



Duarte Fernandes de Jesus

# PSUR: Identificação, organização e avaliação crítica das fontes de informação

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “PSUR: Identificação, organização e avaliação crítica das fontes de informação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Ricardo Andrade, Dra. Patrícia David e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Duarte Fernandes de Jesus

# PSUR: Identificação, organização e avaliação crítica das fontes de informação

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “PSUR: Identificação, organização e avaliação crítica das fontes de informação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Ricardo Andrade, Dra. Patrícia David e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2017

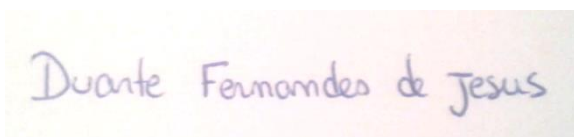


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Duarte Fernandes de Jesus, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012152744, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “PSUR: Identificação, organização e avaliação crítica das fontes de informação” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 15 de setembro de 2017

A rectangular box containing a handwritten signature in blue ink that reads "Duarte Fernandes de Jesus".

# Agradecimentos

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques, meu orientador da monografia, pelo auxílio na escolha deste tema no âmbito da farmacovigilância e pelos conselhos ao longo da construção deste documento.

Ao Dr. Ricardo Andrade, meu orientador no estágio na Owlpharma, pelos ensinamentos e confiança transmitida ao longo do estágio. Muito obrigado pelo voto de confiança em mim para o futuro que se avizinha.

À Dra. Patrícia David, minha orientadora na Farmácia Nazareth, pelos ensinamentos sobre farmácia, aquilo que é ser farmacêutico nos dias de hoje e pela amizade criada.

A toda a equipa da Owlpharma, que me acompanhou e me ajudou nos primeiros passos em assuntos regulamentares e farmacovigilância. Obrigado pelo conhecimento que me transmitiram. Graças a vocês sei que é isto que eu quero fazer no futuro.

A toda a equipa da Farmácia Nazareth, pelo excelente acolhimento e transmissão de conhecimentos, laços de amizade criados e momentos bem passados.

À Marta Silva e à Sara França, porque lhes prometi este agradecimento durante o meu estágio na Owlpharma.

À minha família, que me perdeu para a vida de Coimbra, e que apesar de me ver 5 ou 6 vezes por ano continuou a pagar-me as propinas bem como a minha vida de estudante. Muito obrigado do fundo do coração.

À Ana Rita, Cátia, Joana, João, Lúcia e Rita. Ficam em ordem alfabética para não dar para perceber quem são os meus preferidos. Obrigado ao meu grupinho pela amizade e pelos bons momentos que passamos, dentro e fora das primeiras filas do anfiteatro.

Finalmente, e sem grandes surpresas, à Ana Isabel, minha namorada, amiga e companheira para a vida, por tudo. Sem ti, Coimbra não seria Coimbra! Obrigado!

Dedico este documento à Ana Grilo, colega que partiu demasiado cedo e cujos ensinamentos na área da farmacovigilância nunca serão esquecidos.

# Índice

Índice de figuras .....	i
Índice de tabelas .....	i
Resumo .....	ii
Abstract .....	iii
Abreviaturas .....	iv
1. Monografia.....	1
2. Relatório de estágio em Consultora Farmacêutica .....	23
3. Relatório de estágio em Farmácia Comunitária .....	34
4. Bibliografia .....	47

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> - Esquematização dos prazos de submissão de PSURs para medicamentos cujas substâncias não tem prazo de submissão estabelecido ou não se encontram inseridos na lista EURD.....	4
<b>Figura 2</b> - Exemplos de fontes de recolha de informação de eficácia e segurança. ....	5
<b>Figura 3</b> - Representação da hierarquização e “Entry Terms” da plataforma para o acetaminofeno, através da funcionalidade MeSH®.....	8
<b>Figura 4</b> - Esquematização dos diferentes grupos interessados que têm acessos distintos à base de dados da EudraVigilance. ....	12

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1</b> – Hierarquização, realizada pelo CEBM de <i>Oxford</i> , dos níveis de evidência científica com base no tipo de estudos e conseqüente grau de recomendação. ....	16
<b>Tabela 2</b> – Esquematização resumida dos tipos de estudos e os correspondentes níveis de evidência, segundo o grupo GRADE. ....	17
<b>Tabela 3</b> – Possível hierarquização das fontes de informação de segurança dos medicamentos, em que as notificações espontâneas assumem o topo da tabela. ....	19

## Resumo

Na construção de um Relatório Periódico de Segurança (PSUR), o passo mais importante consiste em obter a informação emergente de eficácia e segurança do medicamento, que possa ter impacto no balanço entre o risco e o benefício do mesmo.

Para que este passo seja realizado com sucesso, é necessário recorrer a fontes fidedignas, que contenham informação robusta e de qualidade metodológica. Desse modo, é fundamental identificar as fontes adequadas para a recolha de informação, entre as quais se podem incluir bases de dados internacionais como a MEDLINE® ou a EMBASE®, a EudraVigilance e literatura cinzenta.

De seguida, a informação obtida deve ser analisada, verificando que não existem duplicações de informação, e avaliada do ponto de vista da qualidade metodológica. Para isso, existem várias escalas de classificação e avaliação da evidência científica que podem ser utilizadas como referência. Contudo, surge a necessidade de se hierarquizar as fontes de informação de segurança, uma vez que as escalas existentes estão mais direcionadas para o ramo da eficácia do medicamento e não tanto para o ramo da segurança.

O PSUR deve também incluir informação da exposição populacional ao medicamento. Só assim será possível reavaliar o balanço entre o risco e o benefício do medicamento, objetivo principal deste documento de farmacovigilância.

**Palavras chave:** PSUR, Farmacovigilância, Segurança, Fonte de Informação, Reação Adversa ao Medicamento, Exposição Populacional, Evidência Científica.

# Abstract

When constructing a Periodic Safety Update Report (PSUR), the most important step is to obtain emerging efficacy and safety information for the drug, which may have an impact on the balance between the risk and the benefit of the drug.

In order for this step to be successful, reliable sources containing robust information and methodological quality must be used. Therefore, it is essential to identify appropriate sources to gather information, including international databases such as MEDLINE® or EMBASE®, EudraVigilance and gray literature.

Then, the obtained information must be analyzed, verifying that there are no duplicates of information, and evaluated from a methodological quality point of view. For this, there are several scales of classification and evaluation of the scientific evidence that can be used as reference. However, there is a need to hierarchize safety information sources, since the existing scales are more directed to the branch of drug efficacy and not so much to the branch of safety.

The PSUR should also include information on the population exposure to the drug. Only then will it be possible to reassess the balance between the risk and the benefit of the medicinal product, which is the main objective of this pharmacovigilance document.

**Keywords:** PSUR, Pharmacovigilance, Safety, Source of Information, Adverse Drug Reaction, Population Exposure, Scientific Evidence.



## Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CDSR	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CEBM	<i>Centre for Evidence Based Medicine</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DLP	<i>Data Lock Point</i>
DSUR	<i>Drug Safety Update Reports</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EEE	Espaço Económico Europeu
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EURD	<i>European Reference Dates</i>
FI	Folheto Informativo
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH <sup>®</sup>	<i>Medical Subject Headings</i>
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSMF	<i>Pharmacovigilance System Master File</i>
PSUR	Relatório Periódico de Segurança
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SMUH-ALTER	Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM

# I. Monografia

## PSUR: Identificação, organização e avaliação crítica das fontes de informação

# Índice

1. Introdução .....	3
2. Regulamentação de um PSUR .....	4
3. Conteúdo do PSUR .....	5
4. Identificação e Organização das Fontes de Informação .....	5
4.1. Bases de dados de segurança dos titulares de AIM .....	6
4.2. Literatura científica .....	6
▪ MEDLINE®/PubMed® .....	8
▪ EMBASE® .....	9
▪ <i>Cochrane Library</i> .....	10
▪ ClinicalTrials.gov .....	11
4.3. Notificações espontâneas e deteção de sinais .....	11
4.4. Literatura cinzenta .....	13
▪ OpenGrey .....	14
▪ <i>Grey Literature Report</i> .....	14
4.5. Verificação de duplicação de informação .....	14
5. Avaliação Crítica das Fontes de Informação .....	15
5.1. Classificação de <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> .....	15
5.2. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> .....	16
5.3. Hierarquização das fontes de informação de segurança .....	18
6. Exposição populacional .....	20
7. Conclusão .....	22

## **I. Introdução**

Os Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR) são documentos que têm como objetivo reavaliar a relação risco-benefício de um dado medicamento. Tratam-se de uma peça fundamental de informação no ramo da farmacovigilância e cabe aos titulares da Autorização de Introdução do Mercado (AIM) submeter estes documentos dentro dos prazos definidos conforme a substância/medicamento em causa.

A construção de um PSUR deve ter como base informação robusta, adquirida através de fontes de informação fidedignas. A informação extraída deve ser seguida dum análise criteriosa. Esta análise deve ter em atenção nova informação possa ter surgido ao longo intervalo de tempo entre submissões dos PSURs, que pode determinar alterações no balanço entre o risco e benefício do medicamento.

A avaliação risco-benefício deve ser realizada ao longo do ciclo de vida do medicamento. Desta forma, os PSURs são utilizados como uma ferramenta de farmacovigilância essencial para a avaliação do medicamento na fase pós autorização da sua introdução no mercado, com base na sua utilização e exposição populacional.

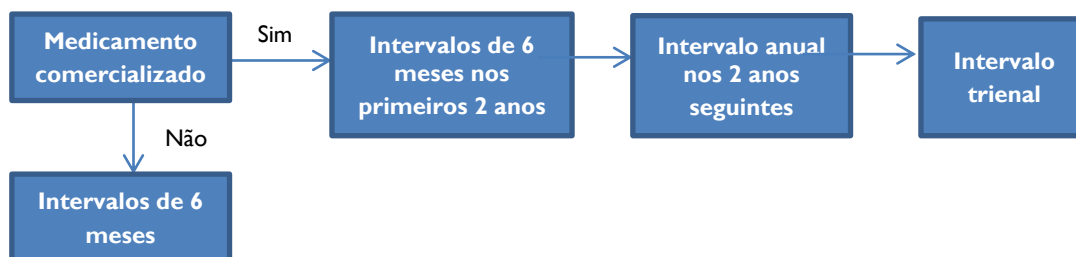
Um PSUR não deve ser visto como uma ferramenta ou mecanismo adequado para a comunicação de informação urgente de segurança de um medicamento. Deve, por sua vez, ser visto como o relatório que confirma e avalia a informação urgente de segurança que possa ter surgido. (1)

O passo crítico na realização de um PSUR, ocorre na fase anterior à sua redação, na qual a recolha de informação assume uma importância crucial na construção do documento. Tratando-se então de um passo fundamental, e tendo em conta que a informação disponível é sem dúvida abundante e nem sempre correta ou concreta, esta monografia surge com o objetivo de reconhecer e listar fontes de informação adequadas para a recolha de informação a colocar nos PSURs.

## 2. Regulamentação de um PSUR

Os prazos de submissão dos PSURs sofreram alterações com a introdução da lista “*European Union reference dates*” (EURD) por parte da *European Medicines Agency* (EMA) em 2013. Neste documento, podemos encontrar listadas substâncias ativas e combinações de substâncias ativas para os quais serão submetidos PSURs em concordância com a data de referência estipulada (daí o nome: “*reference dates*”). O objetivo da EMA ao criar esta lista, passa por harmonizar a data de *lock point* (DLP) para uma substância, sendo então pedido a todos os titulares de AIM com medicamentos com aquela substância que submetam o seu PSUR até à DLP. Após essa data, é efetuada uma avaliação conjunta do risco-benefício com base na informação recolhida de todos os PSURs submetidos. (2)

No entanto, para os restantes medicamentos cujas substâncias não tem prazo de submissão estabelecido ou que não se encontram inseridos na lista EURD, os prazos de submissão dos PSURs seguem o esquema descrito na Figura 1.



**Figura 1** - Esquemática dos prazos de submissão de PSURs para medicamentos cujas substâncias não tem prazo de submissão estabelecido ou não se encontram inseridos na lista EURD. (1)

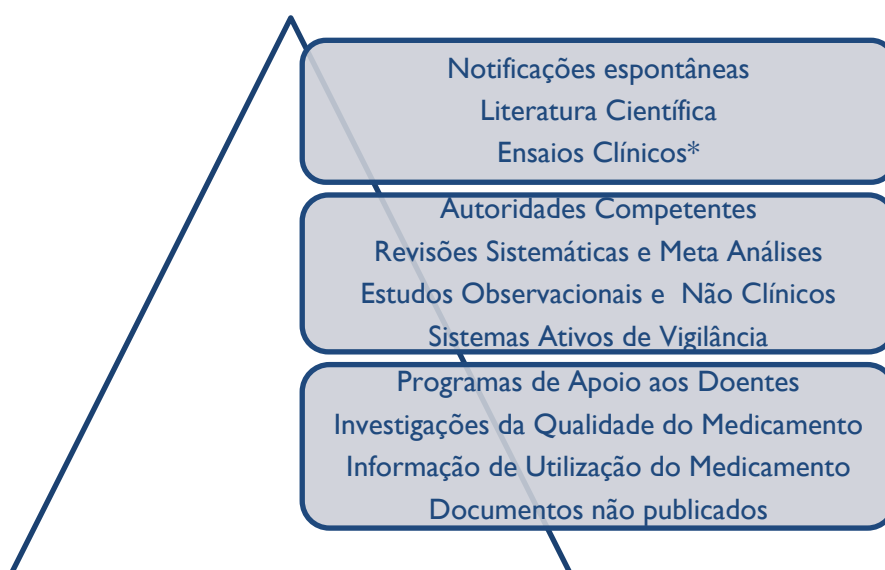
Contudo, existem situações nas quais o prazo de submissão de um PSUR sofre, excecionalmente, alterações. Estas exceções incluem o surgimento de informação sobre riscos e benefícios que possam ter impacto na saúde pública, medicamentos recentes em que a informação de segurança é limitada, alterações consideráveis ao medicamento (p. ex. nova via de administração ou forma farmacêutica), falta de informação de segurança para subgrupos de doentes como crianças, grávidas ou idosos, geração de sinal relacionado com mau uso, sobredosagem ou abuso do medicamento e produtos sujeitos a monitorização acrescida. (1)

Um PSUR deverá ser realizado imediatamente, sempre que requerido por uma Autoridade Competente. (3)

### 3. Conteúdo do PSUR

De forma a realizar uma reavaliação da relação risco-benefício de um medicamento, o PSUR deve conter toda a informação relevante que tenha surgido desde a última DLP.

Para que seja reunida toda a informação necessária para a realização do PSUR (em certas situações, informação cumulativa poderá ter interesse, devendo ser incorporada), e tendo em conta que existem estudos e ensaios clínicos que são realizados em fases de pós comercialização com informação importante, os titulares de AIM devem recolher informação de eficácia e segurança em fontes tais como aquelas descritas na Figura 2. (1)



**Figura 2** - Exemplos de fontes de recolha de informação de eficácia e segurança. (1)

\*Incluindo em populações e indicações não autorizadas.

### 4. Identificação e Organização das Fontes de Informação

A recolha da informação emergente de eficácia e segurança relativamente a uma substância ou medicamento é o passo chave na elaboração de um PSUR. Contudo, a quantidade exuberante de informação que surge nas diversas plataformas disponíveis, (por exemplo em múltiplas bases de dados *on-line*), dificulta o processo de recolha e triagem de toda a informação. Torna-se também difícil, identificar as fontes que contêm a informação mais relevante e necessária.

Por outro lado, a incapacidade de pesquisar fontes de informação, que resulte numa falha de aquisição de informação essencial de segurança sobre um medicamento, deve ser encarada como uma falha grave nas práticas de farmacovigilância. (3)

Surge então a necessidade, no ramo da farmacovigilância, de se criarem novas ferramentas, normas e métodos de pesquisa eficazes com o objetivo de identificar e organizar as fontes de informação mais apropriadas para a elaboração de um PSUR.

#### 4.1. Bases de dados de segurança dos titulares de AIM

Cada titular de AIM deve conter uma base de dados interna, de forma a acumular e organizar a informação que é recolhida ao longo do tempo, que tenha impacto na eficácia e segurança dos seus medicamentos. Caso o titular de AIM tenha implementado um bom serviço de farmacovigilância, descrito em detalhe no seu *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF), pode-se realizar uma análise inicial à informação que foi armazenada desde o último DLP do medicamento em questão. Apesar da base de dados interna não apresentar informação suficiente, nem totalmente abrangente, permite levantar questões relativamente à informação que surgiu desde o último prazo de submissão. (4)

Como auxílio à elaboração do PSUR, os titulares de AIM dispõem de um *Company Core Data Sheet* (CCDS), documento que contém informação relativa à segurança, indicações terapêuticas, eficácia e outras informações sobre o medicamento em causa. Torna-se um opção viável, utilizar o CCDS como documento de referência para a construção do PSUR. (1)

#### 4.2. Literatura científica

A literatura clínica e científica é uma fonte de informação fundamental sobre a eficácia e segurança dos medicamentos. Esta pesquisa da literatura tornou-se mais acessível através de extensas bases de dados com plataformas *on-line*, como por exemplo a MEDLINE® e a EMBASE®.

Os casos de reações adversas ao medicamento assumem um papel preponderante na informação a incluir no PSUR, isto porque permitem avaliar a ocorrência de efeitos secundários conhecidos, principalmente aqueles mais raros, bem como descobrir novos efeitos secundários, que não surgiram ao longo dos ensaios clínicos realizados. A pesquisa de literatura científica permite a descoberta de vários casos de reações adversas ao medicamento, devido à grande abrangência de informação das bases de dados como aquelas acima mencionadas. (3)

No entanto, a pesquisa de literatura científica deve ser realizada de forma a incluir informação adicional de eficácia e segurança para além de casos de reações adversas aos

medicamentos, como por exemplo informação específica relativamente a um subgrupo de doentes que utilizem o medicamento (p. ex. a eficácia do medicamento X em doentes com Hepatite C). Para se obter este tipo de informação, o método de pesquisa tem de ser reestruturado. Existe um leque de informação de segurança que deve ser incluída na pesquisa para o PSUR. Esta informação de segurança inclui o uso do medicamento na gravidez e amamentação, uso em populações pediátricas, falta de eficácia, sobredosagens, mau uso e abuso, erros de medicação, entre outros. (1)

Os titulares de AIM devem também estar atentos às publicações científicas locais, que podem não estar cobertas pela pesquisa nas bases de dados internacionais. Estas publicações nacionais podem ser fontes de informação de segurança, que passariam facilmente despercebidas se a pesquisa de informação fosse direcionada única e exclusivamente para as bases de dados internacionais. Desta forma, a monitorização regular de publicações nacionais, pode ser encarada como uma boa prática de farmacovigilância. (3)

Enquanto que as bases de dados internacionais são extremamente úteis porque cobrem grande parte das revistas e publicações científicas fundamentais, existe a possibilidade de informação importante, a incluir no PSUR, constar apenas em revistas especializadas não abrangidas pelas bases de dados internacionais. Desta forma, os titulares de AIM devem instituir métodos de pesquisa que permitam adquirir toda a informação relevante para o medicamento em causa. (3) Por outro lado, um problema que pode surgir na pesquisa de literatura científica resulta da submissão de artigos com pouca clareza, com fraca qualidade científica em que informação de segurança relevante não é adequadamente exposta, não sendo possível estabelecer qualquer conexão ou causalidade relativamente ao medicamento ou substância em questão. Surge a necessidade de se realizar uma avaliação crítica das fontes de informação e da qualidade metodológica da informação adquirida, na qual entrarei em maior detalhe à frente. (5)

Os titulares de AIM são então aconselhados a utilizar vários métodos de pesquisa, recorrendo, por um lado, a bases de dados internacionais apropriadas para o medicamento ou substância em causa. Por exemplo, para uma substância para a qual é sabido que existem vários ensaios clínicos em curso, fará todo o sentido suportar a pesquisa numa base de dados que inclua mais publicações, informações e resultados clínicos. (3)

Em baixo, estão listadas as bases de dados internacionais mais reconhecidas, cada uma com as suas especificidades, nas quais entrarei em maior detalhe de forma a reconhecer



aquelas que poderão ser identificadas como fontes de informação adequadas para a construção de um PSUR.

- MEDLINE®/PubMed®

A MEDLINE® pode ser considerada como a base de dados de informação médica e científica com maior reconhecimento internacional. A sua plataforma *on-line* tem o nome de PubMed®. A PubMed® engloba e fornece acesso livre à base de dados MEDLINE®, bem como outras revistas e livros de cariz científico. (6,7)

Esta base de dados pertence à *National Library of Medicine®* dos Estados Unidos da América e contem dezenas de milhões de referências para artigos científicos. (8)

Uma particularidade da MEDLINE® encontra-se no *Medical Subject Headings (MeSH®)*. O MeSH® assemelha-se a um índice pela forma como organiza e hierarquiza as entradas de busca de pesquisa na plataforma. Uma forma muito fácil de compreender a funcionalidade do MeSH® é com o auxílio do exemplo da Figura 3.

Segundo as categorias MeSH®, do mais abrangente para o mais específico, podemos encontrar o composto acetaminofeno dentro da categoria “*Chemicals and Drugs Category*”, “*Organic Chemicals*”, “*Amides*”, “*Anilides*” e “*Acetanilides*”.



**Figura 3** - Representação da hierarquização e “*Entry Terms*” da plataforma para o acetaminofeno, através da funcionalidade MeSH®.

Por conseguinte, ao efetuar uma pesquisa na plataforma, se por exemplo colocar no motor de busca “*Amides*”, irão aparecer artigos relacionados com amidas, dentro das quais encontraremos todos os artigos da base de dados relacionados com o acetaminofeno. Adicionalmente, existem os “*entry term*” que assistem na obtenção de informação. Utilizando o acetaminofeno outra vez como exemplo, ao efetuar uma pesquisa para este composto, o MeSH® reconhece como termo sinónimo o paracetamol, e desta forma, irá incluir-lhe nos resultados da pesquisa os artigos relacionados com o paracetamol. (8)

Desta forma, para que a pesquisa neste tipo de plataformas seja adequada, garantindo que a informação imprescindível é incluída sem que seja arrastada informação desnecessária, deve ser tido em conta a criação de um termo de busca (do inglês “*Search Term*”) adequado para as necessidades da pesquisa de informação a conter no PSUR, como por exemplo: (“*acetaminophen*”) AND (“*adverse*” OR “*side*” OR “*safety*” OR “*efficacy*” OR “*lack of efficacy*” OR “*interaction*” OR “*overdose*” OR “*abuse*” OR “*misuse*” OR “*off-label*” OR “*occupational exposure*” OR “*medication error*” OR “*pregnancy*” OR “*breastfeeding*” OR “*child*” OR “*new-born*” OR “*paediatric*” OR “*elderly*” OR “*infectious agent*” OR “*compassionate*” OR “*named patient*” OR “*death*” OR “*toxicity*” OR “*tolerability*” OR “*clinical trial*” OR “*clinical study*”) (3)

A MEDLINE® surge então como uma base de dados direcionada para as ciências da vida, com maior concentração de informação sobre a área biomédica, sendo por isso, e dada a sua acessibilidade gratuita com a plataforma PubMed®, não só uma ferramenta extremamente útil em termos académicos, mas também uma ferramenta de eleição para adquirir informação de eficácia e segurança essencial para a construção do PSUR.

- EMBASE®

A EMBASE®, tal como a MEDLINE®, é uma base de dados direcionada para as ciências biomédicas. A EMBASE® foi criada pela Elsevier, uma das maiores empresas de informação a nível mundial.

As similaridades entre a EMBASE® e a MEDLINE® como bases de dados são bastantes, desde o tipo de informação que armazenam até às funcionalidades auxiliares de pesquisa. Enquanto que na MEDLINE® é utilizado o MeSH®, cujas particularidades expliquei acima, na EMBASE® surge a Emtree®, que é em tudo semelhante ao MeSH®.

A EMBASE® surge como uma base de dados extremamente completa, que cobre um maior número de publicações e jornais indexados do que a MEDLINE®, bem como informação emergente de conferências e congressos científicos. Contudo, apesar de ser uma base de dados recomendada por várias entidades e autoridades (como a EMA e a Comissão Europeia) para a monitorização de informação médica e científica emergente, o seu acesso restrito torna-se o seu maior ponto fraco. Assim sendo, a EMBASE® torna-se uma ferramenta inviável para pequenas empresas com atividades de farmacovigilância, bem como em termos académicos, devido aos custos adicionais necessários para suportar a busca nesta base de dados. (9)

Os titulares de AIM devem avaliar os prós e os contras da escolha da EMBASE® como fonte de informação de eficácia e segurança, tendo em conta as suas necessidades de aquisição de informação, de modo a salvaguardar as boas práticas de farmacovigilância de uma empresa farmacêutica.

- Cochrane Library

A *Cochrane Library* engloba 6 bases de dados diferentes, cada uma delas com informação especializada. A *Cochrane Library* pertence à *Cochrane*, uma organização cujo objetivo é investigar e fornecer dados direcionados para a área da saúde. De forma a obter acesso à informação presente na *Cochrane Library* é necessária uma subscrição, sendo que para certos países e regiões o acesso é gratuito. Para Portugal, é necessária subscrição à *Cochrane Library*. (10)

Das 6 bases de dados existentes, vou dar ênfase a 2 que são aquelas que contêm informação mais importante e adequada a incluir num PSUR: a *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) e a *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). (10)

A CDSR é uma base de dados de revisões sistemáticas (como o próprio nome indica) e meta-análises de informação médica e científica. Esta base de dados inclui todas as revisões realizadas pela *Cochrane*, intituladas de *Cochrane Reviews* (fontes de evidência de saúde com qualidade metodológica). A CDSR utiliza a funcionalidade MeSH® como auxílio de pesquisa na sua base de dados, que é atualizada mensalmente. Deste modo, apesar de não ser de acesso livre em Portugal, a CDSR surge como uma excelente fonte de informação sob a forma de revisões sistemáticas e meta-análises que permitirão retirar ilações acerca de informação que possa ter surgido com impacto no balanço do risco e benefício da substância/medicamento em análise. (11,12)

Por outro lado, a *Cochrane Library* dispõe da CENTRAL, uma base de dados que agrupa informação proveniente de ensaios clínicos com controlo, na qual são guardados os resumos desses artigos. Contudo, a maior parte da informação existente nesta base de dados é adquirida através de outras bases de dados como a MEDLINE® e a EMBASE®. Assim sendo, existe o risco de duplicação de informação na pesquisa que é efetuada. (13)

A *Cochrane Library* pode ser considerada como uma boa fonte de informação, apesar do seu acesso restrito. Torna-se interessante para pesquisas especializadas graças às bases de dados diversificadas, desde revisões sistemáticas até ensaios clínicos. A informação contida dentro destas bases de dados é de alta qualidade e rigor, que vai de encontro ao lema da *Cochrane*: “*Trusted evidence. Informed decisions. Better health.*” (10)

- ClinicalTrials.gov

O ClinicalTrials.gov trata-se de um base de dados *on-line* de acesso gratuito mantida pela *National Library of Medicine*<sup>®</sup>, entidade norte americana que também controla a base de dados MEDLINE<sup>®</sup>. A informação armazenada nesta base de dados é maioritariamente proveniente de ensaios clínicos públicos ou privados. (14)

A informação que pode ser encontrada nesta base de dados assume uma estrutura tabular, de forma resumida, sendo que informações individuais dos participantes dos ensaios clínicos não é incluída.

Para cada ensaio clínico que é registado na plataforma, é possível ter acesso a informação relacionada com o número de participantes em cada fase do estudo, bem como o número daqueles que efetivamente concluíram o ensaio clínico. Pode também ser encontrada informação de base como dados demográficos e medições relacionadas com o ensaio clínico (p. ex. amostras sanguíneas). Adicionalmente, e com maior importância na pesquisa de informação para o PSUR, também se encontram disponíveis os resultados para cada *end-point* previamente definido, bem como informação relacionada com eventos adversos graves (antecipados ou não) e não graves que surgiram ao longo do ensaio clínico. Esta última informação de segurança é apresentada em grande detalhe na plataforma. Toda esta informação que consta nesta base de dados é inserida pelos patrocinadores ou investigador principal do respetivo ensaio clínico. (15,16)

Deste modo, a ClinicalTrials.gov, dada a sua acessibilidade, torna-se uma excelente fonte de informação clínica, apresentada de forma intuitiva, que pode ser utilizada para a construção de um PSUR. É ainda mais recomendada, por exemplo, para substâncias/medicamentos para o qual foram realizados vários ensaios clínicos, podendo estes conter informação de segurança essencial tal como reações adversas graves raras.

#### 4.3. Notificações espontâneas e deteção de sinais

Uma notificação espontânea consiste numa comunicação de uma suspeita de reação adversa a um medicamento por parte de profissionais de saúde, doentes, titulares de AIM, entre outros, que reúne informação relacionada com o acontecimento adverso. Para que uma notificação espontânea seja considerada válida, esta deve conter um notificador identificado, um doente identificável, um acontecimento adverso identificado e o medicamento suspeito. (17)

Estas comunicações de suspeitas de reações adversas a medicamentos são uma ferramenta fundamental no ramo da farmacovigilância, uma vez que cobrem toda a população e medicamentos no mercado, permitem gerar sinais, bem como identificar reações adversas raras, que não surgiram ao longo dos estudos e ensaios clínicos realizados. Desta forma, as notificações espontâneas podem ser consideradas como uma das principais fontes de informação de segurança dos medicamentos. Um PSUR deve então englobar todas as notificações espontâneas relacionadas com o medicamento em causa, que emergiram desde o último DLP. (1)

A EMA é detentora da EudraVigilance, um sistema que organiza e analisa dados de suspeitas de reações adversas, de medicamentos autorizados dentro do Espaço Económico Europeu (EEE), numa base de dados europeia. O acesso à informação da EudraVigilance difere entre entidades e grupos interessados. Assim sendo, a informação relativa a notificações espontâneas e reações adversas bem como as ferramentas disponíveis para profissionais de saúde não são as mesmas que aquelas que se encontram disponíveis para os titulares de AIM ou entidades reguladoras como por exemplo o INFARMED ou a EMA. Atualmente, o acesso à informação que consta na EudraVigilance pode ser dividida em 6 grupos como mostra a Figura 4, sendo que cada grupo tem acesso a um leque de informação diferente. Os titulares de AIM, tem um acesso alargado a informação de notificações espontâneas para medicamentos para os quais são detentores. Deste modo, a EudraVigilance surge como uma excelente fonte de informação de notificações espontâneas e reações adversas a incluir na construção de um PSUR. (18)

<i>Stakeholder Group I</i>	• Autoridades Regulamentares do EEE, Comissão Europeia e EMA
<i>Stakeholder Group II</i>	• Profissionais de saúde e população em geral
<i>Stakeholder Group III</i>	• Titulares de AIM
<i>Stakeholder Group IV</i>	• Entidades académicas
<i>Stakeholder Group V</i>	• Organização Mundial de Saúde
<i>Stakeholder Group VI</i>	• Autoridades Regulamentares de países terceiros

**Figura 4** - Esquemática dos diferentes grupos interessados que têm acessos distintos à base de dados da EudraVigilance. (18)

A EudraVigilance permite que haja uma troca eficaz de informação de segurança entre autoridades e entidades reguladoras e as empresas farmacêuticas, sendo também uma excelente ferramenta de detecção de sinais de segurança. A avaliação destes sinais de segurança é realizada pela *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*. Esta entidade, que faz parte da EMA, é responsável pela avaliação e gestão de risco dos medicamentos, utilizando informação de risco de reações adversas, a eficácia e efeito terapêutico dos medicamentos, bem como resultados obtidos em estudos pós-comercialização do medicamento. O PRAC tem como responsabilidade recomendar alterações regulamentares aos medicamentos com base nos resultados das suas avaliações. (19)

Deste modo, a EMA publica regularmente a informação resultante das reuniões e recomendações do PRAC. Esta fonte de informação inerente a novos sinais e riscos de segurança bem como as recomendações propostas por esta entidade competente deve ser incluída no PSUR, caso esta informação tenha surgido desde o último DLP para o medicamento em causa.

#### 4.4. Literatura cinzenta

De acordo com a publicação resultante da 12<sup>a</sup> Conferência Internacional sobre Literatura cinzenta em Praga, a literatura cinzenta consiste e engloba um número alargado de documentos, produzidos a vários níveis, seja académico, industrial ou mesmo governamental, em formato de papel ou digital, que se encontram protegidos pelos direitos de propriedade intelectual, de qualidade suficiente para ser armazenado em bibliotecas ou repositórios, mas que não sejam controlados por publicadores comerciais. (20)

Tendo em conta o termo alargado da literatura cinzenta, a existência de documentação científica com informação de segurança e eficácia de um medicamento que se insiram na categoria da literatura cinzenta é uma realidade. Deste modo, esta informação deve ser incluída no PSUR. Uma vez que esses documentos não se encontram indexados nem publicados, o acesso a essa informação torna-se um desafio significativo.

Contudo, a criação de bases de dados de literatura cinzenta surgiu com o objetivo de facilitar o acesso a esta documentação. Dentro desta categoria de bases de dados de literatura cinzenta realço duas:

- OpenGrey

A OpenGrey é uma base de dados europeia de literatura cinzenta, controlada pelo *Institut de l'information scientifique et technique* de França, que cobre documentos, em áreas como a ciência, tecnologia e ciências biomédicas, desde relatórios de investigação, dissertações, documentação de conferências e publicações oficiais desde o ano de 1997. O sistema informático desta base de dados fornece acesso livre a mais de um milhão de referências bibliográficas e literatura cinzenta. A pesquisa nesta base de dados é facilitada pela possibilidade de confinar a pesquisa à disciplina de interesse, à data de publicação e autores, bem como ao tipo de documentação. (21)

Esta base de dados surge como uma ótima fonte de literatura cinzenta e deve ser tida em consideração ao longo do processo de aquisição de informação para a realização de um PSUR.

- Grey Literature Report

A *Grey Literature Report* engloba uma base de dados de literatura cinzenta e publicações periódicas publicadas entre 1999 e 2016, pela *The New York Academy of Medicine*, com o objetivo de alertar novas publicações de literatura cinzenta no ramo da saúde. A base de dados utilizada o MeSH<sup>®</sup> como ferramenta de indexação, da mesma forma que a PubMed<sup>®</sup>. Contudo, desde o início deste ano de 2017, tanto a base de dados como as publicações foram descontinuadas, deixando de ser atualizadas. Desta forma, apesar da informação presente até então, ainda se encontrar disponível, esta fonte de informação, pode apresentar-se desatualizada, não sendo tão aconselhada para a pesquisa de literatura cinzenta como a OpenGrey. (22)

#### 4.5. Verificação de duplicação de informação

A duplicação de informação pode ser um problema grave em farmacovigilância, uma vez que são introduzidos dados que tanto podem potenciar ou mascarar sinais de segurança. (23)

Ao longo de uma pesquisa de informação para um PSUR, deve ser tido em conta a possibilidade da mesma informação estar presente em várias fontes de informação. Uma aquisição descuidada da informação, sem análise criteriosa, pode resultar na duplicação da informação. Ao efetuar a pesquisa em duas bases de dados internacionais como por exemplo

a Pubmed® e a Embase® a possibilidade de uma reação adversa ao medicamento estar presente em ambas é extremamente provável. Sem uma verificação da duplicação de informação, o PSUR iria conter o relato de dois casos da mesma reação adversa quando na realidade só existia um. Esta situação colocaria em risco o PSUR como um documento de referência da eficácia, segurança e risco-benefício do medicamento. Desta forma, relativamente à pesquisa nas fontes de informação selecionadas, devem ser instituídos métodos e critérios para detetar em tempo real a duplicação de informação. Contudo, esse tipo de mecanismo não dispensaria uma verificação final de duplicação de informação após a recolha de toda a informação a incluir no PSUR.

## **5. Avaliação Crítica das Fontes de Informação**

Ao longo da recolha de informação de eficácia e de segurança dos medicamentos nas fontes acima descritas, surge a necessidade de identificar e avaliar de forma crítica a informação adquirida, bem como a qualidade metodológica da mesma. Deste modo, existem diversas escalas de classificação, criadas por diferentes entidades científicas, que permitem a avaliar a evidência científica recolhida. Uma vez que um PSUR deve conter informação robusta e acima de tudo de qualidade, a avaliação crítica da informação adquirida torna-se necessária para uma construção eficaz do relatório.

De seguida apresento duas escalas de classificação e avaliação de evidência científica:

### 5.1. Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*

A classificação dos níveis de evidência científica que pode ser observada na Tabela I foi realizada pelo *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM), da Universidade de *Oxford*. (24)

Nesta tabela podemos observar os diferentes tipos de estudos científicos, ordenados segundo o seu grau de recomendação, ou seja, dos estudos com melhor nível de evidência para estudos com menor nível de evidência. Ao topo da tabela, podemos observar que as revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECR), bem como ECRs individuais, com intervalos de confiança estreitos e excelente qualidade metodológica, são consideradas as melhores fontes de evidência científica.

Nesta hierarquização dos tipos de estudos podemos também encontrar os estudos de Coorte, estudos ecológicos e estudos caso-controlo, bem como séries de casos. É de notar que segundo esta classificação do CEBM, um estudo individual de Coorte tem a mesma força de evidência que um ECR de baixa qualidade metodológica, reforçando a ideia



que, para além do tipo de estudo em questão, a qualidade metodológica tem impacto significativo na qualidade da evidência desse mesmo estudo.

Por sua vez, na extremidade inferior da Tabela I, podemos observar que opiniões de peritos, enquanto fontes de informação, apresentam um grau de recomendação inferior, sendo consideradas como o menor nível de evidência científica nesta classificação do CEBM.

**Tabela I** – Hierarquização, realizada pelo CEBM de *Oxford*, dos níveis de evidência científica com base no tipo de estudos e consequente grau de recomendação. (24)

<b>Nível de evidência</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Grau de Recomendação</b>
IA	Revisões sistemáticas e meta-análises de ECR	A
IB	ECR individual com IC 95% estreito	A
IC	Estudos “ <i>All or none</i> ”	B
2A	Revisões sistemáticas de estudos de Coorte	B
2B	Estudo individual de Coorte	B
	ECR de baixa qualidade metodológica	
2C	Estudo de <i>Outcomes research</i>	C
	Estudos ecológicos	
3A	Revisões sistemáticas de estudos de caso-controlo	C
3B	Estudo individual de caso-controlo	C
4	Série de casos	C
	Estudos de Coorte e de caso-controlo de baixa qualidade metodológica	C
5	Opiniões de peritos	D

ECR – Ensaio Clínico Randomizado; IC – Intervalo de Confiança.

## 5.2. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

A entidade “*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group*” (GRADE) emergiu em 2000 com o interesse em criar formas de avaliar a evidência científica dentro do ramo da saúde. Desta forma, este grupo desenvolveu um

método de abordar e avaliar a qualidade da evidência científica e a consequente força de recomendação da mesma. (25)

Segundo o GRADE, a qualidade da evidência está intimamente ligada com a capacidade dessa mesma evidência permitir formular estimativas de efeitos o mais próximo da realidade possível. Dessa forma, observando a Tabela 2, estudos com níveis de evidência elevados serão aqueles que contém informação consistente e concreta, que dificilmente será alterada por informação/investigação que possa ser efetuada no futuro. Este nível elevado de evidência pode ser associado a revisões sistemáticas e meta-análises de ECRs, nos quais são apresentados resultados conformes com elevada qualidade metodológica.

Por outro lado, considerados como níveis de evidência muito baixos podemos encontrar opiniões de peritos, relatos de casos e séries de casos, bem como estudos que apresentem inúmeras limitações como por exemplo, falhas no design do estudo, evidência incorretamente direcionada (por exemplo direcionada para a população errada) e resultados inconsistentes, heterogêneos ou imprecisos. Neste tipo de estudos, a informação é limitada, sendo que nova informação emergente pode ter impacto significativo no conhecimento existente.

Para o GRADE, a qualidade da evidência também envolve considerações acerca da qualidade metodológica, heterogeneidade, precisão e direcionamento da evidência, bem como a imparcialidade por parte dos publicadores, como pode ser observado nas inúmeras publicações desta entidade. (26,27)

**Tabela 2** – Esquematização resumida dos tipos de estudos e os correspondentes níveis de evidência, segundo o grupo GRADE. (27)

<b>Nível de Evidência</b>	<b>Tipo de estudo e suas consequências</b>
Elevada	Tipo: Vários estudos com qualidade que apresentam resultados consistentes, ou um único estudo alargado com qualidade metodológica. Consequência: Nova investigação que possa emergir dificilmente alterará o conhecimento e percepção da informação existente.
Moderada	Tipo: Um único estudo de qualidade ou vários estudos com algumas limitações do ponto de vista metodológico. Consequências: Nova investigação pode vir a ter impacto no conhecimento e percepção da informação existente.
Baixa	Tipo: Um estudo ou vários estudos com bastantes limitações do ponto de

	<p>vista metodológico.</p> <p>Consequências: É bastante provável que nova investigação tenha impacto significativo, podendo levar a alterações no conhecimento e informação existente.</p>
Muito Baixa	<p>Tipo: Opiniões de peritos, estudos sem evidências direcionadas e estudos com imensas limitações metodológicas.</p> <p>Consequências: O conhecimento existente é limitado e incerto, sendo que nova investigação vai ter impacto na percepção, através da disponibilização de informação mais concreta.</p>

Como podemos observar, o CEBM e o GRADE, entidades responsáveis pelas duas escalas de avaliação da evidência científica acima mencionadas, partilham noções e observações comuns. Ambas colocam as revisões sistemáticas e ensaios clínicos com qualidade metodológica no topo da pirâmide de evidência científica, em detrimento de opiniões de peritos, séries de casos e estudos com severas limitações do ponto de vista metodológico tendo em conta a sua modesta qualidade científica.

### 5.3. Hierarquização das fontes de informação de segurança

Neste ponto, atingimos aquilo que parece um contrassenso. Por um lado, é dito que as notificações espontâneas de reações adversas aos medicamentos são das mais importantes, senão a mais importante, fonte de informação de segurança. Por outro lado, é identificado, segundo as tabelas do CEBM e do GRADE, que casos e séries de casos são considerados como informação com baixo nível de evidência científica.

Isto deve-se ao facto da hierarquização dos níveis de evidência da CEBM e GRADE ser direccionada para o braço da informação de eficácia dos medicamentos e não para o braço da segurança.

Os ECR, revisões sistemáticas e meta-análises são de facto as melhores fontes de informação de eficácia e eficiência de um medicamento. Contudo, estas tabelas não podem ser as mesmas quando falamos da informação de segurança do medicamento. Sabemos que a melhor fonte de informação de segurança de um medicamento, devido, em parte, à sua abrangência de todos os medicamentos e população, são as notificações espontâneas, que não são nada mais, nada menos, do que casos e séries de casos.

Com isto em mente, é necessário desenvolver uma diferente tabela e hierarquização, quando falamos das fontes de informação de segurança do medicamento. Nessa tabela adaptada à informação de segurança, no topo, como mais importante, por todas as razões

descritas acima, estariam as notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas (sejam elas obtidas através da pesquisa da literatura, bases de dados internas ou EudraVigilance). De seguida, estariam os estudos observacionais, quer os prospetivos Estudos de Coorte, quer os retrospectivos Estudos de caso-controlo, uma vez que podem ser estruturados para obter informação fundamental de segurança.

Só depois, encontraríamos os ECR e as revisões sistemáticas e meta-análises (que nas outras tabelas se encontram no topo). Apesar de serem, de facto, fontes de informação fundamentais que podem levar a descobertas e a ações regulamentares significativas, estas não têm o mesmo peso das notificações espontâneas, quando falamos em informação de segurança dos medicamentos. Por exemplo, quando olhamos para os ECR, estes são desenhados com *end-points* primários de eficácia, sendo que a informação de segurança assume um segundo plano. Isto é explicável pelo simples facto que seria eticamente incorreto e inviável, desenhar ensaios clínicos com o objetivo principal de obter informação de segurança. Por outro lado, a população de um ensaio clínico é restrita e com limitações específicas não representativas da população total.

Por estas razões, as notificações espontâneas tem de ser encaradas como as principais fontes de informação de segurança dos medicamentos, e apesar de serem casos e séries de casos, devem ser colocadas no topo das tabelas de hierarquização das fontes de informação de segurança. A Tabela 3 representa, segundo o que foi descrito, uma forma de hierarquizar as fontes de informação de segurança.

**Tabela 3** – Possível hierarquização das fontes de informação de segurança dos medicamentos, em que as notificações espontâneas assumem o topo da tabela.

<b>Grau de prioridade</b>	<b>Fontes de informação de segurança</b>
I	Notificações espontâneas
II	Estudos observacionais, prospetivos e retrospectivos
III.a	Revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados
III.b	Ensaio clínicos randomizados

## 6. Exposição populacional

Como já foi dito, um PSUR tem como objetivo reavaliar o balanço do risco-benefício de um dado medicamento. Contudo, para efetuar este balanço, a informação e as fontes de informação de eficácia e segurança expostas acabam por não ser suficientes.

Para ser possível reavaliar o risco-benefício de um medicamento é fundamental obter informação relacionada com a população que está exposta ao medicamento em causa. Falamos então na necessidade de obter dados de exposição populacional do medicamento.

Este tipo de informação é extremamente vantajosa, por exemplo, para contextualizar o número de eventos adversos reportados relativamente ao medicamento. Enquanto que, por exemplo, 3 reações adversas graves em 100 doentes expostos pode ser considerado preocupante e levantar questões quanto à segurança e ao risco-benefício do medicamento, se as mesmas 3 reações adversas graves ocorrem num total de 10000 doentes expostos, a significância desse acontecimento tem um peso diferente. Sem termos acesso a informação de exposição populacional, este tipo de considerações é difícil de realizar. (28)

A informação relacionada com a exposição populacional a um medicamento pode ser obtida através de dados de vendas e/ou prescrições do medicamento, ambos acessíveis por parte dos titulares de AIM dos medicamentos. É fundamental mencionar que a exposição populacional trata-se de uma estimativa da exposição. Contudo, o volume de vendas e/ou prescrições fornece informação vital que representa uma aproximação real do consumo dos medicamentos.

A estimativa de exposição, ainda assim, deve ser sujeita a análises qualitativas e quantitativas do uso real do medicamento, suportadas em informação adicional que o titular de AIM possa ter em posse, como por exemplo os estudos de utilização de medicamentos (EUM). (1)

Esta informação de exposição, quer em ambulatório, quer em ensaios clínicos disponível nos *Drug Safety Update Reports* (DSUR), deve ser incluída no PSUR, na secção “*Estimated exposure and use patterns*” de acordo com as atuais *guidelines* de Boas Práticas de Farmacovigilância. É importante mencionar que esta informação de exposição, para medicamentos que não estejam a ser comercializados é inexistente. Sendo assim, nestes casos, o balanço do risco-benefício é efetuado sem ter em conta dos dados populacionais. (1)

Desta forma, um PSUR, para poder ser utilizado como uma ferramenta de farmacovigilância, de forma a reavaliar o balanço do risco-benefício de um medicamento,

deve conter dois tipos de informação diferentes. O primeiro tipo de informação está relacionado com a eficácia e a segurança do medicamento. O segundo está relacionada então, com os dados de exposição populacional ao medicamento. Uma vez analisados os dados populacionais adquiridos e obtida a estimativa de exposição populacional ao medicamento, recorrendo aos dados disponíveis, e tendo em conta a informação emergente de eficácia e segurança do medicamento, estão reunidas todas as condições necessárias para a realização de um PSUR de qualidade com impacto no futuro do medicamento.

## **7. Conclusão**

Os PSURs são relatórios, no âmbito da farmacovigilância, que tem como objetivo reavaliar o balanço entre o risco e o benefício de um dado medicamento. Estes documentos necessitam de dois tipos de informação. O primeiro tipo de informação está relacionado com a informação de eficácia e segurança emergente, sendo que o segundo tipo está relacionado com a exposição populacional ao medicamento.

Enquanto que o acesso à informação da exposição populacional está disponível ao titular de AIM, o acesso à informação de eficácia e segurança requer uma busca criteriosa nas mais adequadas fontes de informação. Para isso, os titulares de AIM devem instituir métodos e sistemas, que lhes permitam identificar e cobrir as fontes de informação mais importantes, verificando a possibilidade de duplicações de informação, e avaliando a informação do ponto de visto da sua robustez e qualidade metodológica.

Relativamente à avaliação da informação recolhida, várias escalas de classificação e avaliação da evidência recomendam fontes de informação com maiores níveis de evidência científica, como ECR, revisões sistemáticas e meta-análises. Contudo, as notificações espontâneas, que são casos e séries de casos, consideradas por estas escalas, de baixo nível de evidência científica, surgem como a mais importante fonte de informação de segurança de um medicamento. Deste modo, surge a necessidade de hierarquizar as fontes de informação de segurança, nas quais as notificações espontâneas, apesar do seu inferior nível de evidência, assumem o papel principal como informação de segurança.

Após a fase crucial de recolha e análise da informação de eficácia e segurança de um medicamento, e tendo em consideração a exposição populacional ao medicamento, estão reunidas as condições para a construção de um PSUR que permitirá, de forma eficaz, reavaliar o balanço entre o risco e o benefício do medicamento, e servir como uma ferramenta fundamental de farmacovigilância na fase de pós autorização da introdução do medicamento no mercado.

## 2. Relatório de estágio em Consultora Farmacêutica

Owlpharma Consulting, Lda.



# Índice

1. Introdução .....	25
2. Owlpharma Consulting, Lda .....	26
3. Análise <i>SWOT</i> .....	26
3.1 Pontos fortes .....	26
3.2 Pontos fracos .....	29
3.3 Oportunidades .....	30
3.4 Ameaças .....	31
4. Conclusão .....	33

## **I. Introdução**

O Ato Farmacêutico e o seu conteúdo encontram-se definidos no Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, legislado pelo Decreto-Lei nº 131/2015 e este refere que um Farmacêutico deve compreender as competências necessárias à realização de qualquer atividade inerente à profissão, nomeadamente na farmácia de oficina, farmácia hospitalar, análises clínicas, indústria farmacêutica, assuntos regulamentares e outras áreas ligadas ao doente, ao medicamento e à saúde pública. (29)

Com o aproximar do final dos estudos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, surge no plano curricular, a necessidade de realizar o estágio curricular com o intuito de integrar e ambientar os futuros profissionais de saúde no mercado de trabalho extremamente diversificado. Para além de pudermos ingressar numa carreira de farmacêutico comunitário, existem outras opções de carreira em farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, área regulamentar, análises clínicas, entre outras.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, com estas diferentes áreas de atuação em mente, disponibiliza, em conjunto com várias entidades, oportunidades de estágios diversificados para os seus estudantes, para além do estágio obrigatório em farmácia de oficina.

Com o decorrer do curso, deparei-me que várias áreas de atividade farmacêutica não despertavam o meu interesse ou que não apresentava vocação para desempenhar as suas tarefas. Contudo, com a possibilidade de frequentar a Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento, de cariz obrigatório na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, concluí que se tratava de uma área que me despertava grande interesse e me deixara intrigado. Com isto em mente, e com a oportunidade de realizar um estágio nessa área, optei por realizar um estágio curricular na consultora farmacêutica Owlpharma Consulting, Lda. que se apresentava como uma empresa especializada em Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia de Qualidade.

Este relatório de estágio visa descrever as atividades realizadas neste estágio curricular, sob a orientação do Dr. Ricardo Andrade desde 9 de janeiro de 2017 a 31 de março de 2017.

## **2. Owlpharma Consulting, Lda.**

A Owlpharma Consulting, Lda. (Owlpharma) é uma empresa de consultoria especializada para o setor farmacêutico nas áreas de Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia de Qualidade que se encontra sediada no Instituto Pedro Nunes (IPN), uma incubadora de empresas, localizada em Coimbra, cujo objetivo é apoiar o crescimento de pequenas, novas empresas.

A Owlpharma foi criada no final do ano de 2013, e presta serviços especializados, em articulação com autoridades competentes a nível nacional e internacional, em conformidade com a legislação aplicável, relacionados com medicamentos de uso humano, dispositivos médicos, suplementos alimentares e cosméticos, ao longo do ciclo de vida destes produtos de saúde. (30)

## **3. Análise SWOT**

A apresentação do relatório de estágio sobre a minha experiência na empresa Owlpharma, segue a forma de análise SWOT, como é requerido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

A análise SWOT, do inglês *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), serve como uma ferramenta de análise que possibilita uma avaliação geral de uma atividade, permitindo destacar pontos fortes e fracos internos bem como as oportunidades e ameaças externas. Utilizando esta ferramenta, vou descrever a minha experiência de estagiário na Owlpharma, de forma imparcial e concreta, de forma a que seja perceptível o meu balanço final do estágio que realizei.

### **3.1 Pontos fortes**

#### Equipa da Owlpharma

A Owlpharma é uma empresa recente, composta por uma equipa jovem, competente e dinâmica. Estas características foram perceptíveis quando fomos recebidos e foram fulcrais para uma boa integração da minha parte e da minha colega de estágio Marta Silva. Dentro desta equipa foi fácil sentir-me à vontade para entrar no ritmo de trabalho, colocar dúvidas e fazer sugestões sem qualquer constrangimento. Dentro de cada setor de especialização encontrei pessoas extremamente qualificadas e amigáveis que me ensinaram imenso nas mais

diversas tarefas e projetos dentro das áreas de Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia de Qualidade.

### Formações iniciais

No primeiro dia de estágio, após uma breve introdução sobre o espaço do Instituto Pedro Nunes e a história da Owlpharma, dada pelo Dr. César Gonçalves, recebemos uma formação interna pela Dra. Ana Grilo sobre Farmacovigilância, que permitiu relembrar as bases lecionadas na Unidade Curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia. Com esta formação, fomos também contextualizados com os trabalhos e projetos que começaríamos por realizar nesta área de Farmacovigilância. Na segunda semana de estágio, recebemos uma manhã de formações internas, uma sobre Publicidade dos Medicamentos e a outra sobre Assuntos Regulamentares do Medicamento, dadas pelo Dr. Ricardo Andrade e Dra. Ana Andrade, respetivamente. Esta última formação, revelou-se extremamente importante porque me permitiu rever conceitos da Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento e porque explicou futuras tarefas que viríamos a realizar. Estas formações foram fundamentais para facilitar a minha integração na empresa e compreender melhor aquilo que eram as tarefas e projetos no dia-a-dia da Owlpharma.

### Diversidade de tarefas realizadas

Como mencionei anteriormente, a Owlpharma é uma empresa especializada no setor farmacêutico com ênfase nas áreas de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia de Qualidade. Desta forma, tive a possibilidade de realizar tarefas diversificadas ao longo do meu estágio, sendo este um dos principais pontos fortes de um estágio numa consultora farmacêutica.

Relativamente à área de Assuntos Regulamentares, realço:

- Colaboração na realização de uma Adenda Não Clínica;
- Preparação de alterações de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), através da plataforma *online* do INFARMED (SMUH-ALTER);
- Colaboração na transferência de AIMs;
- Elaboração e revisão (tradução do Inglês para Português) de Resumo da Características do Medicamento (RCM), Folhetos Informativos (FIs) e Rotulagens, segundo o formato QRD;
- Revisão de artes gráficas de FIs e Rotulagens;

- Colaboração na realização de um *Risk Management Plan* (RMP);
- Colaboração na realização múltiplos de *Bridging Reports*;

Relativamente à área de Farmacovigilância, realço:

- Pesquisa nacional e internacional de Reações Adversas ao Medicamento (RAM) na literatura, com a periodicidade semanal e mensal;
- Tradução de artigos para reportar casos de RAM, utilizando termos MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*);
- Colaboração na realização de Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR), incluindo a pesquisa internacional associada;

Por fim, relativamente à área de Garantia de Qualidade, realço:

- Colaboração na submissão de documentação para o licenciamento de distribuição por grosso de medicamentos e dispositivos médicos;
- Projeto relacionado com Validação de Limpeza relativo à Indústria Farmacêutica.

Ao longo do estágio, realizei as tarefas que me foram delegadas com todo o profissionalismo possível, recorrendo à equipa da Owlpharma sempre que me encontrava com dúvidas, tendo completa noção das minhas limitações relativamente às minhas capacidades de pôr em prática os conhecimentos teóricos adquiridos na faculdade.

#### Desenvolvimento de competências

Para além dos ensinamentos teóricos e práticos que adquiri ao longo do estágio que consolidaram os meus conhecimentos académicos, destaco que este estágio numa consultora me permitiu desenvolver e aperfeiçoar competências linguísticas, informáticas e bibliográficas.

Relativamente à língua inglesa, considero-me bastante qualificado, com facilidade na compreensão escrita e oral, e com boa capacidade de escrita e comunicação oral. Contudo, na área regulamentar e de farmacovigilância, somos confrontados diariamente com expressões e vocabulário técnico, que não são utilizadas de forma comum no dia-a-dia, tornando-se num desafio conseguir compreender e traduzir eficazmente aquilo que está escrito. Felizmente, existem ferramentas que auxiliam neste processo, como por exemplo o MedDRA. Por outro lado, dada a vasta experiência da equipa da Owlpharma senti que era relativamente fácil conseguir tirar as minhas dúvidas. Com isto, considero que o meu leque

de vocabulário inglês, que falhava relativamente a termos técnicos e expressões foi bastante desenvolvido e aperfeiçoado ao longo do meu estágio.

No que diz respeito às capacidades informáticas e bibliográficas, senti uma evolução brutal das minhas capacidades informáticas, devido ao contacto constante com as ferramentas de trabalho no computador. Realço a minha evolução com o Microsoft Office®, principalmente com a introdução ao Microsoft Outlook®, ao aperfeiçoamento das minhas capacidades com o Microsoft Word®, do qual descobri funcionalidades como as alterações destacadas e inserção de comentários, e com o Microsoft Excel®. Surgiu também a oportunidade, de ao longo do meu estágio contactar com a plataforma SMUH-ALTER do INFARMED, para submeter alterações aos termos de AIM. Relativamente às minhas capacidades bibliográficas, desenvolvi métodos de pesquisa na base de dados PubMed® e em revistas médicas nacionais, importantes para a recolha de informação de farmacovigilância.

### Responsabilidade e autonomia

Logo na primeira tarefa que me foi atribuída como estagiário, deparei-me com um grau bastante elevado de autonomia e responsabilidade ao qual não estava à espera. Embora todo o trabalho que realizei ao longo do estágio tivesse de ser avaliado e revisto por um elemento da Owlpharma, senti que as minhas decisões, observações e escolhas ao longo das tarefas tinham impacto no resultado final. Ao longo do estágio, senti-me cada vez mais autónomo e responsável na realização das tarefas, com um desenvolvimento acentuado nas minhas capacidades de organização de forma a conseguir gerir várias tarefas e os respetivos prazos. Tudo isto permitiu que eu evoluísse e me preparasse para projetos mais difíceis e trabalhosos.

## **3.2 Pontos fracos**

### Trabalho diário dependente das necessidades dos clientes

Uma vez que a Owlpharma é uma consultora farmacêutica, o trabalho e tarefas diárias que podem ser dadas aos estagiários são muito dependentes das necessidades e pedidos dos clientes para os serviços da empresa e da nossa capacidade e conhecimentos de os realizar. A carga de trabalho ao longo do estágio não incluiu uma rotina diária, excluindo a realização de uma pesquisa semanal de grande importância, sendo que as tarefas que me eram delegadas ao longo do estágio foram muito variáveis. Desta forma, existiram ocasiões em que tinha 3 ou 4 tarefas para fazer num curto espaço de tempo, como existiram ocasiões

em que não tinha qualquer tarefa que me pudesse ser delegada, tempos que preenchi com tarefas pessoais e pesquisas de cariz informacional e educacional para o meu futuro.

#### Falta de feedback inicial

No primeiro mês do meu estágio senti que existiram algumas tarefas que realizei das quais não obtive qualquer feedback, como por exemplo traduções. Teria sido fácil obter esse feedback, perguntando aos elementos da Owlpharma acerca das tarefas que realizei. Contudo, no primeiro mês do estágio ainda não tinha a confiança necessária para o fazer. No entanto, com o decorrer do estágio, este ponto fraco foi desaparecendo, e fui obtendo mais feedback relativamente às tarefas que me eram delegadas juntamente com sugestões e alterações que deveria fazer. Esta informação permitiu-me crescer e aperfeiçoar a realização das tarefas.

#### Necessidade de transportar diariamente o computador pessoal

Antes de iniciar o estágio, fomos contactados pela Owlpharma, e foi-nos pedido que trouxéssemos o nosso computador pessoal para o estágio. Isto porque, a grande parte do trabalho que iria ser realizado ao longo do estágio seria feito no computador, recorrendo às ferramentas de trabalho habituais e recorrendo à Internet. Compreensivelmente, a Owlpharma não tem computadores a mais no escritório que pudesse disponibilizar aos dois estagiários, sendo por isso pedido que utilizássemos o nosso computador pessoal. Para mim, que utilizo o computador com grande regularidade em casa, tornou-se bastante inconveniente transportar diariamente o computador portátil e acessórios de um lado para o outro. Contudo, utilizando o meu computador ao longo do estágio, permitiu que eu descobrisse novas funcionalidades, úteis para trabalhos que venha a realizar no futuro.

### **3.3 Oportunidades**

#### Possibilidade de realizar estágio em indústria/consultoria

A oportunidade de realizar um estágio em indústria, para além do estágio em farmácia de oficina, disponibilizado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, foi uma mais valia para o meu futuro como profissional de saúde. Sendo a área regulamentar aquela que mais me intrigava na faculdade e que considerava como mais adequada para mim, este estágio na Owlpharma, permitiu-me confirmar que de facto, esta área é aquela na qual eu vou ingressar. Caso tivesse optado por realizar apenas estágio em farmácia de oficina, iria

entrar no mercado de trabalho com incertezas relativamente àquilo que gostaria de vir a fazer, dificultando o meu processo de escolha do caminho para a minha carreira profissional.

#### Conhecer o mercado farmacêutico e os seus mecanismos

A Owlpharma, como consultora no setor farmacêutico, contacta no dia-a-dia com clientes nacionais e internacionais e com autoridades competentes, de forma a realizar os seus serviços de consultoria. Ao estar dentro do escritório da empresa, fui aprendendo, por vezes simplesmente ouvindo os elementos da Owlpharma a comunicar entre si, como funcionava o mercado e os mecanismos de regulação e comunicação constante entre as partes interessadas. Trata-se de um mercado extremamente complexo e altamente regulamentado, que requer uma atenção ao detalhe redobrada na realização das tarefas. Considero que esta oportunidade de começar a conhecer o mercado no qual me vou inserir é uma mais valia, que me permitirá fazer decisões acertadas para entrar com sucesso neste setor bastante competitivo.

#### Áreas de atuação da Owlpharma

Como tenho mencionado ao longo deste relatório, a Owlpharma é uma empresa especializada nas áreas de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia de Qualidade. Dessa forma, ao longo do estágio, tive a oportunidade de realizar tarefas em cada uma destas áreas. Isto possibilitou que eu tivesse um primeiro contacto com várias situações de trabalho, permitindo-me avaliar os prós e os contras de cada área, relativamente aos meus gostos e vocações. Dessa forma, concluí que de facto, a área regulamentar é a minha área favorita, na qual me vejo a trabalhar no futuro, seguida da área de Farmacovigilância que me surpreendeu pela positiva, apresentando um bom balanço entre tarefas de rotina e tarefas ocasionais. Sinto que tive a oportunidade de adquirir um leque alargado de novos conhecimentos nas mais diversas áreas de atuação da Owlpharma que dizem respeito ao ciclo de vida do medicamento, que poderei vir a utilizar no meu futuro.

### **3.4 Ameaças**

#### Bases adquiridas pelas unidades curriculares

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é bastante diversificado e corretamente abrange múltiplas áreas do ciclo de vida do medicamento. Contudo, a Unidade Curricular de Gestão e Garantia de Qualidade, apesar de fornecer as



bases das Boas Práticas de Fabrico e Boas Práticas de Distribuição, entre outras, carece de uma componente mais prática, de maneira a ambientar e introduzir um primeiro contacto prático, especialmente útil para aqueles que pretendem seguir indústria farmacêutica e a área de Garantia de Qualidade. Por outro lado, a junção das Unidades Curriculares de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia, enquanto correta, a meu ver, do ponto de vista educacional, e de forma a diminuir a carga do 1º Semestre do 5º Ano do curso, levou a que a matéria lecionada em Farmacovigilância não pudesse ser mais detalhada, tratando-se de uma área fundamental do ciclo de vida do medicamento, com a qual me deparei durante grande parte do meu estágio na Owlpharma.

#### Esforço adicional para o estágio curricular

O estágio curricular que conta efetivamente para o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas engloba um estágio em farmácia comunitária ou em farmácia comunitária e farmácia hospitalar. Tudo o que for adicional a estes estágios, que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra disponibiliza, é visto como valor acrescentado ao estágio, sendo necessário um esforço adicional dos estagiários que pretendem realizar este tipo de estágio em indústria por exemplo. A minha vontade de realizar um estágio na área regulamentar, para ter um primeiro contacto de trabalho neste setor, teve como ameaça o esforço adicional que teria de realizar no estágio em farmácia comunitária para conseguir cumprir ambos os estágios até ao fim de Agosto. Por este mesmo motivo, acredito que existem outros estudantes que tiveram este esforço adicional, e outros desistiram da realização destes estágios noutras áreas devido a esta ameaça. Era uma mais valia para o setor farmacêutico, se os estudantes pudessem realizar outros estágios que fossem igualmente reconhecidos tal como o estágio em farmácia comunitária, de forma a ambientar estes estudantes ao mercado de trabalho que os espera.

#### **4. Conclusão**

Considero que o meu primeiro contacto com o mundo de trabalho foi um sucesso e tenho de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a toda a equipa da Owlpharma que nos recebeu da melhor forma possível. Este estágio permitiu alargar os meus conhecimentos académicos, com situações práticas e reais do mundo de trabalho e sinto que desenvolvi competências essenciais para ter sucesso no futuro. Saio deste estágio com uma visão diferente daquilo que é o mercado de trabalho e da comunicação que existe entre as diferentes áreas dentro do setor farmacêutico. Sinto que usufruí da melhor forma possível o tempo que passei na Owlpharma, com sensação de dever cumprido e profissionalismo nas tarefas que me foram delegadas, que contribuí para o bom estar que é característico da empresa, que criei laços com os elementos da Owlpharma e saio com o desejo de no futuro, poder voltar.

### 3. Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

## Farmácia Nazareth

# Índice

1. Introdução.....	36
2. Farmácia Nazareth .....	37
3. Análise SWOT.....	37
3.1 Pontos fortes .....	37
3.2 Pontos fracos.....	40
3.3 Oportunidades .....	42
3.4 Ameaças.....	44
4. Conclusão.....	46

## **I. Introdução**

O Ato Farmacêutico e o seu conteúdo encontram-se definidos no Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, legislado pelo Decreto-Lei nº 131/2015 e este refere que um Farmacêutico deve compreender as competências necessárias à realização de qualquer atividade inerente à profissão, nomeadamente em farmácia comunitária, farmácia hospitalar, análises clínicas, indústria farmacêutica, assuntos regulamentares e outras áreas ligadas ao doente, ao medicamento e à saúde pública. (29)

No 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas somos confrontados com o tão aguardado estágio curricular. Nesta unidade curricular temos de realizar um estágio em farmácia comunitária. Este estágio tem como objetivo enquadrar os finalistas no contexto de trabalho que será o futuro de muitos deles. Trata-se do culminar da nossa aprendizagem académica, na qual somos confrontados diariamente com situações reais, algumas delas fora do comum.

Após terminado o meu estágio em indústria na empresa Owpharma Consulting, Lda. iniciei o meu estágio na Farmácia Nazareth, farmácia situada na rua Ferreira Borges, na tradicional Baixa de Coimbra. A escolha desta farmácia para a realização do meu estágio foi fundamentada com um interesse em estagiar na Baixa de Coimbra, associada ao facto de pretender estagiar numa farmácia mais pequena.

Pouco antes de iniciar o meu estágio na Farmácia Nazareth fiquei a saber que iria ocorrer uma transferência da farmácia para a Avenida Dom Afonso Henriques. Desse modo, neste estágio tive a oportunidade única de acompanhar e auxiliar no processo de transferência da farmácia, no qual entrarei em maior detalhe à frente.

Este relatório visa descrever as atividades realizadas neste estágio curricular, sob a orientação da Dra. Patrícia David desde 3 de abril de 2017 a 31 de julho de 2017.

## **2. Farmácia Nazareth**

A Farmácia Nazareth, inicialmente situada na Baixa de Coimbra, era a farmácia mais antiga da cidade de Coimbra, fundada a 1815, bem expresso no tapete à entrada da farmácia. O ambiente tradicional e clássico que irradiava desta farmácia tão antiga devia-se em grande parte ao seu teto e mobiliário secular eficazmente preservados de forma a criar um espaço de saúde único no país. No entanto, com a transferência da farmácia para novas instalações, a Farmácia Nazareth aparece agora como uma farmácia ampla e moderna, tentando manter os princípios fundamentais de farmácia que praticavam na Baixa.

## **3. Análise SWOT**

A minha experiência na Farmácia Nazareth, que vou descrever neste relatório de estágio, segue a forma de análise SWOT, como é requerido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

A análise SWOT, do inglês *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), serve como uma ferramenta de análise que possibilita uma avaliação geral de uma atividade, permitindo destacar pontos fortes e fracos internos bem como as oportunidades e ameaças externas. Utilizando esta ferramenta, vou descrever a minha experiência de estagiário na Farmácia Nazareth, tanto nas antigas como nas novas instalações, de forma imparcial e concreta, de forma a que seja perceptível o meu balanço final do estágio, garantidamente único, que realizei.

### **3.1 Pontos fortes**

#### Equipa experiente e amigável da Farmácia Nazareth

A equipa de trabalho que me acolheu no início do meu estágio, era composta pela minha orientadora e por dois técnicos de farmácia, com imensos anos de experiência naquela farmácia.

No meu primeiro dia de estágio, fui recebido de forma muito amigável pelos membros da equipa e foi-me apresentado o espaço físico da farmácia.

Após esta breve apresentação da equipa e do espaço, foi-me delegada a primeira tarefa. Face à forma como a tarefa me foi direcionada, e da forma como me foram auxiliando e tirando dúvidas ao longo do processo, facilmente me apercebi que esta equipa de trabalho era muito experiente, habituada a lidar com estagiários, e que poderia contar com eles no futuro sem qualquer hesitação. Deste modo, logo primeiro dia, de certa forma, senti-me

acomodado ao espaço, o que permitiu que eu tivesse uma boa transição entre o estágio em indústria e este estágio em farmácia comunitária.

#### Possibilidade de iniciar o estágio sozinho

Ao longo de cerca de 80% do meu estágio na farmácia Nazareth, fui o único estagiário presente naquela farmácia. Considero isto um ponto forte, uma vez que deste modo, no início do meu estágio, a minha orientadora conseguiu fazer um ensinamento personalizado e detalhado, adequado aos meus pontos fortes e pontos fracos como estagiário. Caso tivesse começado o estágio com outro colega, os ensinamentos seriam mais generalizados, e a curva de aprendizagem poderia não ser a mais adequada aos meus conhecimentos.

Desta forma, sinto que foi uma mais valia ter feito grande parte do estágio sozinho.

#### Formação inicial interna e formações externas

Nas primeiras semanas do meu estágio, o ritmo de aprendizagem foi extremamente elevado. A minha orientadora fez questão de me lecionar acerca de todos os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) expostos na zona de atendimento, bem como alguns que se encontravam na zona de armazenamento (aqueles que tinham maior rotação). Isto foi feito, uma vez que eu iria começar a fazer atendimentos pouco após o início do meu estágio.

Ao longo das primeiras semanas, sempre que houvessem tempos mais calmos, era instruído de forma detalhada sobre os mais variados produtos presentes na farmácia, desde protetores solares e produtos de dermocosmética a escovas de dentes e pastas dentífricas.

No fim do primeiro mês do meu estágio, fruto destas lições por parte da minha orientadora, já me sentia de certa forma confortável com os produtos presentes na zona de atendimento, de forma a fazer escolhas e aconselhamentos adequados aos produtos que viria a ceder.

Por outro lado, ao longo de todo o meu estágio, foi-me possibilitada a hipótese de participar em diversas formações externas, sobre vários temas, que me viriam a ajudar no decorrer do resto do meu estágio, como por exemplo formações sobre a pele e proteção solar, técnicas inalatórios e técnicas de venda como o “cross-selling” e o “up-selling”.

Sinto que estas formações (tanto as internas como as externas), foram fundamentais para que eu pudesse ter um melhor desempenho ao nível dos atendimentos que fui realizando ao longo do estágio.

### Farmácia histórica no centro da Baixa de Coimbra

Cerca de dois terços do meu estágio foram realizados na Farmácia Nazareth, enquanto esta se encontrava onde permaneceu durante 202 anos, na Rua Ferreira Borges.

Ter tido a possibilidade de estagiar nesta farmácia histórica foi um privilégio e um dos maiores pontos fortes deste estágio curricular. O facto de estagiar nesta farmácia permitiu-me experienciar o dia-a-dia da Baixa de Coimbra, e observar o acentuado crescimento turístico da cidade.

Desse modo, ao longo do meu estágio, uma parte considerável dos atendimentos que fiz, foram realizados a turistas, com os mais diversos problemas, tendo de recorrer múltiplas vezes às capacidades linguísticas da minha orientadora de forma a conseguir fazer um atendimento adequado e apropriado à situação em questão.

Graças a este contacto permanente com turistas, melhorei imensamente as minhas competências linguísticas, principalmente no inglês que utilizava diariamente para comunicar com este tipo de utentes.

### Diversidade de tarefas realizadas

Ao longo destes meses que estive inserido na equipa da farmácia Nazareth, foram-me delegadas imensas tarefas, todas elas de cariz essencial para o bom funcionamento de qualquer farmácia.

Primeiramente, fui responsável pela receção das encomendas dos fornecedores da farmácia, através do SIFARMA, sendo que enquanto arrumava os produtos nos respetivos lugares da farmácia, foi-me pedido que conferisse, de forma breve, os stocks e prazos de validade reais e comparando com aqueles que se encontravam no SIFARMA. Desta forma, diariamente havia uma verificação dos stocks e prazos de validade dos produtos da farmácia, demonstrando uma boa gestão dos mesmos. Com isto, sempre que existisse um erro de stock seria investigada a causa o mais depressa possível, e quando houvessem erros nos prazos de validade estes seriam prontamente atualizados, de forma a que não fossem cedidos quaisquer produtos fora do prazo de validade, colocando em risco os utentes da farmácia.

Após uma semana de estágio, foi-me pedido que começasse a fazer atendimentos. Deste modo, ao longo do estágio cedi medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), bem como cedi e aconselhei MNSRM. Com o aproximar do verão e com uma vertente muito turística da farmácia (na fase do meu estágio na Baixa de Coimbra), realço a quantidade de



produtos de dermocosmética e proteção solar que cedi ao longo do meu estágio, bem acima do que inicialmente esperava que viesse a fazer.

Em dias de serviço, principalmente na parte da noite, os atendimentos eram ocasionalmente fora do comum, sendo ótimo poder experienciá-los em primeira mão, como pedidos da pílula do dia seguinte, testes de gravidez e pedidos de medicamentos sujeitos a receita médica como benzodiazepinas sem a devida receita médica. Estes últimos, obviamente não eram cedidos.

Para além do trabalho de balcão e atendimentos, tive a oportunidade de fazer múltiplas medições de tensão arterial tanto aos utentes fidelizados da farmácia, bem como a turistas e pessoas de passagem. Sinto que é uma mais valia poder realizar estas medições e fazer aconselhamentos personalizados após realizar múltiplas perguntas acerca dos sintomas e da medicação que as pessoas faziam. É também uma mais valia, realizar este serviço de forma gratuita, dada a simplicidade desta tarefa, apesar de muito importante para os doentes.

No meu estágio, houve também uma vertente considerável de ensinamentos e tarefas logísticas como a criação de devoluções, desde produtos fora do prazo de validade a duplicações de encomendas por parte dos fornecedores, e a eventual regularização dessas mesmas devoluções. Foi-me também explicado o processo de registo de compra e vendas de benzodiazepinas e psicotrópicos, bem como o processo de preenchimento dos respetivos formulários após a criação de medicamentos manipulados (que infelizmente não tive a oportunidade de fazer).

Semanalmente, foi-me pedido que fizesse um controlo da temperatura ambiente e do frigorífico de forma a verificar se ocorreu alguma irregularidade que viesse a comprometer a estabilidade dos medicamentos tanto na zona de atendimento, como na zona de armazenamento. Pontualmente, devido a circulares de recolha de medicamentos, quer por parte do INFARMED, quer por parte do próprio laboratório, verificava se tínhamos o produto em questão, nos lotes mencionados, de forma a averiguar se seria necessário realizar uma devolução do mesmo.

### **3.2 Pontos fracos**

#### Início de atendimentos ligeiramente cedo

Tendo começado o meu estágio numa segunda-feira, ao longo dessa primeira semana de estágio, foi-me pedido que acompanhasse de perto os atendimentos que eram realizados, nos momentos em que não tinha quaisquer tarefas. Desse modo, aos poucos, fui

compreendendo o programa SIFARMA e suas nuances para os diferentes tipos de atendimentos realizados (p. exemplo: com receita médica, sem receita médica, vendas suspensas, vendas a crédito, etc.).

No primeiro sábado de estágio, ainda que breve, tive o meu primeiro contacto ao balcão começando a fazer atendimentos, principalmente a turistas, uma vez que o meu colega não falava inglês.

No início da semana seguinte, uma vez que um dos técnicos da equipa se ausentou para férias, houve espaço para eu me integrar por completo ao balcão de forma a realizar atendimentos de forma regular a partir de então. Embora concorde com a abordagem da minha orientadora no sentido de agilizar o processo de início de atendimentos de forma a que o estagiário tenha a oportunidade de experienciar um maior número de situações reais, sinto que este começo definitivo ao balcão a partir da segunda semana foi ligeiramente cedo demais. Digo isto, uma vez que ainda não tinha assimilado o programa SIFARMA na sua totalidade de forma a cometer o menor número de erros possíveis e por outro lado ainda não tinha bem a noção onde estavam todos os produtos da farmácia. Porém, posso concordar, em certo modo, com esta abordagem metodológica, uma vez que é ao fazermos as coisas nas situações reais que aprendemos mais, independentemente de alguns erros que possamos vir a cometer pelo caminho.

Contudo, sinto que o tempo ideal para começar a fazer atendimentos, a meu ver, é a partir da terceira semana de estágio.

#### Diminuição do tempo de atendimentos na fase final do estágio

Após a transferência da farmácia para a Avenida Dom Afonso Henriques, uma parte considerável do meu estágio consistiu fora da zona de atendimento. Tratando-se de uma farmácia nova e ampla era necessário preencher as várias prateleiras com novos lineares e novas referências dos mais variados grupos e marcas de laboratórios de dermocosmética. Desse modo, após a abertura da farmácia, uma grande quantidade de encomendas que chegavam diariamente eram me reencaminhadas, para dar entrada desses produtos. Não se tratava de uma tarefa difícil. Contudo, era necessário verificar as quantidades dos produtos das encomendas, criar códigos alternativos, associar à respetiva prateleira, calcular e inserir os preços de venda para todos os produtos de todas as encomendas. Assim sendo, existiram dias, em que o meu trabalho na farmácia consistia em receber as encomendas diárias dos

nossos principais fornecedores e dar entrada das tais encomendas trabalhosas acima mencionadas.

### Produção de medicamentos manipulados

Ao longo do meu estágio não tive a oportunidade de auxiliar ou observar a produção de medicamentos manipulados uma vez que a quantidade de pedidos desta natureza eram muito escassos.

## **3.3 Oportunidades**

### Possibilidade de auxiliar e experienciar numa transferência de farmácia

Aquilo que posso realçar como maior destaque no meu estágio curricular, é sem dúvida ter tido a oportunidade de acompanhar a transferência da Farmácia Nazareth.

Como tinha mencionado, antes de iniciar este estágio, fiquei a par da eventual mudança que viria a ocorrer. Com o início do estágio, levantei a questão relativamente a estimativas de quando seria a transferência propriamente dita, sendo-me transmitido que a fase de vistoria por parte do INFARMED ainda não tinha sido agendada. Deste modo, a transferência da farmácia ainda estava um pouco longe, isto em abril. Com o desenrolar das semanas, foram-se obtendo novidades acerca deste longo processo e por volta do final de maio a vistoria pelo INFARMED foi realizada.

Posso revelar também, que tive a oportunidade de receber em primeira mão a notificação pelo INFARMED, através de uma chamada telefónica, da emissão do alvará que dava a luz verde para a tão aguardada transferência da farmácia. Com isto, as semanas de preparação da mudança, foram acompanhadas de vários momentos de nostalgia e notificações diárias aos clientes fidelizados da farmácia, quanto à sua mudança para as novas instalações.

Então, no dia 11 de junho de 2017, às 9 horas de manhã, após um exaustivo dia e noite de serviço do feriado do dia 10 de junho, a farmácia histórica da Baixa fechava as portas.

O que se seguiu até ao dia da abertura nas novas instalações, quarta-feira dia 14, foram imensos dias e noites de arrumação e organização apressada do novo espaço. Um elemento da equipa ficou encarregue de arrumar e empacotar todo o material presente na farmácia antiga, enquanto que o resto da equipa, onde me incluía, recebia os produtos previamente empacotados, bem como novos produtos de extensas encomendas que foram

recebidas para a abertura do novo espaço. Foi necessário um sacrifício imenso por parte da equipa de trabalho, devido aos reduzidos recursos humanos disponíveis para uma tarefa tão exaustiva como esta. Contudo, depois de muito trabalho e poucas horas de sono, a farmácia estava pronta (de certa forma) para abrir. Os momentos de entreatajuda que passei com a equipa da farmácia foram únicos e levo excelentes recordações destes momentos da transferência da farmácia.

Mesmo após a abertura, o trabalho estava longe de acabar. Existiam encomendas atrasadas que chegariam ao longo das seguintes semanas e existia um espaço novo ao nosso dispor do qual tínhamos que organizar de forma a aproveitá-lo da melhor forma possível.

#### Possibilidade de estagiar em dois locais diferentes com populações diferentes

Graças à alteração da farmácia para uma zona diferente de Coimbra, tive a oportunidade de experienciar duas realidades diferentes daquilo que é o dia-a-dia em farmácia comunitária.

Enquanto na Baixa de Coimbra, o tipo de clientes da farmácia podia ser dividido em dois. Um deles consistia numa população mais envelhecida e fidelizada que recorria à farmácia, em grande parte, para levantar a sua medicação crónica. A outra metade consistia em turistas que procuravam produtos de dermocosmética ou medicamentos não sujeitos a receita médica de forma a resolver pequenos problemas de saúde.

Com a mudança de instalações verificou-se uma mudança da população alvo da farmácia. Deixando de estar na Rua Ferreira Borges, a grande componente de turismo desapareceu quase na totalidade. Por sua vez, foi possível identificar uma maior componente de população mais jovem, fruto da nova localização da farmácia.

Por outro lado, uma vez que a mudança foi realizada em Junho, observou-se uma diferença significativa relativamente ao movimento na farmácia. Na Baixa, devido à grande quantidade de turismo, havia sempre entrada de clientes na farmácia, não havendo praticamente alturas mortas na farmácia. Contudo, com a mudança, observaram-se algumas alterações a este respeito, sendo evidente um aumento de movimento no início e ao final do dia, sendo que por sua vez existiam porções da tarde com muito pouco movimento.

Foi extremamente gratificante e enriquecedor para o meu estágio curricular poder observar estas diferenças evidentes no tipo de clientes e tipo de pedidos que nos eram solicitados.

### Ligação entre Farmácia Nazareth e Farmácia Rodrigues da Silva

A Farmácia Nazareth e a Farmácia Rodrigues da Silva pertencem ao mesmo proprietário. Deste modo, principalmente enquanto a farmácia se encontrava na Rua Ferreira Borges, onde a Farmácia Rodrigues da Silva também se situa, era comum haver entreajuda entre as farmácias, principalmente em questões relacionadas com stocks e produtos esgotados.

Quando a Farmácia Nazareth mudou de instalações, foi feita questão de reencaminhar alguns dos nossos utentes fidelizados para a Farmácia Rodrigues da Silva.

Com isto, tive oportunidade de conhecer bem a equipa e as instalações da Farmácia Rodrigues da Silva.

### **3.4 Ameaças**

#### Pouca flexibilidade no horário de estágio

Duas semanas após o início do meu estágio na Farmácia Nazareth, recebemos a notícia que um colega de trabalho, que na semana anterior se encontrava de férias, deu entrada no hospital e estava internado. Futuramente, viemos a saber que havia necessidade de ser operado e se encontrava em lista de espera. Deste modo, durante todo o meu estágio, a equipa da Farmácia Nazareth esteve reduzida à minha orientadora e ao outro técnico de farmácia. Assim, sem me ter sido pedido, senti necessidade de ajudar a preencher algumas lacunas a nível de horários para certificar que os instantes em que a farmácia estava aberta com apenas um elemento da equipa eram reduzidos. Desta forma, ao longo do meu estágio não tive grande flexibilidade no meu horário, estando sempre presente até ao fecho da farmácia ao fim do dia. Em algumas situações teria sido agradável ter tido a oportunidade de sair ligeiramente mais cedo do estágio, mas a vontade/necessidade de ajudar a equipa de trabalho não mo permitiu.

#### Teoria difere da prática

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas engloba unidades curriculares como Farmacoterapia, Farmácia Clínica e Intervenção Farmacêutica nos Autocuidados de Saúde. Nestas unidades curriculares, são nos transmitidos ensinamentos sobre o ato farmacêutico e aquilo que pode ser feito em farmácia comunitária sob a forma de aconselhamentos e serviços farmacêuticos que podemos realizar. A unidade de Farmácia Clínica foca em grande parte o papel que o farmacêutico tem na realização de

certos serviços como o acompanhamento farmacoterapêutico e a revisão da medicação. Estes serviços enquanto valiosos do ponto de vista teórico, uma vez que permitem o acompanhamento contínuo das terapias dos clientes da farmácia bem como rever a medicação de modo a detetar problemas das terapêuticas instituídas, na prática são difíceis de concretizar.

Numa farmácia com uma equipa pequena, constituída por um pequeno número de farmacêuticos, a realização destes serviços é impossível do ponto de vista logístico, uma vez que não existe tempo, nem pessoas para a sua realização.

Este tipo de serviços só é possível com equipas de trabalho mais extensas, com capacidades de alocar recursos humanos neste sentido. Nessas situações, a possibilidade de realizar acompanhamentos farmacoterapêuticos e revisões da medicação pode ser vista como uma mais valia para a farmácia e para a saúde dos seus utentes.

Uma vez que a Farmácia Nazareth é composta por uma equipa mais pequena, muitos dos ensinamentos transmitidos nesta unidade curricular não foram devidamente aproveitados uma vez que não havia oportunidade de os utilizar.

Gostaria de mencionar também, que enquanto que reconheço o esforço e conhecimentos transmitidos em Intervenção Farmacêutica nos Autocuidados de Saúde, quando iniciei o estágio na farmácia reconheci que existia uma falha considerável no meu conhecimento ao nível dos MNSRM. Mais agravante é esta falha uma vez que estes seriam os medicamentos que eu viria a utilizar nos meus aconselhamentos e intervenções farmacêuticas no decorrer do meu estágio. A meu ver, seria melhor dissociar esta unidade curricular da componente de Fitoterapia, de modo a que fosse dado maior destaque na nossa aprendizagem no ramo da Intervenção Farmacêutica.

#### **4. Conclusão**

Concluo o meu estágio em farmácia comunitária com a sensação de dever cumprido. Sinto que ajudei a Farmácia Nazareth da melhor maneira que sabia e podia e sinto que as minhas capacidades como farmacêutico foram testadas e enaltecidas. Sei, contudo, que existirá sempre espaço onde poderei melhorar e que terei sempre alguma coisa que possa aprender e pôr em prática no futuro.

Tenho de agradecer à equipa da farmácia que me acolheu de braços abertos e me ensinou tudo que pôde no curto espaço de tempo que lá passei. Sei que criei amizades com esta equipa de trabalho e que deixei a minha marca de sentido de organização e boa disposição na Farmácia Nazareth.

Foi um privilégio ter tido a oportunidade de participar na transferência da farmácia para as novas instalações e ter ajudado com todas as minhas forças neste processo.

Porventura, apesar de nostálgico, o meu maior privilégio foi ser o último estagiário a passar pela mais bela farmácia de Portugal, a Farmácia Nazareth da Baixa de Coimbra, farmácia que tem formado tão bons farmacêuticos.

Espero um dia inserir-me dentro dessa categoria.

## 4. Bibliografia

- (1) European Medicines Agency - **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report** (Rev 1) 9 December 2013
- (2) European Medicines Agency - **Introductory cover note to the List of European Union reference dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports**; 24 October 2016;
- (3) Medical and Healthcare products Regulatory Agency - **Good Pharmacovigilance Practice Guide**, 2009
- (4) European Medicines Agency – **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file** (Rev 1) 9 April 2013
- (5) Report of CIOMS Working Group V - **Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches**, Geneva 2001
- (6) **Pubmed**<sup>®</sup> [Em linha] [Acedido a 17 de março 2017] Disponível na Internet: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/pubmed.html>
- (7) **Medline**<sup>®</sup> [Em linha] [Acedido a 17 de março 2017] Disponível na Internet: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>
- (8) **Mesh**<sup>®</sup> [Em linha] [Acedido a 17 de março 2017] Disponível na Internet: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/mesh.html>
- (9) **Embase**<sup>®</sup> [Em linha] [Acedido a 25 de março 2017] Disponível na Internet: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
- (10) **Cochrane Library** [Em linha] [Acedido a 26 de março 2017] Disponível na Internet: <http://www.cochranelibrary.com/about/about-the-cochrane-library.html>
- (11) **Cochrane Database of Systematic Reviews** [Em linha] [Acedido a 26 de março 2017] Disponível na Internet: <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/index.html>
- (12) **Cochrane Collaboration** [Em linha] [Acedido a 26 de março 2017] Disponível na Internet: <http://www.cochranelibrary.com/about/about-the-cochrane-collaboration-and-how-to-get-involved.html>
- (13) **CENTRAL** [Em linha] [Acedido a 26 de março 2017] Disponível na Internet: <http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html>



- (14) **ClinicalTrials.gov** [Em linha] [Acedido a 27 de março 2017] Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/>
- (15) **ClinicalTrials.gov Background** [Em linha] [Acedido a 27 de março 2017] Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>
- (16) **ClinicalTrials.gov Results** [Em linha] [Acedido a 27 de março 2017] Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>
- (17) European Medicines Agency – **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1)**, 8 September 2014
- (18) European Medicines Agency – **European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy)**, 16 December 2016
- (19) European Medicines Agency – **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Rules of Procedure**, 3 March 2013
- (20) Joachim Schopfel. **Towards a Prague Definition of Grey Literature. Twelfth International Conference on Grey Literature: Transparency in Grey Literature. Grey Tech Approaches to High Tech Issues.** Prague, 6-7 December 2010, Dec 2010, Czech Republic. pp.11-26, 2010.
- (21) **Open Grey** [Em linha] [Acedido a 28 de Agosto de 2017] Disponível na Internet: <http://opengrey.eu/>
- (22) **Grey Literature Report** [Em linha] [Acedido a 28 de Agosto de 2017] Disponível na Internet: <http://greylit.org/home>
- (23) European Medicines Agency – **CHMP Guideline on detection and management of duplicate individual cases and Individual Case Safety Reports (ICSRs)**, 21 June 2012
- (24) **Oxford Centre for Evidence-based Medicine** [Em linha] [Acedido a 3 de Maio de 2017] Disponível na Internet: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- (25) **GRADE Working Group** [Em linha] [Acedido a 14 de Maio de 2017] Disponível na Internet: <http://www.gradeworkinggroup.org>
- (26) **GRADE Quality of Evidence** [Em linha] [Acedido a 14 de Maio de 2017] Disponível na Internet:

[http://handbook.cochrane.org/chapter\\_12/12\\_2\\_assessing\\_the\\_quality\\_of\\_a\\_body\\_of\\_evidence.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_12/12_2_assessing_the_quality_of_a_body_of_evidence.htm)

- (27) GUYATT, G.H. et al. - **GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations**, BMJ, 336 (2008), 924-926.
- (28) TELFAIR, T. et al. – **Estimating post-marketing exposure to pharmaceutical products using ex-factory distribution data**, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 15 (2006), 749-753.
- (29) **DECRETO-LEI nº 131/2015**. D.R 1ª série. 173 (04-09-2015) 7010 – 7048.
- (30) **Owlpharma Consulting** [Em linha] [Acedido a 9 de março 2017] Disponível na Internet: <http://owlpharma.pt/?lang=pt-pt>