amizade que estou certa que perdurará muito além da Faculdade.

Ao NEF/AAC, por ter sido Casa e Família durante todo este percurso. A melhor e mais intensa experiência da minha vida, por tudo o que me ensinou e fez crescer e por todos com quem tive o privilégio de a partilhar. Para a Bárbara, a Maria, o Bruno, a Marta e a Margarida, palavras nunca serão suficientes. À Bárbara, o meu melhor abraço, o meu mais sincero agradecimento por tudo o que pudemos partilhar e por me ter mostrado a beleza que uma primeira amizade de Coimbra pode significar. Um agradecimento particular ao Bruno por tudo o que invariavelmente representa e representará sempre na minha vida. Por ser o gémeo do meu gémeo e por ter sido o meu melhor amigo.

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca, por toda a disponibilidade, simpatia e auxílio na elaboração da minha Monografia.

À equipa da Farmácia Gaspar, por me ensinar que ser excelente na profissão só é possível através do amor pelo que fazemos. Um agradecimento especial à Rita, pela exigência mas, acima de tudo, pela amizade.

À Bluepharma, pela oportunidade, pela excelente equipa com que trabalhei e pelas bases profissionais imprescindíveis que me deu. Um agradecimento especial à Mariana, à Maria, à Margarida e ao Daniel por terem sido os meus melhores companheiros nesta aventura.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por ter sido Casa.

A Coimbra, por ter sido a melhor escolha da minha vida.

“Levo amigos e memórias  
O fado que me embala  
A torre em sua glória  
A guitarra que se cala  
Oh Coimbra!  
Mil poetas te cantaram  
Ficarás para a eternidade  
Oh Coimbra do Mondego  
Capas, guitarras e saudade  
Dentro de mim em segredo”

## Índice

### PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Siglas e Acrónimos .....	8
1. Introdução.....	9
2. Contextualização da Farmácia Gaspar.....	10
3. Análise SWOT .....	11
3.1. <i>Strengths</i> (Forças).....	11
3.1.1. Farmácia de Horário Alargado.....	11
3.1.2. Equipa Técnica .....	12
3.1.3. Serviços prestados na Farmácia.....	12
3.1.4. Proximidade ao Utente.....	13
3.1.5. Plano de Estágio.....	14
3.2. <i>Weaknesses</i> (Fraquezas) .....	15
3.2.1. Multiplicidade de Estagiários.....	15
3.2.2. Desdobramento da Equipa.....	15
3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades) .....	16
3.3.1. Formação Constante.....	16
3.3.2. Metodologia <i>Kaizen</i> .....	16
3.3.3. Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®.....	17
3.3.4. Dispensa de Medicação Hospitalar em Farmácia Comunitária.....	17
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	18
3.4.1. Falta de Confiança do Utente no Estagiário.....	18
3.4.2. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	18
3.4.3. Medicamentos Esgotados .....	18
4. Casos Práticos.....	19
5. Considerações Finais .....	20
Referências Bibliográficas .....	21
Anexo .....	22

### PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Siglas e Acrónimos .....	25
1. Introdução.....	26
2. Contextualização da Bluepharma .....	27
2.1. Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico.....	27
3. Análise SWOT .....	28
3.1. <i>Strengths</i> (Forças).....	28
3.1.1. Integração na Equipa.....	28
3.1.2. Estágio em Regime Presencial .....	29
3.1.3. Acolhimento e Cedência de Equipamentos de Trabalho.....	29
3.1.4. Subsídio de Alimentação .....	30
3.1.5. Plano de Estágio.....	30
3.2. <i>Weaknesses</i> (Fraquezas) .....	31
3.2.1. Duração do Estágio .....	31
3.2.2. Obras nas Imediações dos Laboratórios .....	31

3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades) .....	32
3.3.1. Plano de Formação .....	32
3.3.2. Metodologia <i>Kaizen</i> .....	33
3.3.3. Intercolaboração entre Profissionais de Distintas Áreas.....	33
3.3.4. Consolidação de Conhecimentos Teóricos.....	34
3.3.5. Suporte Documental Oficial .....	34
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	34
3.4.1. Redução do Horário de Estágio Presencial.....	34
4. Considerações Finais.....	36
Referências Bibliográficas.....	37

### PARTE III - MONOGRAFIA

Lista de Siglas e Acrónimos .....	39
Resumo .....	40
<i>Abstract</i> .....	41
1. Introdução.....	42
2. Autismo .....	43
2.1. Enquadramento Histórico .....	43
2.2. Enquadramento Fisiopatológico do Autismo .....	44
2.3. Etiologia .....	44
2.3.1. Genética e Epigenética.....	45
2.3.2. Fatores Ambientais .....	46
2.4. Epidemiologia.....	47
2.5. Enquadramento Clínico.....	47
2.5.1. Tríade Sintomática .....	47
2.5.1.1. Declínio de Interação Social.....	48
2.5.1.2. Dificuldade de Comunicação.....	48
2.5.1.3. Comportamento Repetitivo .....	48
2.5.2. Outra Sintomatologia .....	49
2.6. Diagnóstico de Autismo Típico .....	49
2.7. Intervenção Terapêutica.....	51
3. Distúrbios do Sono e Melatonina.....	52
3.1. Produção Endógena.....	53
3.2. A Melatonina e o Ciclo Circadiano.....	54
3.3. Outros benefícios da Melatonina .....	55
3.4. Melatonina como Medicamento .....	56
3.5. Enquadramento Legal da Suplementação de Melatonina .....	56
3.6. Suplementação de Melatonina.....	57
4. A Melatonina e os Transtornos do Espectro do Autismo.....	58
4.1. Distúrbios do Sono e o Autismo .....	58
4.2. Melatonina Pediátrica de Libertação Prolongada.....	59
4.3. Perspetivas de Tratamento a Longo-Prazo .....	61
5. Conclusão .....	63
6. Referências Bibliográficas.....	65

# PARTE I

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA GASPAR



## Lista de Siglas e Acrónimos

ANF – Associação Nacional das Farmácias

ARCS – Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.

DGS – Direção-Geral da Saúde

DT – Diretora Técnica

EC – Estágio Curricular

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

ISEC – Instituto Superior de Engenharia de Coimbra

LVMNSRM – Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácias

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PSBE's – Produtos de Saúde e Bem-Estar

PTS – Programa de Troca de Seringas

SIGREM – Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

SPMS, EPE – Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

SWOT – do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TRAg – Testes Rápidos de Antigénio

UC – Unidades Curriculares

USF – Unidade de Saúde Familiar

VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

## I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla, ao longo dos cinco anos de curso, uma panóplia diversificada de Unidades Curriculares (UC), a fim de conceder uma formação abrangente e ao encontro da versátil realidade profissional do setor farmacêutico. Na fase final do MICF, surge a UC de Estágio Curricular (EC) com o objetivo de aplicar, em contexto prático e real, os conhecimentos apreendidos até então na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) e de estabelecer um primeiro contacto entre o Estudante e a Farmácia Comunitária.

Na conjuntura atual, o Farmacêutico Comunitário constitui, muitas vezes, o profissional de saúde de contacto primário com o utente, o que, por si só, representa a enorme responsabilidade da profissão no que concerne ao dever de educação e promoção para a saúde na sociedade. Tendo como foco o utente no centro de ação, é compromisso fulcral do Farmacêutico ser especialista do medicamento e exercer a profissão da forma mais rigorosa possível, promovendo o uso responsável dos medicamentos.<sup>1</sup> O papel do Farmacêutico na prestação de cuidados de saúde tem-se revelado cada vez mais reconhecido e fundamental na população, tornando imperativa a adaptação do mesmo a novas circunstâncias associadas à evolução das oportunidades e ameaças ao setor.

A dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) associada a um correto aconselhamento farmacêutico é fulcral para realçar a Farmácia Comunitária junto dos seus utentes, potenciando a sua confiança nos profissionais farmacêuticos e exponenciando o uso racional e responsável de medicação. Adicionalmente, torna-se imperativo apostar na proatividade das equipas técnicas em destacar as Farmácias Comunitárias na dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácias (MNSRM-EF) e no aconselhamento diferenciado de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e de Produtos de Saúde e Bem-Estar (PSBE's). Desta forma, é possível fazer face à crescente competitividade do mercado e garantir a sustentabilidade das Farmácias.

O meu EC na Farmácia Gaspar decorreu entre janeiro e abril de 2021 e demonstrou-se fundamental na minha formação académica e profissional, denotando a versatilidade associada à Farmácia Comunitária. No presente relatório, encontram-se retratados numa Análise SWOT (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) os pontos, positivos e negativos, que considere mais relevantes no meu EC.

## 2. Contextualização da Farmácia Gaspar

A Farmácia Gaspar situa-se na cidade de Coimbra, mais especificamente na Rua Carlos Seixas. No que concerne à sua localização geográfica, a mesma prima pela proximidade a aglomerados residenciais, nomeadamente o Vale das Flores e o Bairro Norton de Matos, possibilitando um acompanhamento contínuo e centrado no utente. A contiguidade a superfícies comerciais de relevo, como o *Alma Shopping* e o *Coimbra Shopping*, a duas Unidades de Saúde Familiar (USF) locais, USF Briosa e USF Norton de Matos, e ao Instituto Superior de Engenharia de Coimbra (ISEC) constitui uma enorme vantagem no que respeita à sua localização e potencial de crescimento. A Farmácia Gaspar possui um horário laboral de funcionamento fixo de segunda-feira a sábado das 8:30h até às 20:30h, cumprindo, adicionalmente, o serviço permanente definido pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. (ARSC). Além disso, a Farmácia constitui parte integrante da rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), operando o Sifarma 2000<sup>®</sup> e o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma<sup>®</sup> e usufruindo dos seus serviços, nomeadamente o Cartão Saúde.

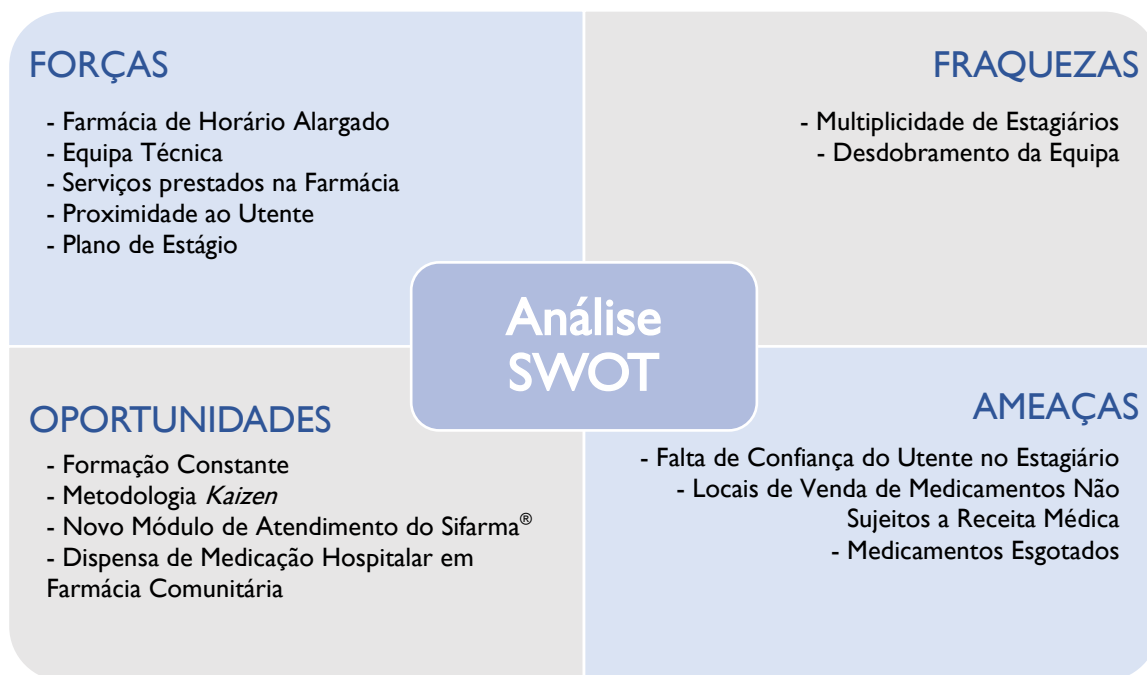
Relativamente a recursos humanos, a equipa da Farmácia Gaspar é constituída pela Dra. Ana Filipa Couto, Diretora Técnica (DT) e Proprietária, pela Dra. Sara Couto, responsável pela Gestão da Farmácia e Proprietária da mesma, pela Dra. Ana Paula Soares e pela Dra. Ana Sofia Sousa, ambas Farmacêuticas Adjuntas, e pela Dra. Ana Rita Rodrigues, Farmacêutica e Orientadora do meu Estágio Curricular. Durante o período de Estágio, a Farmácia integrava, aditivamente, na sua equipa um segundo Estagiário do MICEF, Bruno Silva, e dois Estagiários Técnicos de Farmácia, Sara Umbelino e Pedro Ribeiro.

No que concerne a distribuição e organização espacial, a Farmácia Gaspar atenta todas as condições estabelecidas no Artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias Comunitárias<sup>2</sup>. Como tal, contempla uma sala de atendimento ao público, uma área de armazenamento de medicamentos, um laboratório, as instalações sanitárias, um gabinete de atendimento individualizado, um local de receção e gestão de encomendas, o gabinete da Direção Técnica, uma copa e um local de arrumos.

Os fornecedores preferenciais da Farmácia Gaspar são a Alliance Healthcare e a Empifarma ou, mais pontualmente, a Plural+Udifar. Em caso de produtos de vertente mais específica, como veterinária ou dermocosmética, as encomendas são feitas diretamente a fornecedores ou laboratórios específicos.

### 3. Análise SWOT

O presente relatório contempla uma análise e, como tal, espelha o meu entendimento no que concerne aos pontos mais fortes e mais fracos inerentes ao meu EC, bem como as oportunidades e ameaças associados ao meu percurso enquanto estagiária curricular na Farmácia Gaspar.



Esquema I: Análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária.

#### 3.1. *Strengths* (Forças)

##### 3.1.1. Farmácia de Horário Alargado

Como descrito anteriormente, a Farmácia Gaspar contempla um horário de funcionamento fixo entre as 8:30h e as 20:30h de segunda-feira a sábado e cumpre o serviço permanente definido pela ARSC. O funcionamento em horário alargado leva a que um maior número de utentes com necessidades mais diversificadas se desloque à Farmácia. Consequentemente, este facto permitiu-me desenvolver o meu espírito crítico e capacidade de resolução de situações díspares, potenciando uma melhor aptidão no que concerne ao meu aconselhamento farmacêutico. A tipologia do utente varia substancialmente entre os dias de semana e o fim-de-semana, o que me munuiu de valências e competências essenciais de comunicação e de rápida adaptação a diferentes circunstâncias e personalidades. Ao passo que nos dias de semana a maioria dos utentes se deslocava à Farmácia para adquirir a sua medicação frequente, aos fins-de-semana tornava-se mais comum a procura de outro tipo de

produtos, proporcionando uma maior versatilidade no aconselhamento e, por conseguinte, uma maior aprendizagem da minha parte. Adicionalmente, o horário alargado da Farmácia permitiu que, com maior facilidade, me fosse possível concluir o número total de horas estabelecidas para o EC em Farmácia Comunitária.

### **3.1.2. Equipa Técnica**

Indubitavelmente que um dos pontos mais positivos do meu EC residiu na equipa com que trabalhei. O facto de constituir uma equipa jovem foi preponderante na escolha do meu local de Estágio e veio demonstrar-se um fator diferenciador do mesmo. Desde o primeiro dia que me foram transmitidos padrões de exigência no trabalho desempenhado, bem como valores de responsabilidade, autonomia e entreajuda. O dinamismo inerente a toda a equipa da Farmácia Gaspar foi uma constante ao longo de todo o EC, pelo que tive a oportunidade de desenvolver inúmeras competências a nível pessoal e profissional, nomeadamente o meu espírito crítico e capacidade de inovação. Durante o período de estágio, o trabalho em equipa em prol de objetivos comuns foi um dos pontos mais preponderantes, potenciando a resolução precoce e eficaz de problemas. Desta forma, desenvolvi competências de comunicação, proatividade e de relação interpessoal, bem como de identificação de pontos passíveis de melhoria.

Ao longo do meu EC, toda a equipa da Farmácia auxiliou na minha aprendizagem gradual, permitindo que desempenhasse todas as tarefas de forma exímia e em conformidade com os seus padrões de exigência. Desta forma, pude desempenhá-las autonomamente, tendo por base uma aprendizagem prévia e uma total disponibilidade da equipa técnica para esclarecer as minhas dúvidas.

### **3.1.3. Serviços prestados na Farmácia**

A Farmácia Gaspar contempla um leque diversificado de serviços com vista a satisfazer um maior número de necessidades dos seus utentes e promover o seu bem-estar e saúde.

Relativamente a Serviços Farmacêuticos<sup>2,3</sup> propriamente ditos, tive a oportunidade de proceder à medição de alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente a glicémia, o colesterol total e os triglicéridos, bem como à medição da pressão arterial, o que me permitiu aplicar conceitos inerentes ao MICE e estabelecer um contacto e relação mais próxima com os utentes. Adicionalmente, a Farmácia disponibiliza a possibilidade de consultas de Nutrição

associadas à dieta *EasySlim*<sup>®</sup>, consultas de Podologia, a realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) de SARS-CoV-2, a administração de vacinas não constantes no Plano Nacional de Vacinação e o Programa de Troca de Seringas (PTS). Recentemente, o PTS foi reimplantado nas Farmácias pela Direção-Geral da Saúde (DGS) e pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS, EPE).<sup>5</sup> Enquanto estagiária, foi-me permitido e incentivado ser parte ativa nestes processos, o que indubitavelmente enriqueceu o meu EC e a minha perceção mais abrangente da versatilidade do trabalho em Farmácia Comunitária.

Complementarmente, a Farmácia Gaspar é ainda parte integrante do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM), coordenado pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED).<sup>6</sup> Este visa a recolha e a reciclagem de embalagens e medicamentos fora de uso, de forma a promover a saúde da população e a minimizar os danos ambientais causados pelos mesmos. Enquanto estagiária, contactar com esta realidade foi bastante positivo, no sentido em que pude sensibilizar os utentes para a sua cabal importância e contribuir para a divulgação dos seus benefícios.

Apesar de não constituírem Serviços Farmacêuticos definidos em Diário da República, a Farmácia Gaspar dispõe ainda de sessões de Fisioterapia, consultas de Nutrição Capilar associadas à *Advancis Capilar*<sup>®</sup>, bem como realização de rastreios de audição associados à *Evolu*<sup>®</sup>. À semelhança dos restantes serviços prestados na Farmácia, tive a oportunidade de conhecê-los e de os dar a conhecer aos utentes, proporcionando uma visão mais abrangente do que é o papel das Farmácias na sociedade.

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e a preparação de medicamentos manipulados são também Serviços prestados na Farmácia nos quais tive a oportunidade de alargar o meu leque de aprendizagem e de participar em termos práticos. Além disso, a Farmácia oferece aos seus utentes o serviço de entregas ao domicílio, o que me permitiu estabelecer um contacto mais próximo com os mesmos, potenciar a minha capacidade de relação interpessoal e aprimorar as minhas competências de aconselhamento farmacêutico.

#### **3.1.4. Proximidade ao Utente**

Por se inserir numa zona maioritariamente residencial e pela sua ação centralizada no utente, a Farmácia Gaspar permite que toda a equipa mantenha uma relação de grande proximidade com os seus utentes, uma vez que grande parte dos mesmos são fidelizados. Enquanto estagiária, considero que foi um ponto bastante positivo no meu EC, uma vez que a Farmácia constituía, muitas vezes, o primeiro contacto do utente com um profissional de saúde

e, conseqüentemente, pude ser a fonte primária no seu aconselhamento e evitar deslocações desnecessárias a unidades de saúde. Esta proximidade deu-me a oportunidade de desenvolver competências de comunicação e de relação interpessoal com personalidades distintas, permitindo-me aprender a lidar com situações distintas. Além disso, pude fazer um acompanhamento contínuo de vários utentes, o que potenciou a confiança dos mesmos no meu aconselhamento e, em igual medida, aumentou a minha confiança nas competências que fui desenvolvendo ao longo do estágio.

### 3.1.5. Plano de Estágio

Tendo em consideração que o meu EC na Farmácia Gaspar constituiu o meu primeiro contacto com o panorama profissional farmacêutico, o Plano de Estágio aplicado foi fulcral para o meu desenvolvimento nesse âmbito. Enquanto estagiária, considero que o facto de me ter sido possível efetivar uma grande diversidade de tarefas potenciou bastante a minha aprendizagem mais abrangente enquanto futura profissional do setor. Numa fase inicial do EC, o meu trabalho incidiu essencialmente na gestão de *backoffice*, nomeadamente no rececionamento e criação de encomendas e regularização de notas de devolução com recurso a notas de crédito. Nas primeiras semanas, foi-me possível familiarizar com o Sifarma 2000® e o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®, entendendo as suas funcionalidades para posterior aplicação prática. No decorrer do EC, tive a oportunidade de ser parte ativa em muitas outras tarefas, nomeadamente na concretização de devoluções, no armazenamento de produtos de acordo com as condições individualizadas ideais para o efeito e na verificação de prazos de validade. Adicionalmente, pude participar nas tarefas de regularização de campanhas promocionais praticadas na Farmácia e entender o enquadramento regulamentar inerente à dispensa de Medicamentos Psicotrópicos. Ao longo do meu EC, houve uma renovação substancial no *front office* da Farmácia, na qual participei ativamente e dei algumas sugestões sobre a mesma.

Relativamente aos Serviços prestados na Farmácia, tive a oportunidade de ser parte ativa nos mesmos, tal como descrito anteriormente, o que me deu uma perspetiva abrangente do trabalho do Farmacêutico Comunitário.

No que respeita ao contacto direto com o utente, este foi introduzido gradualmente no meu EC, iniciando-se pelo atendimento telefónico. Desta forma, foi-me possível apreender conhecimentos e ganhar confiança no meu aconselhamento, tendo o apoio da restante equipa técnica e não contactando de forma bruscamente direta com o utente numa fase precoce.

Além disso, tive a oportunidade de proceder a entregas ao domicílio num raio próximo da Farmácia, o que indubitavelmente foi positivo no meu desenvolvimento cognitivo, mas também na relação que estabeleci com os utentes habituais. Relativamente ao atendimento ao balcão, comecei por observar a equipa técnica a fazê-lo, de forma a entender toda a logística associada. Numa fase posterior, fiz atendimentos de forma autónoma com o devido acompanhamento da minha Orientadora e restantes Farmacêuticas, potenciando a minha aproximação à realidade da profissão.

### **3.2. *Weaknesses* (Fraquezas)**

#### **3.2.1. Multiplicidade de Estagiários**

Em conformidade com o descrito previamente, o meu EC foi concomitante a outros três, nomeadamente um do MICF e dois de Técnicos de Farmácia. Apesar de este facto ter propiciado um ambiente ímpar de positividade e entreatada, efetivamente considero que constituiu um fator negativo à minha aprendizagem e desenvolvimento enquanto estagiária. Não obstante o esforço e dedicação da equipa técnica em proporcionar a todos uma excelente experiência de EC, penso que nem sempre foi possível focar a total atenção em cada um de forma individualizada, o que, invariavelmente, afetou a minha evolução ao longo do estágio.

Desta forma, acredito ser benéfica uma diminuição do número de estágios simultâneos, a fim de garantir uma apreensão de conhecimentos mais profunda e focada, potenciando o aumento da confiança dos estagiários e, conseqüente, a autonomia dos mesmos de forma mais natural e gradual.

#### **3.2.2. Desdobramento da Equipa**

Face à COVID-19, na fase inicial do meu EC, a equipa técnica da Farmácia Gaspar sofreu um desdobramento, a fim de minimizar o contacto e probabilidade de infeção. Apesar de ter sido notório o esforço para me orientarem da melhor forma, muitas vezes não foi possível um acompanhamento focado na minha aprendizagem, dado o elevado fluxo de utentes para uma equipa reduzida.

Posto isto, na fase mais complexa relativa à minha aprendizagem e integração no estágio, senti que o meu desenvolvimento foi comprometido pelo facto de ter uma equipa bastante reduzida para me acompanhar. Especialmente por se tratar de um período inicial em que não me sentia minimamente autónoma ou confiante nas minhas tarefas, esta redução da



equipa constituiu, sem dúvida, um fator preponderante e condicionante do meu EC, retardando a minha progressão.

### **3.3. *Opportunities* (Oportunidades)**

#### **3.3.1. Formação Constante**

Tal como descrito no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade”.<sup>1</sup> Desta forma, a formação constante é essencial para garantir a excelência da profissão e no caso dos estagiários não foi diferente. Ao longo do meu EC, tive a oportunidade de participar em diversas formações a fim de aperfeiçoar o meu aconselhamento relativo a determinados produtos, nomeadamente da Mylan<sup>®</sup> relativamente a produtos anti-histamínicos, da Advancis Capilar 360<sup>®</sup> no que respeita a produtos capilares e da Pharma Nord<sup>®</sup> no que concerne a suplementos da BioActivo<sup>®</sup>.

Além das formações externas, foi prática recorrente na Farmácia Gaspar a resolução de casos práticos hipotéticos, de forma a simular situações reais de aconselhamento e consequente resposta. Enquanto estagiária, os momentos de formação constituíram uma oportunidade pessoal para aplicar conceitos previamente apreendidos e adquirir novos conhecimentos nas mais diversas áreas.

#### **3.3.2. Metodologia *Kaizen***

A Farmácia Gaspar encontrava-se, ao longo do meu EC e com o auxílio da Glintt, num processo gradual de implementação da Metodologia *Kaizen*, sendo que a mesma visa a mudança, “*ka!*”, para melhor “*zen!*”.

Numa perspetiva de que a melhoria contínua contribui para o sucesso da Farmácia, considero que contribuiu também de forma muito positiva na minha aprendizagem e desenvolvimento enquanto futura profissional. Consequentemente à aplicação desta metodologia, foram realizadas reuniões semanais onde era discutido o ponto de situação de todas as tarefas desempenhadas e era feito um plano de ação para os dias subsequentes.

Com o objetivo de facilitar o trabalho dos restantes e minimizar o tempo dispensado, era privilegiada a arrumação e cada tarefa era idealmente desempenhada por todos de igual forma, tornando mais simples a deteção de eventuais erros e minimizando a ocorrência dos mesmos. A implementação desta metodologia constituiu uma oportunidade, no sentido em

que me potenciou a capacidade de trabalho em equipa e me obrigou a estar atenta a pormenores relevantes que irão ser fulcrais no meu futuro profissional.

### **3.3.3. Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®**

Ao longo do meu EC, tive a oportunidade de trabalhar maioritariamente com recurso ao Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®, implementado pela Glintt.

Apesar de algumas funcionalidades ainda não estarem disponíveis e ter de operar simultaneamente o Sifarma 2000®, considero uma excelente oportunidade poder contactar com o Novo Módulo de Atendimento, uma vez que constitui um sistema mais intuitivo e, conseqüentemente, pude focar a minha total atenção no utente e respetivo aconselhamento farmacêutico, ao invés de num sistema mais lento e complexo.

Tendo em consideração que cada vez mais Farmácias têm implementado o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®, o benefício de aprender a utilizar as duas funcionalidades constitui uma vantagem no meu futuro profissional.

### **3.3.4. Dispensa de Medicação Hospitalar em Farmácia Comunitária**

A dispensa de Medicação Hospitalar em Farmácia Comunitária foi implementada na sequência da pandemia associada à COVID-19. Com o objetivo de minimizar o risco de contágio do vírus nos hospitais e, também, de diminuir a quantidade de pessoas a dirigir-se aos mesmos desnecessariamente, começou a ser possível dispensar Medicação Hospitalar nas Farmácias.<sup>7</sup> O processo de registo e dispensa desta medicação é feita numa ferramenta do Sifarma® denominada Sifarma Clínico e apenas pode ser executado por farmacêuticos. Desta forma, embora não tenha sido possível fazê-lo efetivamente, tive a oportunidade de acompanhar toda a logística inerente desde a chegada da medicação à Farmácia até à sua dispensa ao utente respetivo.

Estou certa de que este primeiro contacto com a dispensa de Medicação Hospitalar em Farmácia Comunitária constituiu uma oportunidade no meu EC, uma vez que pude ter uma contextualização abrangente nesta área, o que não aconteceu com grande parte dos restantes estagiários. Adicionalmente, potenciou o meu contacto com a realidade dos profissionais farmacêuticos hospitalares, permitindo alargar o meu leque de conhecimentos na área.

### **3.4. Threats (Ameaças)**

#### **3.4.1. Falta de Confiança do Utente no Estagiário**

Ao longo do meu EC, senti por parte da grande maioria dos utentes um total respeito e confiança no meu aconselhamento. Contudo, existiram alguns casos em que tal não se verificou, mesmo quando devidamente acompanhada pela equipa técnica. Enquanto estagiária, naturalmente não tinha a mesma prontidão e destreza na resposta a determinadas situações, pelo que, por vezes, não senti compreensão por parte de alguns utentes nesse sentido.

Em algumas circunstâncias, os utentes optavam por esperar pelo atendimento de uma farmacêutica ao invés de um estagiário, pelo que considero que constituiu uma ameaça ao meu estágio. Estas situações, embora pontuais, condicionaram negativamente o meu desenvolvimento de competências, uma vez que a descredibilização pela condição de estagiária me impediu de lidar com casos de mais complexa resolução.

#### **3.4.2. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Hoje em dia, uma das principais barreiras ao crescimento das Farmácias Comunitárias são os Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM). Estes LVMNSRM potenciam o uso irresponsável de MNSRM, uma vez que negligenciam o papel do farmacêutico no seu aconselhamento. Tendo em consideração que os mesmos se situam, muitas vezes, em grandes superfícies comerciais, torna-se complexo que a Farmácia consiga corresponder à competitividade de preços praticados. Posto isto, considero-o uma ameaça ao meu EC, no sentido em que alguns utentes preferiram adquirir os MNSRM em LVMNSRM devido ao preço, embora lhes tenha proporcionado o aconselhamento adequado na Farmácia, o que potenciou, invariavelmente, alguma desmotivação pela descredibilização do meu aconselhamento.

#### **3.4.3. Medicamentos Esgotados**

O esgotamento de medicamentos, pelas mais variadas razões, constitui um dos principais problemas transversais a todas as Farmácias. A Indústria Farmacêutica, por vezes, não tem capacidade para dar resposta à procura de alguns medicamentos, o que, conseqüentemente, desencadeia ruturas de *stock* por tempo indeterminado. Enquanto estagiária, considero que isto constituiu uma ameaça ao meu EC, pois por algumas vezes os utentes consideraram que a não dispensa ou encomenda de medicamentos esgotados

resultava da incapacidade e incompetência dos estagiários em adquirir a medicação para a Farmácia.

#### **4. Casos Práticos**

No decorrer do meu EC na Farmácia Gaspar, tive a oportunidade de apreender inúmeros conhecimentos e de adquirir variadas competências úteis ao meu futuro profissional. Adicionalmente, pude aplicar em contexto real diversos conceitos teóricos estudados ao longo dos cinco anos do MICF, nomeadamente de cariz farmacológico e de aconselhamento farmacêutico, bem como melhorar as minhas competências de comunicação e relação interpessoal no atendimento. No Anexo, encontram-se espelhadas algumas situações práticas com que me deparei em contexto real e consequente resolução farmacêutica.

## 5. Considerações Finais

Findo o meu EC na Farmácia Gaspar, estou convicta de que o mesmo superou as minhas expectativas a todos os níveis e contribuiu, de forma indubitável, para o meu futuro no exercício da profissão. Ao longo dos quatro meses de estágio, tive a oportunidade de adquirir e de desenvolver competências essenciais que não só me enriqueceram curricularmente, como também me proporcionaram uma adaptação a um contexto profissional com o qual me depararei em breve.

Embora a preparação prática e científica seja de cabal relevância, o meu EC teve um significado muito mais abrangente, razão pela qual estou profundamente grata a todos com quem tive o privilégio de partilhar esta experiência. A equipa que me acompanhou sempre me transmitiu, de forma irrefutável, o valor do profissional farmacêutico na sociedade. Hoje, estou certa de que, apesar de essencial, o conhecimento científico não é suficiente para definir um profissional de excelência em Farmácia Comunitária. O Farmacêutico é muito mais do que isso e é imperativo que a sociedade compreenda a sua incomparável relevância. Posto isto, acredito que fui uma privilegiada por ter podido aprender a ser mais do que uma simples estagiária farmacêutica, pois trabalhei todos os dias para honrar a profissão tentando ser uma estagiária farmacêutica de excelência.

Após quatro meses de EC na Farmácia Gaspar, estou certa de que cresci de forma extraordinária em contexto pessoal e profissional e de que os valores que aprendi com esta experiência me serão úteis em qualquer que seja o caminho que seguir profissionalmente.

Para concluir este relatório, endereço o meu mais sincero agradecimento a toda a equipa técnica da Farmácia Gaspar pela simpatia, compreensão e disponibilidade com que me presentearam ao longo do meu EC. Aos meus colegas estagiários, agradeço pela entreatada, companheirismo e amizade. Acredito que farei sempre parte desta equipa!

## Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. OF - [s.d.]).
2. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - Decreto-Lei 307/2007, 2007-08-31. DRE [Acedido a 15 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/641148/details/maximized>
3. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - Portaria 97/2018, 2018-04-09. DRE [Acedido a 15 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/115006162/details/maximized>
4. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - Portaria 1429/2007, 2007-11-02. DRE [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/629418/details/normal?l=1>
5. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - Portaria 301-A/2016, 2016-11-30. DRE [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/105283970/details/maximized>
6. VALORMED - Quem somos? ValorMed - [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
7. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Saúde Regula Dispensa de Medicamentos Hospitalares nas Farmácias Comunitárias - Notícias. OF [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/saude-regula-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-nas-farmacias-comunitarias/>
8. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. DGS [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/>
9. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento Allergodil® 0,5 mg/ml, colírio [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento Levotuss® 6 mg/mL, xarope [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

## Anexo

### Casos Práticos

#### Caso Clínico 1:

Uma utente habitual de 65 anos dirigiu-se, uma manhã, à Farmácia a fim de monitorizar o nível de glicose no sangue, afirmando ser diabética. Questionei se estaria em jejum, ao que a resposta foi afirmativa. Procedi, então, à medição dos níveis de glicémica e, durante a mesma, a utente afirmou fazer antidiabéticos orais para controlo dos mesmos. No entanto, o valor obtido foi de 160 mg/dL em jejum, o que constitui um valor bastante elevado.<sup>8</sup> Perante tal resultado, questionei se estaria a tomar a medicação de forma correta relativamente à prescrição médica, sendo que, após alguma insistência, compreendi que era recorrente o esquecimento da toma. Posto isto, alertei para as complicações nocivas que a falta de adesão à terapêutica poderia desencadear, explicando que embora algumas manifestações possam ser silenciosas, o aumento dos níveis de glicose no sangue podia ter consequências graves a longo prazo.

#### Caso Clínico 2:

Uma senhora com cerca de 30 anos dirigiu-se à Farmácia com queixas de prurido ocular bilateral e fotossensibilidade aumentada, bem como vermelhidão nos dois olhos, edema e ligeira secreção ocular. Afirmou, ainda, que era frequente apresentar esta sintomatologia, pelo que perguntei se a mesma ocorria sazonalmente e a resposta foi afirmativa. Questionei há quanto tempo estaria com esses sintomas e se os mesmos provocavam dor, pelo que percebi que era indolor e havia surgido um dia antes. Após analisar os olhos da utente, constatei que a secreção era efetivamente ligeira e viscosa e que a sua coloração era clara, pelo que as hipóteses de conjuntivite de origem bacteriana ou viral foram despistadas. Dada a sintomatologia e a recorrência sazonal da mesma, compreendi que se tratava de uma conjuntivite alérgica.

Neste sentido, procedi ao aconselhamento e dispensa do colírio Allergodil® 0,5 mg/mL, um anti-histamínico cujo princípio ativo é a Azelastina.<sup>9</sup> Aquando da dispensa, expliquei que a posologia recomendada era de uma gota em cada olho, uma vez de manhã e outra à noite. Em caso de os sintomas não sofrerem qualquer melhoria ou agravarem no período de dois dias após o início da toma, aconselhei que consultasse um médico especialista. Em concomitância com a terapêutica de Allergodil® 0,5 mg/ml, aconselhei a limpeza ocular com recurso a soro

fisiológico estéril e à aplicação de compressas frias, a fim de reduzir a vermelhidão e o prurido, bem como a minimização do contacto com potenciais agentes alergénios.

Uma semana depois, a utente dirigiu-se à Farmácia, afirmando sentir-se bastante melhor, sendo que a sintomatologia já havia desaparecido quase totalmente.

### Caso Clínico 3:

Um utente com cerca de 40 anos dirigiu-se à Farmácia com queixas de tosse seca, pedindo aconselhamento para o seu alívio. Questionei há quanto tempo perdurava a tosse, ao que me respondeu que a mesma já durava há quatro dias e que piorava durante o período da noite, o que condicionava o seu descanso. Posto isto, perguntei se fazia alguma medicação nova, de forma a entender se a mesma podia potenciar a tosse, ou se sofria de alguma doença crónica. Perante respostas negativas, questionei se havia mais sintomatologia associada, nomeadamente febre ou dor de garganta, obtendo mais uma vez resposta negativa.

Face ao sucedido, aconselhei e dispensei Levotuss® 6 mg/mL<sup>10</sup>, um xarope antitússico com ação periférica, cujo princípio ativo é a Levodropropizina. Aquando da dispensa, expliquei que a posologia recomendada era de 10 mL de xarope três vezes por dia, nunca em intervalos inferiores a 6 horas, até desaparecimento da tosse e que a embalagem continha um copo medidor para o efeito. Em caso de persistência da mesma por um período superior a duas semanas após o início da toma, aconselhei que consultasse um médico.

Uma semana depois, o utente dirigiu-se à Farmácia, afirmando sentir-se bastante melhor e agradecendo o aconselhamento.



## **PARTE II**

### **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

**BLUEPHARMA**

## Lista de Siglas e Acrónimos

DAG – Desenvolvimento Analítico e Galénico

EC – Estágio Curricular

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HPLC – do inglês *High Performance Liquid Chromatography*

IF – Indústria Farmacêutica

LD – Laboratório de Dissoluções

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RH – Recursos Humanos

SOP'S – *Standard Operating Procedures*

SWOT – do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UC – Unidades Curriculares

## I. Introdução

A diversidade de saídas profissionais inerentes ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pressupõe uma formação bastante abrangente no que respeita ao plano curricular, de forma a satisfazer a versatilidade exigida em contexto profissional. A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), no que a isto diz respeito, contempla um plano de estudos vasto e rico em Unidades Curriculares (UC) diferenciadoras, munindo os seus estudantes de valências essenciais para o desempenho exímio das suas funções nas mais diversas áreas do medicamento, nomeadamente na Indústria Farmacêutica (IF).

Neste sentido, a FFUC oferece, aos estudantes no término do MICF, a possibilidade de ter uma experiência de Estágio Curricular (EC) adicional ao estágio em Farmácia Comunitária através do estabelecimento de protocolos com entidades externas, nomeadamente a Bluepharma. Tendo em consideração o meu interesse em UC de Tecnologia Farmacêutica e em trabalhar em contexto de IF, a Bluepharma demonstrou ser uma excelente oportunidade de desenvolver competências relevantes e de adquirir uma primeira experiência profissional na área.

À semelhança de vários colegas, submeti a minha candidatura a um EC na Bluepharma, tendo sido posteriormente chamada a realizar uma entrevista para o efeito. Findo o processo de seleção, foi-me concedida a oportunidade de ter um estágio, em contexto laboratorial na empresa, orientado pela Dra. Sandra Almeida no Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico (DAG). O meu EC na Bluepharma decorreu, mais concretamente, no Laboratório de Dissoluções (LD) sob a tutela de Mariana Diogo, Técnica Analista Química e colaboradora da empresa.

O EC na Bluepharma teve a duração de três meses e decorreu entre os dias três de maio e trinta de julho de 2021. A minha experiência no LD demonstrou-se bastante profícua e fundamental na minha formação académica e profissional, permitindo-me contactar com o contexto de IF e desenvolver as mais variadas competências dada a versatilidade associada ao setor.

O presente relatório contempla uma Análise SWOT (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde se encontram retratados os pontos que considerei mais relevantes no decorrer do meu EC na Bluepharma.

## **2. Contextualização da Bluepharma**

Fundado há vinte anos, o Grupo Bluepharma compreende, atualmente, vinte empresas e destaca-se no setor farmacêutico enquanto irrefutável exemplo de desenvolvimento e inovação no panorama nacional e internacional. Desde a sua génese, tem vindo a revelar-se um caso de sucesso além-fronteiras, contando já com delegações em Angola, Espanha, Estados Unidos da América e Moçambique e exportando a esmagadora maioria do seu volume de produção para mais de quarenta países.<sup>1,2</sup>

A Bluepharma tem a sua sede em São Martinho do Bispo, na cidade de Coimbra, e o seu âmbito de atuação contempla toda a cadeia de valor do medicamento, destacando essencialmente a produção de medicamentos, a sua investigação e registo, bem como a comercialização de medicamentos genéricos.<sup>1,2</sup>

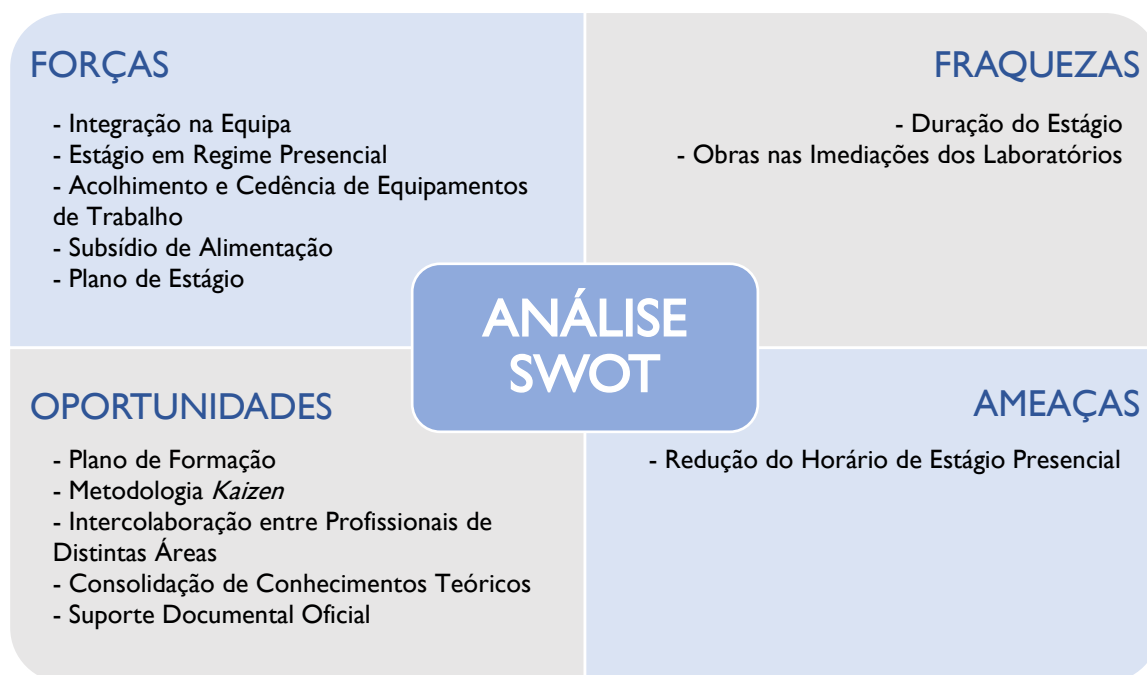
### **2.1. Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico**

O departamento de DAG subdivide-se em três ramos essenciais, mais concretamente o Desenvolvimento Analítico, o Desenvolvimento Galénico e as Estabilidades. A produção de medicamentos genéricos constitui uma base no que respeita ao âmbito da Bluepharma, pelo que o departamento do DAG assume um papel preponderante nesta fase primordial da cadeia de valor do medicamento.<sup>3</sup>

No que concerne à sua atividade, o departamento contempla um leque bastante variado e abrangente de objetivos, denotando a cabal relevância do mesmo em contexto profissional de IF. Posto isto, destacam-se como principais finalidades do departamento do DAG as seguintes: desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, desenvolvimento e validação de métodos analíticos, estudos de transposição de escala, estudos de estabilidade e produção e embalamento de produtos de investigação para uso humano.<sup>3</sup>

### 3. Análise SWOT

O presente relatório contempla uma análise e, como tal, espelha o meu entendimento no que concerne aos pontos mais fortes e mais fracos inerentes ao meu EC em Indústria Farmacêutica, bem como as oportunidades e ameaças associados ao meu percurso enquanto estagiária curricular na Bluepharma.



Esquema 1: Análise SWOT do Estágio em Indústria Farmacêutica.

#### 3.1. *Strengths* (Forças)

##### 3.1.1. Integração na Equipa

A equipa com que partilhei a minha experiência de EC na Bluepharma foi, sem dúvida, um dos fatores que mais o condicionou positivamente. Apesar de ser uma equipa particularmente jovem, o que aliás espelha a realidade da empresa, esse facto não inviabilizou os padrões de elevada exigência a que fui sujeita no exercício do meu trabalho.

Ciente de que o trabalho em equipa constitui um pilar para o sucesso de qualquer empresa, foram-me transmitidos, desde o primeiro dia, alguns valores nesse sentido, a fim de potenciar o melhor resultado possível. Ao longo do meu estágio, foi notória a cumplicidade entre toda a equipa, quer em termos profissionais, quer em contexto de relação interpessoal, permitindo-me desenvolver várias competências a diversos níveis, nomeadamente o espírito crítico, o profissionalismo, a responsabilidade e a autonomia, bem como valências de comunicação e relação interpessoal. A definição clara dos objetivos da equipa potenciou em

grande escala o meu desenvolvimento, ajudando-me a consolidar e interligar conceitos em IF. Adicionalmente, a relação de proximidade entre toda a equipa permitiu-me esclarecer mais facilmente as minhas dúvidas e, conseqüentemente, evoluir enquanto profissional.

Enquanto estagiária, estou certa de que a equipa com que partilhei o meu EC potenciou exponencialmente o meu desenvolvimento e aprendizagem durante a minha experiência em contexto profissional, em geral, e em IF, em particular. Posto isto, foi-me possível desempenhar as minhas funções de forma a corresponder às expectativas de toda a equipa, contribuindo para atingir os objetivos da mesma.

### **3.1.2. Estágio em Regime Presencial**

Devido às restrições da COVID-19, foi minimizada a execução de trabalho presencial na Bluepharma e, conseqüentemente, adotado o regime de teletrabalho sempre que o mesmo fosse exequível. Posto isto, ao contrário da grande maioria dos meus colegas estagiários, tive a oportunidade de realizar o meu EC na empresa em regime presencial, uma vez que o trabalho de laboratório assim o exigia.

Enquanto estagiária, considero que este foi um ponto bastante forte a considerar, uma vez que pude ter um contacto muito mais próximo à realidade e ao contexto de uma IF, vivenciando uma experiência laboratorial profissional como era minha ambição desde que ingressei no MICEF. Adicionalmente, estou certa de que desenvolvi bastantes competências de comunicação, autonomia e relação interpessoal de forma muito mais simples e intuitiva do que aconteceria em regime de teletrabalho, podendo esclarecer, em tempo real, todas as minhas dúvidas e partilhar as minhas sugestões em contexto prático.

### **3.1.3. Acolhimento e Cedência de Equipamentos de Trabalho**

Ao longo do primeiro dia de EC, todos os estagiários tiveram a possibilidade de participar numa sessão de acolhimento dinamizada pelo departamento de Recursos Humanos (RH) da Bluepharma. Nesta sessão, foi possível entender melhor a dinâmica da empresa, bem como a sua subdivisão no que concerne aos departamentos e iniciativas efetivadas. Adicionalmente, foi-me atribuída pelos RH uma tutora de EC, Mariana Diogo, que me acompanhou ao longo de todo o meu percurso no LD. Acredito que este acolhimento me aproximou, desde o primeiro dia, da Bluepharma, fazendo com que me sentisse desde logo parte da equipa.

Ainda no primeiro dia, foi cedido a cada estagiário todo o material e equipamentos necessários ao longo do EC. Posto isto, foi-me concedido um computador portátil da empresa, bem como todo o material de proteção individual necessário em laboratório, nomeadamente batas, óculos e máscara. O computador foi essencialmente necessário para o acesso a procedimentos analíticos ou documentos oficiais, bem como conta de *e-mail* profissional e acesso a formações *online*.

Enquanto estagiária, creio que a cedência de material e equipamentos de trabalho, desde o primeiro dia, contribuiu de forma bastante positiva para o meu EC, pois permitiu-me uma integração mais rápida nas dinâmicas da Bluepharma e uma maior segurança na execução do meu trabalho.

#### **3.1.4. Subsídio de Alimentação**

Ao longo dos três meses de EC na Bluepharma, a empresa contemplou, à semelhança do que acontece com os seus colaboradores, todos os estagiários com um cartão de valor fixo mensal de Subsídio de Alimentação. Tendo em consideração que o meu EC decorreu diariamente de forma presencial, foi-me concedida a possibilidade de utilizar parte desse valor na cantina da empresa, quer em almoço quer em jantar, consoante o meu turno semanal. O valor monetário remanescente ficava disponível no respetivo cartão de forma a ser utilizado posteriormente para fins de alimentação.

Enquanto estagiária, considero que o Subsídio de Alimentação foi bastante positivo para o meu EC não só pelas razões monetárias óbvias, como também pelos momentos de relação interpessoal que as refeições em equipa na cantina proporcionaram. Numa época em que a segurança é privilegiada e o contacto físico é minimizado, a oportunidade de ter as refeições gratuitamente na cantina permitiu-me conhecer de forma mais próxima vários colaboradores da Bluepharma com quem trabalhei.

#### **3.1.5. Plano de Estágio**

No que concerne ao Plano de Estágio, este constituiu sem dúvida um dos pontos mais importantes da minha experiência de EC na Bluepharma, uma vez que me permitiu adquirir variados conhecimentos relativamente à IF no geral e ao LD em particular. Enquanto estagiária, creio que esta aprendizagem abrangente me munuiu de inúmeras competências para o meu futuro enquanto profissional do setor farmacêutico.

Desde uma fase bastante precoce do EC, foi-me apresentado um plano de formações complementares ao meu trabalho prático desempenhado, o que me permitiu compreender conceitos e aplicá-los posteriormente em circunstâncias práticas. O meu plano de formação passou pelas inúmeras formações *online* a que pude assistir, bem como pelo vasto suporte digital oficial a que tive acesso ao longo de todo o EC.

No que concerne ao trabalho laboratorial propriamente dito, tive a oportunidade de, de forma bastante autónoma, trabalhar no LD, compreendendo todos os passos inerentes a uma Dissolução. Assim, tive a oportunidade de saber interpretar diversos protocolos laboratoriais, efetivar inúmeros ensaios de dissolução seguindo todas as condições exigidas a cada um, bem como de proceder à leitura dos resultados das mesmas. Enquanto estagiária, a polivalência e autonomia que me foram concedidas ao longo dos três meses de EC permitiram-me crescer profissionalmente e compreender uma realidade bastante abrangente inerente à IF em geral e à Bluepharma em particular.

### **3.2. *Weaknesses* (Fraquezas)**

#### **3.2.1. Duração do Estágio**

Como referido anteriormente, o meu estágio na Bluepharma decorreu entre os dias três de maio e trinta de julho, perfazendo a duração total de três meses. Não descartando todos os conhecimentos que apreendi ao longo do mesmo, acredito que a sua curta duração, de certa forma, negligenciou um conhecimento mais abrangente do contexto da IF enquanto uma das mais desafiantes saídas profissionais do MICF.

Acredito que um conhecimento mais generalizado do departamento do DAG e não tão focado no LD me podia alargar horizontes no que concerne a um eventual futuro profissional em IF e, nesse sentido, um alargamento do período de EC na Bluepharma poderia ter-me dado essa oportunidade. Posto isto, creio que a sua curta duração constituiu um ponto negativo, pois condicionou a minha progressão.

#### **3.2.2. Obras nas Imediações dos Laboratórios**

Ao longo de todo o período do meu estágio, encontravam-se a decorrer obras contíguas aos laboratórios, nomeadamente o LD. Embora reconheça a sua inegável necessidade naquele que é o processo de expansão da Bluepharma, acredito que constituíram



um fator bastante negativo ao meu EC, especialmente nas semanas em que pertenci ao turno da manhã.

Enquanto estagiária acredito que, mais do que a qualquer outro colaborador, o barulho causava alguma desconcentração pois encontrava-me num período de aprendizagem constante, sendo naturalmente bastante incómodo.

Desta forma, creio que o mesmo dificultou a minha aprendizagem numa primeira instância, situação no entanto ultrapassada.

### **3.3. *Opportunities* (Oportunidades)**

#### **3.3.1. Plano de Formação**

Ao longo dos três meses de EC na Bluepharma, o plano de formação foi um ponto fulcral no que concerne à aprendizagem complementar ao meu trabalho do dia-a-dia na empresa.

À semelhança de todos os novos colaboradores da Bluepharma, fui sujeita a um conjunto de formações de carácter obrigatório a fim de conhecer de forma mais profunda as dinâmicas de uma IF em geral e da Bluepharma em particular. Dentro do leque dessas formações, destaca-se nomeadamente a de “Boas Práticas de Fabrico”, “Assuntos Regulamentares”, “Melhoria Contínua” e “Farmacovigilância”.

Adicionalmente, foram ministradas formações, ao longo do meu EC, mais específicas relativamente àquele que era o meu trabalho diário no departamento do DAG e no LD em particular. Posto isto, pude consolidar os meus conhecimentos no que concerne a Ensaio de Dissolução, Investigação de Erros Laboratoriais, *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), entre muitos outros temas relacionados.

No final de cada formação, fui sujeita a testes de avaliação de aproveitamento, o que me incentivou a estar mais atenta às mesmas e, conseqüentemente adquirir mais conhecimentos.

Enquanto estagiária, um plano de formação tão extenso e pertinente deu-me a oportunidade de crescer enquanto futura profissional em IF, bem como adquirir conhecimentos úteis para aplicação em contexto real.

### **3.3.2. Metodologia *Kaizen***

A Bluepharma, ao longo do meu EC em IF, tinha implementada no seu dia-a-dia de trabalho a Metodologia *Kaizen*, sendo que a mesma visa a mudança, “*ka*”, para melhor, “*zen*” da empresa, otimizando o trabalho de equipa.

Tendo como foco que a melhoria contínua contribui para o sucesso da Bluepharma, considero que a mesma constituiu também uma questão bastante positiva no meu desenvolvimento enquanto futura profissional e na minha integração na equipa.

Tendo em consideração esta premissa, foram realizadas reuniões *Kaizen* diariamente, com o intuito de transmitir à equipa todo o trabalho desempenhado ao longo do dia, bem como de organizar todas as tarefas de realização necessária a curto prazo. Devido à COVID-19, estas aconteceram *online* via plataforma Microsoft Teams<sup>®</sup> pelas 14h, independentemente do turno semanal.

Posto isto, a implementação da Metodologia *Kaizen* constituiu uma oportunidade no meu EC, uma vez que me propiciou uma maior noção do valor do trabalho em equipa e da capacidade de comunicação em qualquer área profissional.

Desta forma, foi possível trabalhar de maneira muito mais organizada, minimizando as perdas de tempo e maximizando o rendimento no que concerne à realização de uma maior diversidade de tarefas em tempo útil.

### **3.3.3. Intercolaboração entre Profissionais de Distintas Áreas**

Ao longo do meu EC na Bluepharma, tive a oportunidade de contactar com inúmeros profissionais de diversas áreas, nomeadamente da Bioquímica, Química, Engenharia, Gestão, entre outros. Ao passo que em Farmácia Comunitária trabalhei com profissionais do medicamento, Farmacêuticas, na IF é necessária uma abrangência muito maior no que concerne às habilitações dos colaboradores da empresa.

Enquanto estagiária, considero que esta multidisciplinaridade constituiu uma oportunidade no meu EC, uma vez que pude contactar e partilhar experiências com um leque mais alargado de profissionais, potenciando uma aquisição de competências abrangente e uma melhor preparação para o futuro profissional.

### **3.3.4. Consolidação de Conhecimentos Teóricos**

Ao longo dos cinco anos do MICEF, tive a possibilidade de apreender uma grande diversidade de conhecimentos teóricos nas mais diversas vertentes no mundo profissional farmacêutico.

O meu EC na Bluepharma constituiu, sem dúvida, uma oportunidade no que concerne à consolidação de muitos desses conhecimentos, permitindo-me interligar conceitos até então um pouco difusos e aplicar os mesmos à realidade profissional do setor. No LD da empresa, foram essencialmente relevantes os conhecimentos adquiridos nas UC de Química Analítica, Métodos Instrumentais de Análise e Tecnologia Farmacêutica. Desta forma, tive a oportunidade de entender, de forma prática, o enquadramento da profissão em IF.

### **3.3.5. Suporte Documental Oficial**

Ao longo do meu EC na Bluepharma, tive a possibilidade de aceder e consultar o suporte documental oficial da empresa, o que me permitiu entender a forma de execução previamente definida para todos os processos efetivados, os *Standard Operating Procedures* (SOPs). Adicionalmente, foi-me permitido consultar os procedimentos laboratoriais associados a diversos ensaios em diferentes produtos, potenciando a correta execução laboratorial de todos os processos. Desta forma, torna-se mais fácil a uniformização na efetivação de tarefas, bem como a deteção e resolução rápida de potenciais falhas.

Enquanto estagiária, este suporte de documentação oficial constituiu uma oportunidade, uma vez que me permitiu obter conhecimentos de Boas Práticas de Fabrico essenciais em qualquer IF, potenciando a minha melhor e mais rápida integração no mundo profissional.

## **3.4. Threats (Ameaças)**

### **3.4.1. Redução do Horário de Estágio Presencial**

Devido às condicionantes associadas à COVID-19, o horário de trabalho presencial na Bluepharma foi minimizado. Desta forma, no LD da empresa, as oito horas diárias de trabalho foram subdivididas em seis horas e meia de trabalho presencial e uma hora e meia de teletrabalho. Assim, independentemente de fazer o turno da manhã ou da noite, fiz durante todo o EC apenas seis horas e meia de trabalho presencial diário.

Esta redução no número de horas espelhou-se num ritmo de trabalho muito mais intensivo do que o habitual, uma vez que era necessário efetivar o mesmo volume de tarefas num mais curto período de tempo.

Enquanto estagiária, esta alteração constituiu uma ameaça ao meu EC em IF, no sentido em que a disponibilidade dos colaboradores da empresa para um acompanhamento mais pessoal e gradual foi menor, embora tenha havido um notório investimento dos na minha aprendizagem. Assim, foi-me, num período inicial do EC, mais difícil acompanhar o ritmo de trabalho no LD de forma a sentir-me preparada para realizar as minhas tarefas de forma autónoma.

#### 4. Considerações Finais

Findo o meu EC na Bluepharma, estou certa de que o mesmo contribuiu de forma inigualável para o meu futuro enquanto profissional, uma vez que me proporcionou diversas valências e me fez desenvolver competências imprescindíveis. Ao longo dos três meses de estágio, tive a oportunidade de contactar com uma realidade pouco conhecida pelos estudantes do MICEF, a IF, não por falta da sua abordagem no plano curricular, mas sim pela sua enorme abrangência e enorme diversidade de competências.

Além de todos os conhecimentos que adquiri e que certamente serão úteis para a minha vida profissional, estou certa de que esta experiência não teria sido tão gratificante sem a equipa que me acompanhou. No culminar deste EC, creio que aprendi muito sobre a importância do trabalho em equipa, bem como que o mesmo é a chave do sucesso de qualquer profissional. Ao longo dos três meses na Bluepharma, foi meu objetivo não me resignar apenas ao que me era solicitado, ter espírito crítico e, acima de tudo, aprender com cada um com quem tive o privilégio de partilhar esta experiência.

Para concluir este relatório, endereço o meu mais sincero agradecimento a toda a equipa da Bluepharma, em especial à do LD, por me terem ensinado o que é ser um profissional de excelência em IF e por terem feito desta experiência uma das mais enriquecedoras da minha vida.

## Referências Bibliográficas

1. BLUEPHARMA - **Quem somos** | **Bluepharma**. Bluepharma [Acedido a 15 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
2. BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma** | **Bluepharma**. Bluepharma [Acedido a 15 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
3. BLUEPHARMA - **Desenvolvimento Analítico e Galénico** | **Bluepharma**. Bluepharma [Acedido a 15 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/innovation/development.php>

## PARTE III

### MONOGRAFIA

"A MELATONINA E OS TRANSTORNOS DO ESPETRO DO  
AUTISMO"

## **Lista de Siglas e Acrónimos**

**AANAT** – Aril Alquilamina N-acetiltransferase

**AAP** – Associação Americana de Pediatria

**ADN** – Ácido Desoxirribonucleico

**cAMP** – Adenosina Monofosfato Cíclico

**DGAV** – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

**DSM** – Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

**EFSA** – Autoridade Europeia para a Segurança

**FPDA** – Federação Portuguesa de Autismo

**HIOMT** – Hidroxi-indol-O-metiltransferase

**ICSD-3** – Classificação Internacional de Distúrbios do Sono

**miARN** – Micro - Ácido Ribonucleico

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PedPRM** – Melatonina Pediátrica de Libertação Prolongada

**QI** – Quociente de Inteligência

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**SDQ** – Questionário de Capacidades e Dificuldades

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TEA** – Transtornos do Espectro do Autismo



## Resumo

Os Transtornos do Espectro do Autismo, enquanto patologia de foro mental, têm vindo a adquirir uma maior preponderância a nível mundial quer em prevalência quer enquanto alvo de estudo científico. Recentemente reconhecido como patologia independente, o Autismo manifesta-se tendencialmente nos primeiros anos de vida e de forma preferencial em indivíduos do sexo masculino. A sua manifestação mais comum pressupõe um declínio na comunicação e na interação social, bem como uma permanência de comportamentos estereotipados e repetitivos, embora, muitas vezes, coexista com outra sintomatologia e comorbilidades associadas. O diagnóstico dos Transtornos do Espectro do Autismo contempla inúmeros critérios associados aos seus principais domínios de manifestação sintomática e a intervenção terapêutica deve ser avaliada e aplicada de forma individualizada. A maioria dos doentes autistas sofre de distúrbios do sono, pelo que o seu tratamento é fundamental. A Melatonina é uma hormona endógena responsável pela regulação do ciclo circadiano e a sua síntese é deficitária em alguns doentes autistas. Posto isto, a sua suplementação pode ser necessária a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida. Os benefícios da Melatonina são bastante vastos, além do seu óbvio efeito regulador do sono. Em crianças com Transtornos do Espectro do Autismo, não existe nenhuma terapêutica aprovada a nível regulamentar para tratar os distúrbios de sono, sendo prescritas terapêuticas *off-label* mais agressivas, nomeadamente ansiolíticos e antidepressivos. A Melatonina tem-se demonstrado uma alternativa eficaz e segura no tratamento da insónia em crianças autistas, especialmente sob formas farmacêuticas de libertação prolongada, de forma a mimetizar o seu perfil endógeno. A Melatonina Pediátrica de Libertação Modificada foi criada com o propósito de minimizar a não adesão à terapêutica associada à deglutição de comprimidos no seio da população pediátrica. Recentemente, foram realizados alguns estudos para avaliar a viabilidade, a segurança e a eficácia da administração de Melatonina de libertação modificada em crianças autistas a curto e a longo-prazo.

**Palavras-Chave:** Transtornos do Espectro do Autismo, Autismo, Melatonina, Sono.

## ***Abstract***

Autism Spectrum Disorders, as a mental pathology, have been acquiring a greater preponderance worldwide, in terms of prevalence and as a target of scientific study. Recently recognized as an independent pathology, Autism tends to manifest itself in the first years of life and preferentially in males. Its most common manifestation presupposes a decline in communication and social interaction, as well as a permanence of stereotyped and repetitive behaviours, although it often coexists with other symptoms and associated comorbidities. The Autism Spectrum Disorders' diagnosis contemplates numerous criteria associated with its main symptomatic manifestation domains and the therapeutic intervention must be evaluated and applied individually. Most autistic patients suffer from sleep disorders, so their treatment is essential. Melatonin is an endogenous hormone responsible for regulating the circadian cycle and its synthesis is deficient in some autistic patients. Therefore, its supplementation may be necessary in order to provide a better quality of life. Melatonin's benefits are quite vast, in addition to its obvious sleep-regulating effect. In children with Autism Spectrum Disorders, there is no regulatory-approved therapy to treat sleep disorders, and more aggressive off-label therapies, including anxiolytics and antidepressants, are prescribed. Melatonin has been shown to be an effective and safe alternative in the treatment of insomnia in autistic children, especially in prolonged-release pharmaceutical forms, in order to mimic its endogenous profile. Pediatric Modified Release Melatonin was created with the purpose of minimizing non-adherence to therapy associated with swallowing tablets within the pediatric population. Recently, some studies have been carried out to assess the feasibility, safety and efficacy of administering Modified Release Melatonin in short-term and long-term autistic children.

***Keywords:*** *Autism Spectrum Disorders, Autism, Melatonin, Sleep.*

## I. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Saúde Mental é definida como "um estado de bem-estar no qual cada indivíduo percebe as suas próprias capacidades, é capaz de enfrentar o *stress* normal do dia-a-dia, bem como trabalhar de forma profícua, conseguindo contribuir para a comunidade em que se insere".<sup>1</sup>

Em 2019, a OMS criou uma iniciativa de promoção de Saúde Mental, a fim de garantir um mais fácil acesso a cuidados de saúde efetivos, combatendo, desta forma, diversas fatalidades, nomeadamente a elevada taxa de suicídio nas faixas etárias mais jovens.<sup>1,2</sup>

Dentro do vasto leque de perturbações inerentes à Saúde Mental, podem destacar-se, pelo impacto e prevalência, a demência, a depressão, a bipolaridade, a psicose ou as doenças de neurodesenvolvimento, onde se inserem os Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). Apesar da sua variedade em número e formas de manifestação, as doenças de foro mental caracterizam-se, na sua generalidade, pela apresentação de comportamentos fora do que é expectável. Hoje em dia, existem diversos tratamentos eficazes para algumas destas perturbações, razão pela qual o acesso de todos a cuidados de saúde se demonstra fundamental.<sup>3,4</sup>

As doenças de neurodesenvolvimento estão associadas a uma deficiência intelectual geralmente com génese na infância, impedindo o normal desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e causando danos no decorrer da vida adulta. As facetas cognitiva e adaptativa são, indubitavelmente, as mais afetadas, proporcionando variados défices, nomeadamente ao nível das competências sociais e de comunicação verbal e não-verbal.<sup>4</sup>

Na sua generalidade, as doenças de neurodesenvolvimento estão associadas a défices de desenvolvimento cognitivo, emocional e motor. Por vezes, os processos que permitem e potenciam o amadurecimento do cérebro ficam, por alguma razão, comprometidos, o que leva ao surgimento destas doenças. Estima-se que, a nível mundial, mais de 3 % das crianças sofra de uma patologia deste tipo.<sup>5,6</sup>

Os Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) inserem-se no subgrupo das doenças de neurodesenvolvimento e manifestam-se, dependendo da gravidade, enquanto síndrome linguística, cognitiva e neurocomportamental.<sup>7</sup>

Nos casos de maior gravidade, o Quociente de Inteligência (QI) é baixo e a capacidade de comunicação e interação é bastante limitada. No extremo oposto do espectro, existem indivíduos de QI potencialmente elevado e razoavelmente bem inseridos na convivência em comunidade.<sup>7</sup>

Tendo em consideração a Associação Americana de Pediatria (AAP) e a OMS, a designação de TEA engloba, essencialmente, o denominado Autismo Típico, a Síndrome de Asperger e o chamado Autismo Atípico.<sup>8</sup>

Geralmente, os TEA não são diagnosticados de forma isolada. Por conseguinte, são várias as patologias que, frequentemente, surgem de forma concomitante, nomeadamente a deficiência de foro mental, a epilepsia e as deficiências visuais, auditivas ou motoras.<sup>9</sup>

Os distúrbios do sono são também perturbações bastante prevalentes no que concerne a indivíduos diagnosticados com TEA. A dificuldade em adormecer, a dificuldade de manutenção de um sono intermitente e o acordar precoce são algumas das maiores problemáticas.<sup>10,11,12</sup>

A insónia constitui o distúrbio de sono mais prevalente a nível mundial e caracteriza-se pelos critérios acima referidos inerentes à generalidade das perturbações desta índole. Estima-se que cerca de 40 % dos indivíduos que padecem da mesma possuem um diagnóstico de doença mental associado, nomeadamente de TEA.<sup>13</sup>

A suplementação de Melatonina tem-se mostrado particularmente relevante no tratamento da insónia em indivíduos por todo o mundo e, mais recentemente, em doentes com TEA.<sup>14</sup>

## **2. Autismo**

### **2.1. Enquadramento Histórico**

A palavra “Autismo” constitui uma derivação das expressões gregas “*autos*” e “*ismo*”, sendo que o seu significado se traduz numa “orientação para si próprio”. No início do século XX, nomeadamente em 1911, Eugene Bleuler foi pioneiro na utilização dessa expressão, a fim de se referir a um distúrbio associado à Esquizofrenia e a um alheamento da realidade.<sup>15</sup>

Décadas mais tarde, em 1943, Leo Kanner referiu-se a onze crianças enquanto Autistas, no sentido em que as mesmas manifestavam comportamentos anormais na convivência em sociedade, nomeadamente uma acentuada carência na capacidade de comunicação e relacionamento.<sup>16</sup>

Um ano depois, em 1944, Hans Asperger desenvolveu um estudo deste transtorno, identificando, no entanto, indivíduos com um elevado QI e sem carência de desenvolvimento no que concerne à comunicação verbal. Desta forma, as conclusões alusivas aos TEA dos dois investigadores divergiram em alguns pontos, denotando, desde logo, uma multiplicidade de

características associadas à patologia, sendo que o déficit de neurodesenvolvimento foi uma constante.<sup>17</sup>

Nas décadas de 50 e 60 e, apesar dos estudos realizados até então, o Autismo continuou a ser comparado com a Esquizofrenia, sendo que a causa atribuída era adquirida e não inata. Bruno Bettelheim designou, ainda, como causa principal a relação efetiva da criança imprópria com os progenitores.<sup>18,19,20</sup>

Em 1979, Lorna Wing definiu o Autismo enquanto um Espetro compreendendo diversas formas de manifestação, sendo que, de forma simples, se resumem em défices de comunicação, interação e imaginação social: tríade sintomática.<sup>21</sup>

Apenas em 1980, na terceira edição de *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, o Autismo foi devidamente reconhecido enquanto transtorno mental e não apenas um transtorno esquizofrénico.<sup>22</sup>

## **2.2. Enquadramento Fisiopatológico do Autismo**

De acordo com a OMS, os TEA não englobam apenas um, mas sim vários graus e tipos de manifestação. Contudo, a todos eles é comum um maior ou menor grau de dificuldade de interação e comunicação com o meio envolvente.<sup>23</sup>

Geralmente, alguns sintomas são detetáveis nos primeiros anos de vida. No entanto, e devido à complexidade e diversidade do espectro, o diagnóstico é, algumas vezes, feito anos mais tarde. O espectro é de tal forma amplo que, no que concerne ao intelecto e ao QI, este pode manifestar-se com deficiência ou, por outro lado, com um desenvolvimento acima da média.<sup>23</sup>

## **2.3. Etiologia**

O diagnóstico precoce do Autismo parece ser a forma mais eficaz de o minimizar, pelo que a deteção de mutações genéticas e biomarcadores eventualmente relacionados se demonstrou fundamental.<sup>24</sup>

No que concerne às principais causas atribuídas ao desenvolvimento de Autismo, e embora a maioria dos estudos sugira a combinação de várias etiologias, destaca-se a genética, epigenética e ambiente como as principais.<sup>23</sup>

### 2.3.1. Genética e Epigenética

Os estudos de etiologia genética dos TEA assentaram, essencialmente, na comparação entre os resultados de gémeos homozigóticos e heterozigóticos, uma vez que a similaridade genética consiste em 100 % e 50 %, respetivamente. Um estudo realizado na década de 70 mostrou que a probabilidade de um gémeo homozigótico de um portador de TEA desenvolver Autismo é largamente superior ao que acontece quando o gémeo é heterozigótico.<sup>25,26</sup>

Vários outros estudos foram realizados posteriormente, sendo que, em todos eles, se denotou que a etiologia genética parece ser uma das causas para o desenvolvimento dos TEA.<sup>27</sup> No entanto, a hereditariedade genética está associada a apenas uma pequena parte dos casos conhecidos, pelo que o Autismo se pode considerar uma doença genética complexa, estando muitas vezes associada a sequências mal caracterizadas, variações epigenéticas, entre outros.<sup>24</sup>

A variação do número de cópias, duplicação ou exclusão no genoma humano tem-se demonstrado como um dos principais intervenientes na fisiopatologia de doenças de neurodesenvolvimento.<sup>28</sup>

As mutações genéticas associadas ao desenvolvimento de TEA estão ainda em estudo, no entanto, é estimado que vários genes estejam relacionados com o mesmo, ainda que em diferentes proporções. Enquanto alguns se podem associar à variação da incidência do Autismo, outros estão mais fortemente relacionados com a sua manifestação e gravidade clínica.<sup>24</sup>

Estima-se que a variação do número de cópias no genoma seja responsável por cerca de 15 % dos casos diagnosticados de Autismo, ao passo que a substituição de um nucleótido constitui 7 % dos casos. No entanto, cerca de 75 % têm causa desconhecida. Investigações mais recentes mostram que causas epigenéticas podem aumentar a prevalência dos TEA, nomeadamente metilação do Ácido Desoxirribonucleico (ADN), bem como alterações nas histonas e em micro - Ácido Ribonucleico (miARN).<sup>24</sup>

Cerca de 800 genes foram identificados pela associação com incidência de Autismo, sendo que os mesmos estão relacionados com: regulação da cromatina (ANKRD11, CHD7, EHMT1), fatores de transcrição (ADNP, FOXG1, RAI1), degradação de proteínas (UBE3A), ligação de m-ARN (FMR1), crescimento de células (DYRK1A, NFI, TSCI/TSC2) ou modificação de proteínas (CDKL5).<sup>24</sup>

A associação da doença a centenas de genes leva a que a mesma coexista enquanto espectro e não isolada, manifestando uma enorme variedade fenotípica baseada nas inúmeras etiologias associadas.<sup>24</sup>

### **2.3.2. Fatores Ambientais**

Para além da etiologia genética associada aos TEA, também um conjunto de fatores ambientais parece estar associado ao seu desenvolvimento na infância. De acordo com alguns estudos realizados, a influência de fatores ambientais está envolvida na variação do risco de incidência de TEA em cerca de 40 a 50 % dos casos diagnosticados. De entre os fatores mais comumente associados, pode destacar-se a idade parental ou a exposição a riscos perinatais.<sup>24</sup>

Relativamente à idade parental, vários estudos demonstraram que, quando avançada, pode estar relacionada com o desenvolvimento de TEA nos filhos. Um aumento de dez anos na idade dos progenitores está relacionado a um risco acrescido em 20 % na manifestação destas e outras patologias mentais.<sup>24</sup>

Os fatores de risco perinatais, em várias escalas, constituem também uma parcela preponderante no desenvolvimento de TEA. Foram detetadas várias dezenas de potenciais riscos neste âmbito, podendo-se destacar o parto induzido ou por cesariana, complicações no nascimento ou no cordão umbilical, bem como a gravidez gemelar ou a anemia materna.<sup>24</sup>

No que concerne a fatores ambientais, destaca-se também a condição de saúde materna, nomeadamente a nível nutricional. Posto isto, estima-se que uma alimentação pouco variada e pobre em nutrientes essenciais esteja relacionada com o desenvolvimento de TEA. O défice materno em vitamina D está associado ao mesmo, sendo que essa carência está também presente em várias crianças autistas. Estima-se que uma deficiência materna em ferro esteja associada a um aumento em cinco vezes do risco de manifestação da doença.<sup>24</sup>

Os TEA apresentam uma etiologia complexa e, como tal, podem ser associados a várias causas. Habitualmente, a maioria dos casos diagnosticados não é justificada por apenas uma etiologia específica, mas sim por uma combinação de diversos fatores que em sinergia potenciam o seu desenvolvimento.<sup>23</sup>

## **2.4. Epidemiologia**

Antigamente, os TEA eram considerados raros, estando diagnosticados em 0,1 % da população mundial. Hoje em dia, estima-se que uma em cada 160 crianças no mundo sofra desta patologia, denotando um crescente aumento na sua taxa de incidência, mas também espelhando o estudo massivo da mesma.<sup>23</sup>

Um estudo realizado em Portugal em 2007 destaca uma incidência de 9,2 casos por cada 10000 indivíduos residentes em Portugal Continental. De acordo com a Federação Portuguesa de Autismo (FPDA), a proporção da incidência dos TEA entre indivíduos do sexo masculino e feminino é de 4,5 para 1, manifestando-se largamente mais nos homens.<sup>29</sup>

A nível mundial, a distribuição da prevalência de Autismo consoante o sexo dos indivíduos apresenta a mesma tendência apresentada pela FPDA, sendo que é 4 vezes mais prevalente em homens do que em mulheres. Por essa discrepância tão acentuada, acredita-se que o aumento da incidência dos TEA esteja mais comumente associado ao cromossoma Y, que dita o sexo masculino.<sup>30</sup>

Adicionalmente, vários estudos foram elaborados no sentido de correlacionar os níveis de testosterona com o desenvolvimento de Autismo, tendo sido encontrada uma relação evidente entre ambos e consistindo em mais uma explicação para uma maior incidência nos homens.<sup>30</sup>

## **2.5. Enquadramento Clínico**

### **2.5.1. Tríade Sintomática**

Segundo a AAP e a OMS, o correto diagnóstico de TEA pressupõe uma tríade, em contexto clínico, de manifestações: declínio de interação social, dificuldade de comunicação verbal e existência de comportamentos repetitivos.<sup>23,31</sup>

A tríade sintomática do Autismo encontra-se descrita na Figura 1. Habitualmente, os sintomas surgem nos primeiros dois anos de vida. No entanto, foram reportados casos de normal neurodesenvolvimento e posterior regressão do mesmo, levando ao aparecimento tardio de sintomas.<sup>23,31</sup>





**Figura 1:** Tríade Sintomática do Autismo.

### **2.5.1.1. Declínio de Interação Social**

Este critério de diagnóstico relaciona-se com as perturbações de comunicação não verbal associadas ao doente autista. Apesar de ser comum a qualquer caso diagnosticado, o declínio de interação social pode ocorrer com distintos graus de severidade. Posto isto, e consoante a gravidade da patologia em cada indivíduo, este défice pode manifestar-se de diferentes formas, nomeadamente a nível postural, gestual, do contacto visual, bem como em convívios sociais e tarefas coletivas do dia-a-dia. Em casos mais graves, o doente autista pode mesmo alhear-se do que o rodeia, ignorando a presença de outros indivíduos à sua volta.<sup>15,32</sup>

### **2.5.1.2. Dificuldade de Comunicação**

Este critério de diagnóstico, por sua vez, relaciona-se com as perturbações de comunicação verbal associadas ao doente autista. Apesar de também ser comum a todos os doentes diagnosticados com Autismo, a dificuldade de comunicação pode, de igual forma, ocorrer com distintos graus de severidade. Posto isto, e dependendo do indivíduo, este défice pode manifestar-se de diferentes formas, nomeadamente em doentes com competências de linguagem fluente ou, por outro lado e em casos de deficiência profunda, traduzindo-se numa ausência plena de comunicação verbal. Independentemente da severidade, o doente autista apresenta maior ou menor dificuldade de compreensão e de, conseqüente, capacidade de interagir verbalmente com o Outro.<sup>13,30</sup>

### **2.5.1.3. Comportamento Repetitivo**

O terceiro e último critério de diagnóstico da tríade relaciona-se com os comportamentos repetitivos associados ao doente autista. Estes comportamentos

padronizados ou estereotipados são característicos desta patologia, podendo traduzir-se também em interesses exagerados no que concerne a determinadas temáticas ou ações do dia-a-dia. De entre os comportamentos repetidos mais comuns, podem-se destacar a marcha em bicos de pés, as corridas sem contexto ou o alinhamento de objetos sem qualquer propósito funcional.<sup>13,31</sup>

### **2.5.2. Outra Sintomatologia**

Os TEA caracterizam-se pela tríade sintomática acima descrita. No entanto, existe outra sintomatologia associada que, não sendo essencial para o diagnóstico, é bastante comum em doentes autistas.<sup>33</sup>

De uma forma geral, estes são especialmente sensíveis a estímulos sensoriais de todo o tipo (auditivos, visuais, olfativos ou tácteis). O surgimento de reações hiperbolizadas e estereotipadas consequentes ao estímulo exterior é, portanto, sintoma comum no Autismo.<sup>33</sup>

## **2.6. Diagnóstico de Autismo Típico**

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV)<sup>32</sup> e o DSM-IV-TR, o diagnóstico de Autismo é possível através de uma avaliação detalhada de três domínios principais: declínio de interação social, dificuldade de comunicação e comportamento repetitivo.

Assim, o diagnóstico é confirmado quando o indivíduo reúne comutativamente seis ou mais critérios, descritos na Tabela I, inerentes ao conjunto dos domínios, sendo que:<sup>32</sup>

- Pelo menos dois deverão ser relativos ao declínio na interação social;
- Pelo menos um deverá ser relativo à dificuldade na comunicação;
- Pelo menos um deverá ser relativo ao comportamento repetitivo.

Além disso, no diagnóstico Autismo Típico é necessário que, no mínimo, um dos domínios mencionados seja deficitário antes dos três anos de idade e que a perturbação não possa ser melhor explicada pelas perturbações de Rett ou desintegrativa da segunda infância.<sup>32</sup>

**Tabela 1:** Critérios de Diagnóstico de Autismo" Informação retirada de DSM-IV [32]

DOMÍNIOS	CRITÉRIOS
Interação Social	Anomalia aguda em comportamentos não verbais
	Incapacidade de estabelecer relações interpessoais
	Ausência de partilha de interesses pessoais
	Ausência de expressão social ou emocional
Comunicação	Deficiente desenvolvimento de linguagem verbal
	Incapacidade de estabelecer um diálogo corrente
	Repetição inadequada de frases ou palavras
	Ausência de comunicação verbal em contexto social
Padrão de Comportamento Repetitivo	Interesses fixos e de intensidade exagerada
	Adoção de rotinas pouco funcionais
	Movimentos motores repetitivos e estereotipados
	Comportamento obsessivo por determinados objetos

Mais recentemente, o DSM-V estabelece o diagnóstico de Autismo Típico em dois domínios principais, embora haja uma significativa concordância entre as duas edições.<sup>34</sup>

Na edição mais recente, a comunicação e interação social constituem um só domínio, sendo que o comportamento estereotipado constitui o segundo.<sup>34</sup>

No que concerne aos critérios de diagnóstico, descritos na Tabela 2, é necessário a presença de três relativos à comunicação e interação social e de, pelo menos, dois relacionados com ao comportamento repetitivo.<sup>34</sup>

**Tabela 2:** Critérios de Diagnóstico de Autismo" Informação retirada de DSM-V [34]

DOMÍNIOS	CRITÉRIOS
Comunicação e Interação Social	Falta de reciprocidade socio-emocional
	Utilização de comunicação não verbal nas interações do dia-a-dia
	Dificuldade em fomentar e em adaptar-se a relações interpessoais
Padrão de Comportamento Repetitivo	Movimentos motores repetitivos
	Inflexibilidade à mudança de hábitos
	Interesses fixos e de intensidade exagerada
	Alteração de sensibilidade a estímulos sensoriais e do ambiente

Apesar de o diagnóstico mais comum de TEA acontecer nos primeiros anos de vida do doente, o DSM-V destaca a possibilidade de o mesmo acontecer em idades mais avançadas, nomeadamente em período escolar, denotando-se algum comprometimento funcional relativamente ao que seria expectável.<sup>34</sup>

A adoção dos critérios descritos no DSM-V permite a deteção cada vez mais precoce dos TEA, bem como o diagnóstico de casos menos graves e mais leves. Uma deteção e consequente intervenção precoce da doença pode potenciar uma mudança significativa na sintomatologia associada.<sup>34</sup>

Para além das diferenças já descritas relativamente à edição anterior, o DSM-V permite ainda avaliar a gravidade da doença de forma individualizada e, consequentemente aferir a necessidade de maior ou menor intervenção face aos sintomas.<sup>34</sup>

A constante atualização do DSM espelha o notório interesse e crescente evolução no que concerne ao estudo de doenças de foro mental, nomeadamente os TEA.

## **2.7 Intervenção Terapêutica**

A intervenção terapêutica em crianças autistas deve ser individualizada e assenta, essencialmente, em três objetivos chave: minimizar défices de interação, comunicação e de comportamento, maximizar a independência funcional e prevenir comportamentos potencialmente perigosos. As práticas educacionais, terapias de desenvolvimento e a abordagem comportamental constituem as principais formas de intervenção.<sup>35</sup>

De acordo com a idade de diagnóstico da criança com TEA, a abordagem terapêutica deve ser diferente e adaptada a cada caso. Num diagnóstico recente e precoce, é comum optar-se por uma intervenção comportamental e de desenvolvimento.<sup>35</sup>

Se necessário, mais tarde, o programa educacional escolar pode ser adaptado às necessidades específicas. Em caso de um diagnóstico mais tardio, a abordagem mais comum é educacional e deve estar integrada num programa escolar adaptado, caso se revele necessário.<sup>35</sup>

A terapia da fala ou as sessões de fisioterapia são algumas das ferramentas mais comuns no que concerne ao tratamento de défices de comunicação ou dificuldades motoras, respetivamente. São, comumente, abordagens aplicadas em crianças com TEA sendo que quanto mais precoce a intervenção, maior e mais rápido o desenvolvimento.<sup>35</sup>

Os TEA não têm uma terapêutica farmacológica associada à doença nem é conhecida uma cura para a mesma. No entanto, é possível atenuar os sintomas associados através de intervenções comportamentais e minimizar as comorbilidades associadas através de tratamentos destinados ao efeito.<sup>35</sup>

### 3. Distúrbios do Sono e Melatonina

Uma rotina de sono saudável está invariavelmente relacionada com o bem-estar físico, mental e emocional, bem como associado a uma significativa melhoria na qualidade de vida. Afetando as faixas etárias na sua globalidade, os distúrbios do sono têm inúmeras implicações no corpo humano, aumentando a incidência de morbidade cardiovascular, diabetes *mellitus*, obesidade, lesões cognitivas, entre muitos outros e representando, de forma indireta, uma das principais causas de morte em todo o mundo. De acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD-3), estes são diagnosticados quando perduram por mais de três meses, provocando sonolência no período diurno.<sup>36</sup>

Quando se refere a expressão “Distúrbio do Sono”, surge um variado leque de disfunções associadas ao sono, nomeadamente a dificuldade em adormecer, o sono pouco revitalizante ou o sono insuficiente em número de horas. Por conseguinte, os indivíduos que padecem destes distúrbios veem as mais simples tarefas do dia-a-dia comprometidas pela fadiga sentida.<sup>10,11,12</sup>

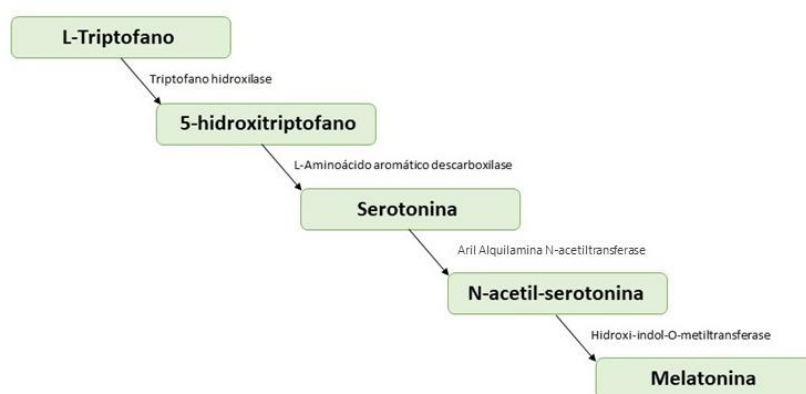
Sendo óbvia a crescente incidência destas disfunções e conseqüente impacto negativo na sociedade, muitas são as tentativas de solucionar a problemática em termos farmacológicos, nomeadamente com benzodiazepinas, antidepressivos ou ansiolíticos. No entanto, os efeitos adversos associados relatados têm sido consideráveis, pelo que se mostrou necessária uma nova abordagem farmacêutica menos agressiva para o organismo. Posto isto, a suplementação de Melatonina mostrou-se uma opção segura e eficaz quer em crianças, quer em indivíduos adultos.<sup>10,11,12</sup>

A Melatonina constitui uma hormona produzida endogenamente, essencialmente, pela glândula pineal. Esta é libertada na corrente sanguínea no período noturno, de acordo com o ciclo circadiano. Relativamente à sua ação principal no corpo humano, esta hormona demonstrou ser eficaz e segura na diminuição do tempo de latência para adormecer e no aumento da duração e qualidade do período de sono.<sup>37</sup>

Contrariamente a terapêuticas farmacológicas menos subtis, a suplementação de Melatonina mostrou-se segura e eficaz, não provocando dependência e sendo bem tolerada pelo organismo humano mesmo quando em doses mais elevadas. Desta forma, demonstrou constituir uma boa alternativa a terapêuticas mais agressivas com fármacos, justificando o crescente interesse no seu estudo.<sup>37</sup>

### 3.1. Produção Endógena

No que concerne à sua síntese endógena, a Melatonina é uma Indolamina e tem como precursor o L-Triptofano que, após hidroxilações e descarboxilações, origina a Serotonina. Por ação da AANAT (Arl Alquilamina N-acetiltransferase) transforma-se em N-acetil-serotonina e posteriormente a Hidroxi-indol-O-metiltransferase (HIOMT) dá origem à Melatonina, como descrito na Figura 2.<sup>38</sup>



**Figura 2:** Produção Endógena de Melatonina. Informação retirada de [38]

No que respeita à sua produção endógena, esta é estimulada na ausência de luz, bem como inibida na sua presença. Por esta razão, a Melatonina é extensamente produzida durante a noite, ao contrário do que acontece no período diurno.<sup>38</sup> A sua produção inicia-se algumas horas após escurecer, o seu pico máximo de concentração acontece a meio da noite, concentração essa que vai decrescendo à medida que a manhã se aproxima.<sup>38</sup>

Os fotorreceptores da retina transmitem o estímulo visual ao núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Através da criação de sinapses, os recetores adrenérgicos  $\alpha I$  e  $\beta I$  são ativados, aumentando a concentração de Adenosina Monofosfato Cíclico (cAMP), que por sua vez induz a produção de Melatonina.<sup>39</sup>

### 3.2. A Melatonina e o Ciclo Circadiano

O ciclo circadiano é constituído por um período de sensivelmente vinte e quatro horas e é influenciado e regulado, essencialmente, pela presença ou ausência de luz. Uma perturbação deste ciclo poderá desencadear consequências bastante negativas para o indivíduo em causa, quer no que concerne ao sono propriamente dito, quer no conceito de Saúde no seu todo.<sup>39</sup>

Tal como referido anteriormente e descrito na Figura 3, a produção de Melatonina inicia-se algumas horas após escurecer, o seu pico máximo de concentração acontece a meio da noite, concentração essa que vai decrescendo à medida que a manhã se aproxima.<sup>39,40</sup> Uma das perturbações mais conhecidas no que concerne ao ciclo circadiano é a insónia. Vários estudos revelaram que a sua incidência é bastante superior no sexo feminino em relação ao masculino.<sup>41</sup>

Adicionalmente, foi estudada a prevalência da insónia em mulheres no terceiro trimestre da gravidez, sendo que a mesma se manifestou em 42,4 % dos casos. Os distúrbios do sono podem não só afetar a saúde da mulher, como também ter consequências na saúde do feto.<sup>42</sup>

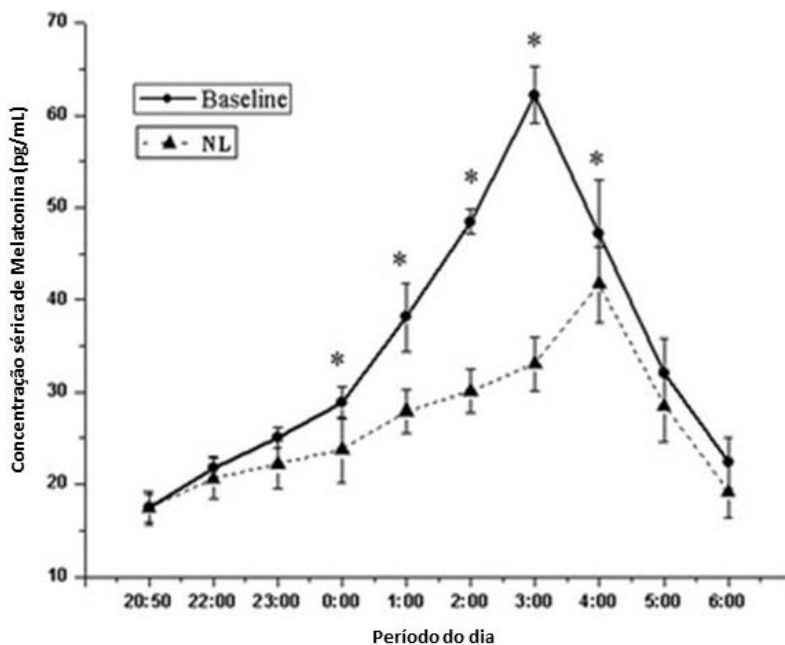
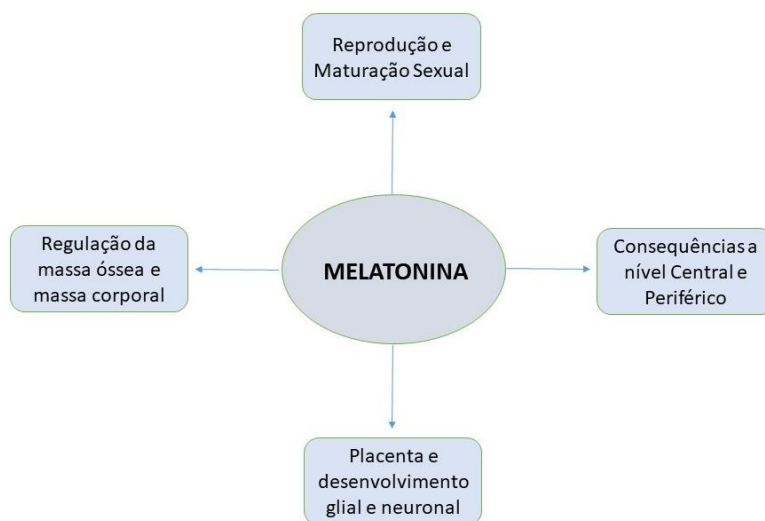


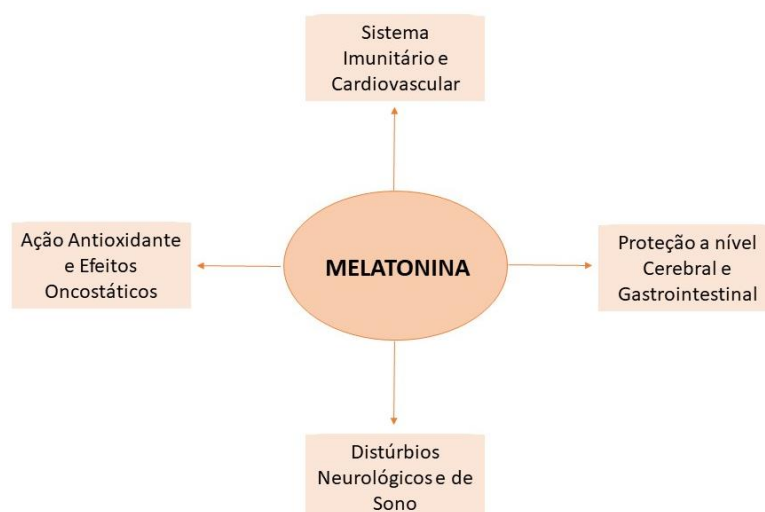
Figura 3: Concentração Sérica de Melatonina em função do Período do dia. Adaptado de [40]

### 3.3. Outros benefícios da Melatonina

Apesar de o seu benefício principal estar, invariavelmente, associado à melhoria da qualidade do sono, a Melatonina tem-se revelado bastante benéfica em outras vertentes, nomeadamente a nível cardiovascular, do sistema imunitário, função antioxidante, entre outras. Esta hormona demonstra possuir um efeito de quer de regulação quer de proteção no organismo, sendo várias as áreas onde se revelou benéfica. Nas Figuras 4 e 5, encontram-se explanados alguns dos principais benefícios associados à mesma.<sup>43</sup>



**Figura 4:** Benefícios do Efeito Regulador da Melatonina. Informação retirada de [43]



**Figura 5:** Benefícios do Efeito Protetor da Melatonina. Informação retirada de [43]



### **3.4. Melatonina como Medicamento**

Atualmente, o único medicamento com Melatonina cuja comercialização está autorizada no mercado denomina-se Circadin®. Este existe na forma de comprimidos de libertação modificada, sendo que cada um contém dois miligramas de Melatonina. Segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Circadin® está “indicado em monoterapia para o tratamento a curto prazo da insónia primária caracterizada por sono de má qualidade em doentes com idade igual ou superior a 55 anos.”<sup>44</sup>

As reações adversas associadas à sua administração e presentes no RCM, nomeadamente nervosismo, tonturas ou dor abdominal, aliadas às inúmeras interações medicamentosas descritas, levaram a que o parecer da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) fosse desfavorável relativamente à comercialização de Suplementos Alimentares com doses diárias elevadas de Melatonina.<sup>45</sup>

### **3.5. Enquadramento Legal da Suplementação de Melatonina**

Na União Europeia, é da competência dos Estados-Membros enquadrar um produto enquanto Suplemento Alimentar ou Medicamento tendo em consideração a legislação em vigor. A Diretiva 2002/46/CE define o conceito de Suplemento Alimentar e descreve as substâncias cuja incorporação é permitida.<sup>46</sup>

A responsabilidade de regular este mercado a nível europeu cabe à Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), tendo em consideração a segurança e biodisponibilidade das substâncias. Em Portugal, a autoridade competente é a DGAV.<sup>46</sup>

De acordo com a EFSA, os Suplementos Alimentares constituem comprimidos, cápsulas, líquidos ou outras formas farmacêuticas com vista a ser complementos às necessidades de alimentação individualizada de cada indivíduo. Os objetivos da sua administração podem ser de variadas índoles, nomeadamente em atletas de alta competição, manutenção do peso, melhoria da saúde mental, entre muitos outros.<sup>47</sup>

Como o próprio nome indica, estes visam suplementar a dieta diária individualizada, constituindo fontes com elevadas concentrações de nutrientes, substâncias à base de plantas ou combinação com minerais, proporcionando um efeito benéfico a nível nutricional e fisiológico.<sup>47</sup>

No entanto, os Suplementos Alimentares não são Medicamentos, pelo que não devem ser descritas nem publicitadas ações farmacológicas, imunológicas ou metabólicas associadas ao seu uso.<sup>47</sup>

### 3.6. Suplementação de Melatonina

Como referido anteriormente, um Suplemento Alimentar, não sendo um medicamento, não pode descrever ações farmacológicas, imunológicas ou metabólicas associadas ao seu uso. Por outro lado, pode definir os seus benefícios fisiológicos sob forma de alegações de saúde. De acordo com a Comissão Europeia, as alegações de saúde autorizadas para a Melatonina estão descritas na Tabela 3.<sup>48</sup>

**Tabela 3:** Alegações de Saúde autorizadas para a Melatonina. Adaptado de [48]

NUTRIENTE, SUBSTÂNCIA, ALIMENTO, OU CATEGORIA DE ALIMENTO	ALEGAÇÃO	CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DA ALEGAÇÃO
Melatonina	A melatonina contribui para o alívio dos sintomas subjetivos da diferença horária	A alegação só pode ser utilizada para alimentos que contenham pelo menos 0,5 mg de melatonina por porção quantificada. Para poder ser feita a alegação, o consumidor deve receber informação de que o efeito benéfico é obtido com um consumo mínimo de 0,5 mg antes de se deitar no primeiro dia da viagem e nos dias seguintes após a chegada ao destino.
Melatonina	A melatonina contribui para reduzir o tempo necessário para adormecer	A alegação só pode ser utilizada para alimentos que contenham 1 mg de melatonina por porção quantificada. Para poder ser feita a alegação, o consumidor deve receber informação de que o efeito benéfico é obtido consumindo 1 mg de melatonina ao deitar.

Ao longo da vida humana, a produção endógena de Melatonina tem tendência a decrescer sob a influência de diversos fatores. Como tal, uma alimentação rica em Melatonina pode ser benéfica no sentido de contrariar ou diminuir este decréscimo. Existe um enorme leque de alimentos com concentração favorável de Melatonina ou Triptofano, o seu precursor, nomeadamente o salmão, o frango, a carne de porco, o ovo, entre outros. No entanto, muitas

vezes mostra-se benéfico recorrer à suplementação em Melatonina, de forma a suprimir as necessidades e melhorar a qualidade do sono.<sup>49</sup>

## 4. A Melatonina e os Transtornos do Espectro do Autismo

### 4.1. Distúrbios do Sono e o Autismo

Tal como mencionado anteriormente, o Autismo manifesta-se, tendencialmente, em idade precoce, sendo que as problemáticas associadas se prolongam ao longo da vida adulta. Vários estudos mostram que crianças com doenças de neurodesenvolvimento, como é o caso dos TEA, apresentam uma maior propensão a desenvolver distúrbios associados ao sono (dificuldade de adormecer e / ou manutenção do sono), sendo que a sua prevalência se situa entre os 50 e os 80 % nesta população de estudo.<sup>10,11,12</sup>

Uma correta higiene do sono, sem recorrer a terapêutica externa, deve constituir a primeira linha de tratamento dos distúrbios do sono. Contudo, muitas vezes não é possível resolver totalmente a problemática atuando no comportamento, pelo que uma terapêutica farmacológica se demonstra essencial na resolução da problemática.<sup>10,48</sup>

No caso do Autismo, e tendo em conta que o mesmo se diagnostica em idade precoce, enfrenta-se a dificuldade evidente de não existir uma terapêutica aprovada a nível regulamentar para o tratamento em crianças e jovens.<sup>10,48</sup>

Posto isto, o uso *off-label* de alguns medicamentos é prática comum, nomeadamente pela prescrição de anti-histamínicos, agonistas adrenérgicos  $\alpha$ , antidepressivos ou antipsicóticos.<sup>10,48</sup>

Por outro lado, a suplementação em Melatonina tem sido prática crescente e destacada como a mais segura e eficaz, concomitantemente com uma abordagem comportamental, no entanto, a dificuldade em deglutir comprimidos e a sua prática *off-label* são ainda limitantes.<sup>12,49</sup>

As formulações de libertação imediata de Melatonina não se demonstraram eficazes quando comparadas com a libertação prolongada, uma vez que o seu tempo de semivida é curto, não permitindo mimetizar da melhor forma o seu perfil endógeno.<sup>52</sup>

## 4.2. Melatonina Pediátrica de Liberação Prolongada

A Melatonina Pediátrica de Liberação Prolongada (PedPRM) constitui, tal como o nome indica, uma formulação inovadora de Melatonina destinada a crianças portadoras de doenças de neurodesenvolvimento, como é o caso do Autismo.<sup>10</sup>

Dada a dificuldade de deglutição inerente às crianças, esta formulação tem um diâmetro aproximado de três milímetros e constituem minicomprimidos de liberação prolongada. Desta forma, a PedPRM induz a liberação gradual de Melatonina, assemelhando-se ao seu perfil de produção endógena normal e mantendo-se por um período entre as oito e as dez horas.<sup>10</sup>

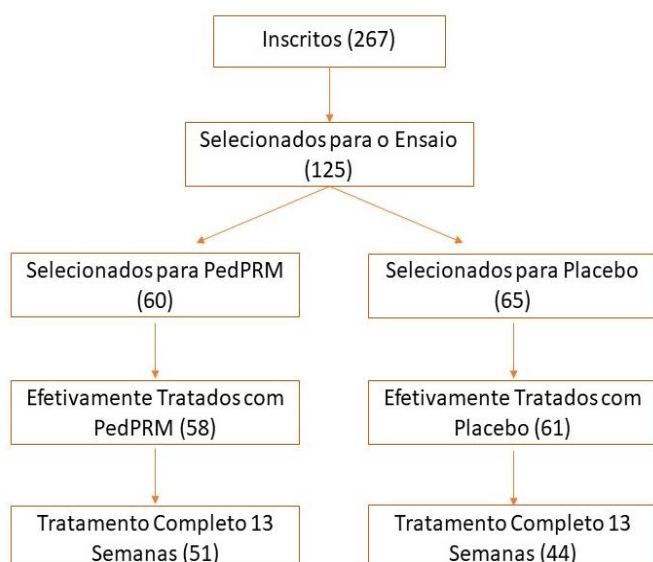
Recentemente, foi realizado um estudo, representado na Figura 6, intitulado “*Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder*” com o propósito de entender o efeito da PedPRM em crianças e adolescentes com TEA não responsivas à abordagem comportamental de higiene do sono.<sup>51,52</sup>

O ensaio ocorreu com aleatorização e dupla ocultação em 125 indivíduos com idades compreendidas entre os 2 e os 17,5 anos. O mesmo foi controlado por placebo para fins comparativos e decorreu durante treze semanas quer nos Estados Unidos da América, quer na Europa. No estudo foram incluídos indivíduos com comprometimento do sono há pelo menos três meses com menos de 6 horas de sono diárias de forma contínua. Além disso, o tempo de latência para adormecer também foi tido em consideração.<sup>51,52</sup>

Inicialmente, ao universo total das crianças foi administrado placebo por duas semanas, de forma a compreender se existia efetivamente perturbação que exigisse intervenção terapêutica. Consequentemente, 125 jovens foram submetidos ao estudo, administrando, aleatoriamente, 2 mg de PedPRM ou placebo diariamente entre 30 e 60 minutos antes da hora habitual de dormir.<sup>51,52</sup>

Três semanas após o início do estudo, os indivíduos que não registaram melhorias significativas de, pelo menos, uma hora, foram submetidos a um aumento de dose para 5 mg de PedPRM ou placebo.<sup>51,52</sup>

Posteriormente a esta avaliação, os resultados foram avaliados apenas ao fim das treze semanas, sendo que ao longo do estudo foram registadas algumas desistências.<sup>51,52</sup>



**Figura 6:** Diagrama de Aleatorização no Ensaio de Dupla Ocultação. Informação retirada de [54]

Todas as crianças e jovens que completaram as treze semanas de estudo receberam a administração de PedPRM na dosagem a que haviam estado sujeitos anteriormente de Melatonina ou placebo e foram avaliadas ao fim de 91 semanas. Os resultados relativos aos seus comportamentos foram avaliados através do Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ), um questionário de capacidades e dificuldades, com vista a avaliar a sua saúde mental ao longo do estudo.<sup>51,52</sup>

De acordo com o questionário SDQ, a administração de PedPRM demonstrou-se bastante positiva no que concerne ao comportamento de exteriorização e interiorização dos indivíduos ao longo do estudo, quando em comparação com a administração de placebo. Posto isto, não só foi denotada uma melhoria na qualidade do sono, como também a nível dos comportamentos associados aos TEA.<sup>51,52</sup>

O fator que representou a melhoria mais significativa com a toma de PedPRM foi ao nível da capacidade de atenção. O défice de atenção diminuiu quando comparado com a administração de placebo. Além disso, a Melatonina mostrou, ainda, ser eficaz na melhoria de perturbações comportamentais. Relativamente a fatores como o relacionamento interpessoal e emocional, a PedPRM desencadeou, também, uma evolução positiva.<sup>51,52</sup>

Os resultados obtidos demonstraram que a administração de PedPRM constitui uma alternativa segura e eficaz no que concerne ao tratamento de distúrbios do sono em crianças com TEA.<sup>51,52</sup>

Ao longo do estudo foram registadas melhorias em termos quantitativos, ou seja, no número de horas de sono total e ininterrupto. No que respeita ao tempo de sono diário, registou-se um aumento de, em média, 57,5 minutos aquando do uso de Melatonina. Adicionalmente, foi ainda registada uma diminuição significativa no tempo de latência para adormecer, sendo que o mesmo diminuiu, em média, 39,6 minutos. Adicionalmente, foram reveladas melhorias significativas em termos comportamentais associados à patologia.<sup>51,52</sup> No final do estudo, a percentagem de participantes que apresentou melhorias significativas na qualidade do sono foi de 68,9 %, Todos estes valores foram largamente superiores ao que se registou com o placebo.<sup>51,52</sup>

Ao longo do estudo, não foram reportadas reações adversas graves, sendo que as mais comuns foram a fadiga e as alterações de humor. Estas alterações aconteceram em maior escala no grupo do placebo, o que espelha os benefícios emocionais e comportamentais da administração de PedPRM.<sup>51,52</sup>

Ao fim das trezes semanas de estudo em dupla ocultação, todos os participantes receberam, com conhecimento, administração de PedPRM. Posto isto, não é possível prever se os resultados benéficos obtidos são totalmente fonte dessa administração ou derivados de remissão espontânea.<sup>51,52</sup>

Relativamente à dosagem administrada, no caso do placebo de 5 mg, após as treze semanas foram administrados 5 mg de PedPRM, não sendo possível estudar se uma dosagem mais baixa seria suficiente.<sup>51,52</sup>

Os escassos estudos existentes até a data podem, entre outros motivos, ser justificados por questões éticas de efetivação de ensaios em crianças de idade precoce, o que constitui uma significativa limitação.<sup>51,52</sup>

### **4.3. Perspetivas de Tratamento a Longo-Prazo**

Dois anos após a realização do ensaio descrito anteriormente, foram descritos e avaliados os benefícios e riscos do tratamento diário e contínuo a longo prazo de PedPRM. Desta forma, foi possível esclarecer o seu impacto no tratamento dos distúrbios de sono em crianças autistas, bem como no desenvolvimento das mesmas.<sup>55</sup>

Após as treze semanas de ensaio de dupla ocultação, foram 95 os participantes que completaram o estudo. Posteriormente, os mesmos foram submetidos a uma administração controlada de PedPRM e foi possível avaliar os benefícios da mesma de forma contínua a longo

prazo em crianças autistas. Independentemente de previamente tratados com PedPRM ou placebo, os resultados obtidos após dois anos foram semelhantes independentemente da existência de administração prévia de Melatonina, o que espelha um início de ação rápido. As variáveis avaliadas foram o nível de distúrbio do sono, a satisfação do cuidador e a qualidade de vida.<sup>55</sup>

Ao fim de dois anos de tratamento, a melhoria nos distúrbios de sono, o aumento da satisfação dos cuidadores e a melhoria na qualidade de vida das crianças e jovens submetidos ao estudo foram significativos.<sup>55</sup>

Com o propósito de avaliar as consequências da descontinuação da administração de PedPRM, os participantes foram avaliados duas semanas após o fim do tratamento. Embora os efeitos benéficos tenham diminuído ligeiramente, foi possível denotar uma melhoria significativa relativamente ao início do tratamento.<sup>55</sup>

Na fase final do estudo, os participantes administravam diferentes dosagens de PedPRM de acordo com as suas necessidades. Contudo, não há evidência de que o aumento da dosagem esteja diretamente relacionado com nenhum fator em específico associado ao diagnóstico de TEA.<sup>55</sup> A longo prazo, a administração de PedPRM em crianças autistas demonstrou ser segura, não tendo sido detetado nenhum efeito adverso grave frequente. Ainda assim, agitação, fadiga e alterações de humor foram os efeitos graves mais reportados.<sup>55</sup>

Relativamente ao normal crescimento dos participantes, não há evidência de uma alteração significativa ao nível do seu peso, altura ou índice de massa corporal, pelo que as crianças e jovens se encontram dentro dos parâmetros normais de desenvolvimento físico. No que concerne a desenvolvimento associado à puberdade, não foi evidente nenhum atraso significativo nas crianças tratadas com PedPRM.<sup>55</sup>

Posto isto, torna-se possível inferir que o tratamento a longo prazo com PedPRM em crianças com TEA é seguro e eficaz, apresentando poucos efeitos adversos preponderantes e aumentando a sua qualidade de vida e dos seus cuidadores.<sup>55</sup>

## 5. Conclusão

Os TEA, em contexto de Saúde Mental, têm despertado um crescente interesse na sociedade em geral e adquirido um cabal destaque no que concerne à investigação científica. Tendo em consideração que o seu reconhecimento enquanto transtorno mental independente é relativamente recente, é notória a sua rápida evolução no que concerne à sua compreensão fisiopatológica e de diagnóstico. Contudo, é imperativo o estudo da sua etiologia complexa, de forma que o diagnóstico precoce de Autismo se torne prática mais comum em medicina pediátrica.

Os TEA não têm uma terapêutica associada à sua cura ou remissão. No entanto, muitos dos seus sintomas e comorbilidades devem ser tratados a fim de proporcionar a melhor qualidade de vida possível ao doente. Os distúrbios do sono, nomeadamente a insónia, são comuns à maioria dos doentes com TEA, pelo que uma intervenção terapêutica segura e eficaz se demonstra fulcral.

A terapêutica farmacológica associada aos distúrbios de sono contempla, muitas vezes, medicamentos agressivos que, por sua vez, apresentam inúmeros efeitos prejudiciais à saúde. Posto isto, a Melatonina demonstrou ser uma alternativa segura e eficaz, melhorando não só a qualidade do sono dos indivíduos, como também alguns parâmetros associados a sintomatologia típica de Autismo.

A Melatonina é produzida endogenamente, mas os seus níveis de síntese em doentes autistas são tendencialmente díspares do expectável e a regulação por si mediada é, muitas vezes, deficitária, sendo necessária uma suplementação exógena.

Tendo em consideração que o Autismo é habitualmente diagnosticado nos primeiros anos de vida, a administração de PedPRM mostrou-se bastante benéfica nesta população. A Melatonina necessita de uma ação de libertação prolongada a fim de regular o ciclo circadiano, pelo que o seu esmagamento ou dissolução anularia o seu efeito. Desta forma, a adoção de minicomprimidos, sem sabor e inodoros, viabiliza a sua fácil deglutição e potencia a maximização do seu efeito.

Apesar de a interrupção do tratamento desencadear uma diminuição da atividade farmacológica, a mesma não é significativa ao ponto de piorar a insónia ao seu nível inicial, pelo que a terapêutica se demonstra benéfica e inócua mesmo quando descontinuada.

A elevada segurança associada à terapêutica, no que concerne a efeitos adversos leves e ao normal crescimento e maturação sexual, leva a que a Melatonina se torne, cada vez mais,



um alvo de interesse de estudo científico para alternativas terapêuticas menos convencionais, face ao seu vasto leque de benefícios na manutenção do bem-estar em indivíduos com TEA.

Posto isto, no que concerne aos distúrbios de sono em doentes com TEA, a terapêutica com recurso a Melatonina exógena demonstrou ser bastante promissora. Assim, sempre que uma boa higiene do sono e as abordagens comportamentais não tenham surtido efeito, a administração de PedPRM constitui uma intervenção segura e eficaz quer a curto quer a longo prazo.

## 6. Referências Bibliográficas

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Mental health: strengthening our response**. WHO [Acedido a 15 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Mental health**. WHO [Acedido a 15 de julho de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1)
3. JAMES, Spencer L. *et al.* - **Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017**. *The Lancet*. (2018) 392: 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Mental disorders**. WHO [Acedido a 15 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
5. GILISSEN, Christian *et al.* - **Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability**. *Nature* (2014) 511: 344–347. doi: 10.1038/nature13394.
6. PARENTI, Ilaria *et al.* - **Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways**. *Trends in Neurosciences*. (2020) 43: 608–621. doi: 10.1016/J.TINS.2020.05.004.
7. BEGLINGER, Leigh J.; SMITH, Tristram H. - **A Review of Subtyping in Autism and Proposed Dimensional Classification Model**. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (2001) 31: 411–422. doi: 10.1023/A:1010616719877.
8. HYMAN, Susan L. *et al.* - **Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder**. *Pediatrics*. (2020) 145: doi: 10.1542/PEDS.2019-3447.
9. VOLKMAR, Fred R. *et al.* - **Autism and pervasive developmental disorders**. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. (2004) 45: 135–170. doi: 10.1046/J.0021-9630.2003.00317.X.
10. MARAS, Athanasios *et al.* - **Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder**. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* (2018) 28: 699–710. doi: 10.1089/CAP.2018.0020.
11. ELROD, Marilisa G.; HOOD, Bradley S. - **Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: A Meta-analysis**. *Journal of Developmental*

- and Behavioral Pediatrics*. (2015) 36: 166–177. doi: 10.1097/DBP.0000000000000140.
12. CUOMO, Belinda M. *et al.* - **Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis**. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. (2017) 37: 555–578. doi: 10.1002/PHAR.1920.
13. ROTH, Thomas - **Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences**. *Journal of Clinical Sleep Medicine* (2007) 3: Suppl
14. ESPOSITO, Susanna *et al.* - **Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin**. *Journal of Translational Medicine* (2019) 17: 1–8. doi: 10.1186/S12967-019-1835-1.
15. MOSS, Pippa - **The Biology of the Autistic Syndromes, 3rd Edition**. *The Canadian Child and Adolescent Psychiatry Review*. (2003) 12:
16. KANNER, Leo - **Autistic disturbances of affective contact**. *Acta paedopsychiatrica*. (1968) 35: 100–136.
17. ASPERGER, Hans - **Die «Autistischen Psychopathen» im Kindesalter**.
18. FILIPEK, Pauline A. *et al.* - **The Screening and Diagnosis of Autistic Spectrum Disorders**. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (1999) 29: 439–484. doi: 10.1023/A:1021943802493.
19. VOLKMAR, Fred R. *et al.* - **Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition**. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition*. (2014). doi: 10.1002/9781118911389.
20. HOOPER, Stephen R.; HYND, George W.; MATTISON, Richard E. - **Developmental Disorders: Diagnostic Criteria and Clinical Assessment**. (1992) 313
21. WING, Lorna; GOULD, Judith - **Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification**. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (1979) 9: 11–29. doi: 10.1007/BF01531288.
22. BAUMAN, Margaret L.; KEMPER, Thomas L. - **The neurobiology of autism**. (2005) 404
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Autism spectrum disorders**. WHO [Acedido a 20 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
24. MASINI, Elena *et al.* - **An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity**. *International*

*Journal of Molecular Sciences* (2020) 21: 8290. doi: 10.3390/IJMS21218290.

25. COLVERT, Emma *et al.* - **Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample.** *JAMA Psychiatry.* (2015) 72: 415–423. doi: 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2014.3028.
26. HU, Valerie W.; DEVLIN, Christine A.; DEBSKI, Jessica J. - **ASD Phenotype-Genotype Associations in Concordant and Discordant Monozygotic and Dizygotic Twins Stratified by Severity of Autistic Traits.** *International Journal of Molecular Sciences* (2019) 20: 3804. doi: 10.3390/IJMS20153804.
27. SANDIN, Sven *et al.* - **The Familial Risk of Autism.** *JAMA Psychiatry.* (2014) 311: 1770–1777. doi: 10.1001/JAMA.2014.4144.
28. BANERJEE, Swati; BHAT, Manzoor; RIORDAN, Maeveen - **Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models.** *Frontiers in Cellular Neuroscience.* (2014) 58. doi: 10.3389/FNCEL.2014.00058.
29. FEDERAÇÃO PORTUGUESA DE AUTISMO - **Prevalência do autismo.** FPDA - [Acedido a 20 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.fpda.pt/prevalencia-do-autismo>
30. WERLING, Donna M. - **The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder.** *Biology of Sex Differences* (2016) 7: 1–18. doi: 10.1186/S13293-016-0112-8.
31. JOHNSON, Chris Plauché; MYERS, Scott M. - **Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders.** *Pediatrics.* (2007) 120: 1183–1215. doi: 10.1542/PEDS.2007-2361.
32. GUZE, SAMUEL B. - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV).** (2006) 152: 1228–1228. doi: 10.1176/AJP.152.8.1228.
33. RAPIN, Isabelle.; WING, Lorna; Autism and Language Disorders Nosology Project. - **Preschool children with inadequate communication: developmental language disorder, autism, low IQ.** (1996) 299.
34. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> ed. APA** - [Acedido a 22 de julho de 2021]. Disponível na Internet: [https://books.google.pt/books?id=-JivBAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=dsm+v&hl=pt-PT&sa=X&redir\\_esc=y#v=onepage&q=dsm+v&f=false](https://books.google.pt/books?id=-JivBAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=dsm+v&hl=pt-PT&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=dsm+v&f=false)
35. HYMAN, Susan L. *et al.* - **Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder.** *Pediatrics.* (2020). doi: 10.1542/PEDS.2019-3447.

36. CHATTU, Vijay Kumar *et al.* - **The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications.** *Healthcare.* (2019) 7: 1. doi: 10.3390/HEALTHCARE7010001.
37. XIE, Zizhen *et al.* - **A review of sleep disorders and melatonin.** *A Journal of Progress in Neurosurgery, Neurology and Neurosciences* (2017) 39: 559–565. doi: 10.1080/01616412.2017.1315864.
38. ROSSIGNOL, Daniel A.; FRYE, Richard E. - **Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis.** *Developmental Medicine & Child Neurology.* (2011) 53: 783–792. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x.
39. ANDERSEN, LP - **The analgesic effects of exogenous melatonin in humans.** *Danish Medical Journal.* (2016) 63
40. HUANG, Hua-Wei *et al.* - **Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation?** *Critical Care.* (2015) 19: doi: 10.1186/s13054-015-0842-8.
41. ZENG, Liang-Nan *et al.* - **Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies.** *Frontiers in Psychiatry.* (2020) 11:62. doi: 10.3389/fpsy.2020.577429.
42. SALARI, Nader *et al.* - **A systematic review and meta-analysis of prevalence of insomnia in the third trimester of pregnancy.** *BMC Pregnancy and Childbirth* (2021) 21: 1–8. doi: 10.1186/s12884-021-03755-z.
43. TORDJMAN, Sylvie *et al.* - **Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits.** *Current Neuropharmacology.* (2017) 15: 434–443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
44. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. - **Circadin 2 mg.** RCM - [Acedido a 25 de julho de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_pt.pdf)
45. INFARMED, I.P. - **Fronteira com Suplementos Alimentares** - [Acedido a 25 de julho de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira\\_sup\\_alimentares](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares)
46. PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO - **Directiva 2002/46/CE** - [Acedido a 25 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/>

47. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY - **Food supplements**. EFSA - [Acedido a 25 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>
48. EUR-Lex - **Lista de Alegações de Saúde Permitidas** - [Acedido a 25 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:02012R0432-20140513>
49. MENG, Xiao *et al.* - **Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin**. *Nutrients*. (2017) 9: doi: 10.3390/NU9040367.
50. EFRON, Daryl; LYCETT, Kate; SCIBERRAS, Emma - **Use of sleep medication in children with ADHD**. *Sleep Medicine*. (2014) 15: 472–475. doi: 10.1016/J.SLEEP.2013.10.018.
51. SCHIRM, E. *et al.* - **Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community**. *Acta Pædiatrica*. (2003) 92: 1486–1489. doi: 10.1111/J.1651-2227.2003.TB00837.X.
52. LEERSNYDER, Hélène De; ZISAPEL, Nava; LAUDON, Moshe - **Prolonged-Release Melatonin for Children With Neurodevelopmental Disorders**. *Pediatric Neurology*. (2011) 45: 23–26. doi: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2011.02.001.
53. GRINGRAS, Paul *et al.* - **Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder**. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. (2017) 56: 948-957 doi: 10.1016/j.jaac.2017.09.414.
54. SCHRODER, Carmen M. *et al.* - **Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver’s Quality of Life**. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (2019) 49: 3218–3230. doi: 10.1007/S10803-019-04046-5.
55. MALOW, Beth A. *et al.* - **Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder**. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. (2021) 60: 252-261 doi: 10.1016/J.JAAC.2019.12.007.