



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Raquel Bártoło Moura Fernandes Vítor

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ensaio Clínicos em
Pediatria” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação,
respetivamente, da Dra. Ana Leite e Silva e do Professor Doutor João
José Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de
Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Raquel Bártolo Moura Fernandes Vítor

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Ensaio Clínico em Pediatria" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Ana Leite e Silva e do Professor Doutor João José Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Eu, Raquel Bártoło Moura Fernandes Vítor, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011149261, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ensaio Clínicos em Pediatria” 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, 3 de setembro de 2018.

Raquel Bártoło Moura Fernandes Vítor

(Raquel Bártoło Moura Fernandes Vítor)

AGRADECIMENTOS

Agora que finalizo o meu percurso académico, não posso deixar de prestar o meu agradecimento:

*À Dra. Ana Leite e Silva, Diretora Técnica, bem como a toda a equipa da Farmácia Coimbra por
todo o carinho com que me acolheram;*

*Ao meu orientador, Professor Doutor João José Sousa, por sempre se mostrar disponível para me
ajudar, por todo o tempo que disponibilizou e conhecimentos que me transmitiu;*

*Aos meus pais, o meu enorme agradecimento por todos os ensinamentos e valores que me
transmitiram.*

*À minha irmã, Sofia Bártolo, pelo amor incondicional, por ser o meu “porto de abrigo”, por me
mostrar as maravilhas do mundo e por me ter acompanhado a cada passo desta aventura – o meu
sincero obrigada!*

*À minha avó, Fernanda Bártolo, e aos restantes familiares, por sempre terem uma palavra de
incentivo e um gesto de carinho.*

Aos verdadeiros amigos, por estarem sempre presentes.

RESUMO

O espectro de atividades do farmacêutico comunitário é amplo e sofreu variadas transformações desde 1449, época em que estes profissionais de saúde eram conhecidos como boticários.

Atualmente, a atividade desenvolvida nas farmácias centra-se, cada vez mais, no cidadão, passando de apenas um local de dispensa de medicamentos, para representar um local de prestação de cuidados de saúde mais próximo do cidadão. A atividade farmacêutica tem um contributo essencial para a comunidade, tanto a nível da promoção de saúde como do bem-estar dos utentes.

Assim sendo, a primeira parte do presente documento único que inclui o Relatório de Estágio e a Monografia, dedica-se à análise dos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do meu estágio curricular em farmácia comunitária. Este foi realizado na Farmácia Coimbra, entre os dias 5 de fevereiro e 14 de maio de 2018, sob a orientação da Dra. Ana Leite e Silva.

Adicionalmente, a segunda parte dedica-se à monografia intitulada “Ensaio Clínicos em Pediatria”, enquadrada no âmbito do preceituado Ato Farmacêutico.

Ao longo das últimas décadas, muitas medidas foram implementadas de forma a melhorar a medicina praticada na população pediátrica. Contudo, um grande caminho permanece por percorrer de forma a suprimir as necessidades desta população.

Esta monografia descreve a relevância dos ensaios clínicos em pediatria, a legislação vigente, os impactos sociais e económicos da mesma e as suas limitações.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária, Farmacêutico, Ensaio Clínicos em Pediatria, Legislação.

ABSTRACT

The role of community pharmacists has been constantly changing since 1449, time when these health professionals were known as apothecaries.

Currently, pharmacies are not only a place for dispensing medication, but a place where different health services are provided, focusing solely on the health promotion and well-being of the patients. Thus, pharmacists play a vital role in the health care of the population.

Therefore, the first part of this document, which includes the Internship Report and the Monograph, is focused on a SWOT (strengths, weaknesses, opportunities and threats) analysis of my internship in community pharmacy. My internship was held at the “Farmácia Coimbra”, between February 5 and May 14, 2018, under the guidance of Dr. Ana Leite e Silva.

In addition, the second part is dedicated to the monograph titled "Pediatrics Clinical Trials", within the framework of the precepted Pharmaceutical Act.

Over the last few decades, several measures have been implemented to improve pediatric medicine. However, further changes need to be done in order to suppress the needs of this population.

This monograph describes the relevance of pediatrics clinical trials, current legislation, the social and economic impacts of it and its limitations.

Keywords: Community Pharmacy, Pharmacist, Pediatrics Clinical Trials, Legislation.

LISTA DE ABREVIATURAS

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

DCI – Denominação Comum Internacional

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weakness, Oppportunities, Threats*

VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, LDA

Parte II

Monografia – Ensaio Clínicos em Pediatria

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EudraCT – Base de dados de Ensaio Clínicos Europeus

PUMA – Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico

SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutico

ÍNDICE

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução	2
2. Análise SWOT	3
2.1 Pontos Fortes	3
2.1.1 Localização	3
2.1.2 Recursos Humanos e acompanhamento	3
2.1.3 Horário de funcionamento e perfil de utentes	4
2.1.4 Sistema Informático	4
2.1.5 Robot	5
2.1.6 Responsabilidade social	5
2.1.7 Serviços farmacêuticos	6
2.1.8 Planificação do estágio	6
2.1.8.1 <i>Back office</i> – realização e receção de encomendas, controlo de prazos de validade e devoluções	6
2.1.8.2 Organização de gôndolas e expositores – a <i>YfWubXjbl</i>	7
2.1.8.3 Atendimento ao público	7
2.1.8.4 Receita eletrónica	8
2.1.8.5 Cedência de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	9
2.1.8.6 Preparações extemporâneas	9
2.2 Pontos Fracos	9
2.2.1 Gestão da farmácia como farmácia de grupo	9
2.2.2 Armazém e atualização de preços	10
2.2.3 Ficha de cliente	11
2.2.4 Receitas manuais e conferência do receituário	11
2.2.5 Receita sem papel	12
2.2.6 Prescrição por Denominação Comum Internacional	12
2.2.7 Preparação de medicamentos manipulados	13
2.2.8 Receitas veterinárias e aconselhamento de produtos para animais domésticos	13
2.3 Oportunidades	14
2.3.1 Relacionamento interpessoal	14
2.3.2 Intervenção em casos de automedicação	14
2.3.3 Produtos de saúde	15
2.3.4 Participação em formações	16

2.4 Ameaças	16
2.4.1 Crise económica	16
2.4.2 Venda de medicamentos fora das Farmácias	17
2.4.3 Recusa de cedência de medicamentos sujeitos a receita médica sem receita	17
2.4.4 Produtos esgotados no armazenista	17
3. Tabela – resumo	18
4. Casos Práticos	19
4.1 Dores de garganta	19
4.2 Tosse com expetoração	19
4.3 Obstipação	20
5. Conclusão	21
6. Bibliografia – Parte I	40

Parte II

Monografia – Ensaio Clínico em Pediatria

1. Introdução	23
2. Importância da realização de Ensaio Clínico em Pediatria	24
2.1 Impossibilidade de extrapolação e erros de medicação	24
3. Enquadramento jurídico	26
3.1 Regulamento n.º 1901/2006	26
3.1.1 Requisitos gerais de autorização de introdução no mercado	26
3.2 Obtenção do consentimento esclarecido	28
3.2.1 Legislação europeia	29
3.2.2 Legislação portuguesa	29
3.3 Integração dos doentes e responsáveis legais no desenvolvimento de medicamentos	30
4. Melhorias observadas após 10 anos da alteração da legislação	31
4.1 Novos medicamentos direcionados à população pediátrica	32
4.2 Áreas terapêuticas	33
4.3 O custo do desenvolvimento pediátrico	34
4.4 Aumento dos ensaios clínicos em pediatria	36
5. Ensaio clínico em oncologia – dificuldades e limitação da legislação	37
6. Conclusão	40
7. Bibliografia – Parte II	42

| Parte I |

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

I. Introdução

O estágio curricular em farmácia comunitária, incorporado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é o momento onde se estabelece a ligação entre os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo de 5 anos de formação académica com a realidade do exercício profissional.

A atividade farmacêutica tem como foco principal o doente. Como tal, é na farmácia comunitária que o farmacêutico tem o contacto privilegiado com a comunidade, zelando pela saúde pública e executando ações de educação dirigidas no âmbito da promoção da saúde. Como agente da saúde pública e, ao abrigo do ato farmacêutico, deve promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. (1)

Este relatório descreve uma análise dos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do meu estágio curricular em concordância com as “Normas Orientadoras da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas”, tratando-se assim de uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*). (2)

O meu estágio foi realizado na Farmácia Coimbra, entre os dias 5 de fevereiro e 14 de maio de 2018, sob a orientação da Dra. Ana Leite e Silva, e com a colaboração de toda a equipa da farmácia, constituída por profissionais competentes e humanos que permitiram o desenvolvimento das minhas competências científicas, técnicas, sociais e humanas.

O meu estágio dividiu-se em 2 fases: inicialmente contactei com todas as atividades que envolvem o *back office* e, posteriormente, a passagem para o atendimento ao público, fase de enorme responsabilidade, crescimento profissional e de integração dos conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica com a prática farmacêutica.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Localização

A Farmácia Coimbra, localizada em Coimbra, esta inserida no centro comercial *CoimbraShopping*, desde 2011. Nesta área existe uma grande envolvente habitacional e variados serviços, destacando-se o Centro de Saúde Norton de Matos, clínicas dentárias e veterinárias. Apesar de ser uma farmácia recente, a sua localização permite uma enorme afluência de utentes, alguns já fidelizados.

O facto de ser uma farmácia bastante movimentada envolve muito trabalho, quer no *back office* quer no atendimento ao público, o que permite um contacto direto com os mais variados problemas de saúde.

2.1.2 Recursos Humanos e acompanhamento

A equipa da Farmácia Coimbra é constituída pela Dra. Ana Leite e Silva, farmacêutica e Diretora Técnica; pelos farmacêuticos Dra. Catarina Pereira, Dra. Diana Ferreira, Dr. André Salvador, Dra. Judite Pinto, Dra. Sofia Gonçalves, Dra. Inês Ramos; pelos técnicos Cristiano Matos, Mélanie Freitas e Rita Baltazar e pela ajudante de farmácia Débora Marques.

Trata-se de uma equipa bastante jovem, mas com um elevado nível de conhecimento técnico-científico, muito dinâmica e profissional, excelentemente orientada pela diretora técnica.

A integração nesta equipa proativa e competente foi um contributo muito válido para o meu estágio devido à sua constante disponibilidade para ajudar e esclarecer dúvidas, o que me permitiu melhorar a cada dia.

O meu estágio foi acompanhado de perto pela Diretora Técnica. Tendo em vista a melhoria constante, reunimos diversas vezes para abordar a minha visão do estágio, os pontos em que sentia mais dificuldade e os conhecimentos que necessitava de sedimentar melhor, estando sempre disponível para ouvir e recetiva a novas ideias de melhoria da farmácia.

2.1.3 Horário de funcionamento e perfil de utentes

Uma vez que está localizada numa superfície comercial, a Farmácia Coimbra possui um horário de funcionamento alargado, conseguindo suprimir assim as necessidades dos utentes fora do horário habitual de funcionamento das farmácias.

O facto do meu horário de trabalho ser intermédio, predominantemente das 10h às 21h, permitiu-me constatar que o perfil de utentes que se dirige a farmácia difere ao longo do dia.

Durante o dia os utentes são maioritariamente fidelizados, durante a noite procuram principalmente o aconselhamento farmacêutico e situações de urgência e ao fim de semana são utentes que aliam as compras do hipermercado às da farmácia o que, por vezes, me fez sentir que a farmácia era vista como mais uma loja do *Shopping*.

A elevada diversidade de utentes tanto a nível sociocultural, económico e etário como nas razões que os fazem deslocar à farmácia fez-me desenvolver as minhas capacidades de adaptação, tanto a nível de linguagem como de postura tendo sempre em foco a promoção da saúde.

2.1.4 Sistema Informático

O sistema informático utilizado na Farmácia Coimbra é o *Sifarma2000*[®] Este é utilizado pela maioria das farmácias portuguesas o que configura uma relevante ferramenta para possíveis perspetivas profissionais futuras.

O *Sifarma2000*[®] permite a realização de todas as tarefas inerentes à farmácia de forma fácil e prática, rentabilizando o tempo uma vez que é muito intuitivo. Tem um reconhecido valor a nível da organização e gestão da farmácia uma vez que permite controlar a existência dos produtos, desde a sua encomenda, receção, armazenamento, dispensa e manutenção do *stock* – introduzindo automaticamente os produtos em falta na encomenda seguinte. Permite ainda gerir prazos de validade, alterações de preço, faturação, controlo de psicotrópicos e benzodiazepina e conferência de receituário.

Outra funcionalidade do sistema informático é a abertura de ficha individualizada para cada utente o que possibilita o acesso ao histórico de toda a medicação adquirida bem como algumas observações que sejam relevantes acerca da medicação e do mesmo. Este facto é de extrema importância na dispensa de medicamentos uma vez que a maioria dos utentes da

farmácia não sabe se utiliza a marca ou genérico dos medicamentos e, dentro dos genéricos, o laboratório habitual. Assim, é-nos possível verificar a medicação e dispensar os medicamentos que o utente costuma tomar e desta forma evitar confusões ou troca dos mesmos, o que é muito usual na população mais idosa. Suplementarmente, as reservas de um determinado produto ficam registadas na ficha de cada utente, o que torna o processo de receção e levantamento de encomendas muito organizado, simples e rápido.

Por último, o fato da maioria dos produtos vendidos na farmácia conterem informação científica descrita no *Sifarma2000*[®], proporciona um grande apoio ao farmacêutico no atendimento ao público, possibilitando assim um atendimento mais seguro.

2.1.5 Robot

O *robot* é um sistema inovador que as farmácias tendem a implementar, uma vez que permite o armazenamento e dispensa automática de medicamentos. O sistema informático utilizado pela farmácia encontra-se conectado com o mesmo.

O armazenamento funciona por leitura de código de barras. O mesmo é feito tendo em conta o prazo de validade da embalagem - que é inserido aquando da receção de encomendas ou posteriormente na reposição de *stock*- e pelo tamanho da mesma. O *robot* escolhe a posição mais favorável através de um algoritmo e permite armazenar cerca de 9000 embalagens.

A dispensa é feita consoante o prazo de validade num sistema de “*first in, first out*” se o prazo de validade das embalagens novas for superior ao das existentes na farmácia. Mensalmente é verificado o prazo de validade de todas as embalagens presentes no *robot* de forma a retirá-las, se estas expirarem num prazo de 3 meses.

A dispensa automática permite um melhor atendimento uma vez que diminui o tempo de espera do utente melhorando a satisfação do mesmo e minimiza a ocorrência de erros, uma vez que o *robot* dispensa os medicamentos de acordo com o código presente na receita médica.

2.1.6 Responsabilidade social

Apesar das farmácias serem entidades empresariais, privadas, que pretendem a maximização dos lucros e que operam num ambiente concorrencial, têm uma dimensão

social protuberante sendo, cada vez mais, um local propício à realização de outros cuidados de saúde que não apenas a dispensa de medicamentos.

Apesar dos custos associados ao eventual tempo despendido pelo profissional de saúde e o desgaste dos materiais utilizados, a farmácia oferece vários serviços suportados inteiramente pela mesma com o intuito de fomentar a intervenção farmacêutica e a promoção da saúde dos utentes. Assim sendo, é gratuita a medição da pressão arterial dispensando um boletim de registo, determinação do peso, ecografias 3D, consultas de nutrição, rastreio capilar e programa de Valormed.

2.1.7 Serviços farmacêuticos

Na farmácia é possível proceder à determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a medição da glicémia, colesterol total e triglicéridos, bem como a administração de vacinas e a realização de testes de gravidez. Estes são realizados num espaço reservado e adequado, separado do local de atendimento ao público, onde é garantida a privacidade e, estabelecendo-se assim, um contacto mais próximo com os utentes.

Estes serviços são extremamente importantes pois permitem o controlo de determinadas patologias, estimulam o aconselhamento farmacêutico tanto a nível de medidas farmacológicas como não farmacológicas e o esclarecimento de dúvidas quer a nível da patologia como da terapêutica instituída.

2.1.8 Planificação do estágio

2.1.8.1 *Back office* – realização e receção de encomendas, controlo de prazos de validade e devoluções

Todas as atividades inerentes ao *back office* estão delegadas à ajudante de farmácia Débora Marques à exceção da realização de encomendas, pois estas são feitas diretamente ao laboratório, a nível central, para todas as farmácias do grupo, sendo a Dra. Ana Leite e Silva responsável apenas pelas encomendas diárias, as quais tive oportunidade de assistir.

O tempo do meu estágio dedicado ao *back office* foi fulcral para entender a necessidade de uma boa organização, gestão e armazenamento do *stock* para o bom funcionamento da farmácia e um atendimento de qualidade.

O meu estágio iniciou-se pela receção e armazenamento de encomendas. Tal função permitiu um contacto inicial com os nomes comerciais e a sua associação com aos princípios ativos – ponto extremamente importante na passagem ao atendimento ao público pois grande parte dos utentes referem o medicamento pelo nome comercial e não pelo princípio ativo. Proporcionou ainda a familiarização com o sistema informático e os locais de armazenamento dos produtos.

No momento de receção, os produtos são sempre inseridos no *Sifarma2000*[®] com o prazo de validade, para posterior controlo, de forma a garantir que os mesmos chegam ao consumidor nas melhores condições, assegurando assim a sua qualidade, eficácia e segurança.

Assim que os produtos com validade curta (inferior a 3 meses) são recolhidos, estes são devolvidos aos fornecedores, acompanhados com uma nota de devolução onde consta a identificação da farmácia, do fornecedor, do produto e a justificação da devolução. As devoluções podem surgir não só pela proximidade do prazo de validade, mas também por danificação do produto, produtos enviados por engano e retirados do mercado pelo INFARMED.

2.1.8.2 Organização de gôndolas e expositores – *merchandising*

O *merchandising* tem como objetivo o ganho económico por aumento das compras por impulso, conseguindo assim uma maior rotação de produtos. Com esse fim, juntamente com profissionais da equipa, tive a oportunidade de organizar os lineares de forma atrativa, colocando nas zonas quentes os produtos que a farmácia tinha interesse em destacar, normalmente por serem novidade ou por terem condições de compra chamativas. Tal atividade permitiu-me pôr em práticas os conhecimentos de *Marketing* e *Merchandising*. Estas técnicas tinham geralmente o efeito pretendido sobre os utentes, levando ao aumento do número de vendas desses produtos.

2.1.8.3 Atendimento ao público

O atendimento ao público é a tarefa mais complexa, desafiante e de maior responsabilidade que um profissional de saúde pode desempenhar dentro da farmácia.

O farmacêutico ao mesmo tempo que cria uma ligação de empatia com o utente, de forma a criar uma relação de confiança para que este o veja como um profissional

competente, que o sabe ouvir e compreender, ao qual pode expor os seus problemas de saúde; tem de adequar os conhecimentos teóricos à prática farmacêutica, de forma a ajustar a comunicação ao nível sociocultural do utente; tem de avaliar e validar a receita apresentada pelo mesmo, fazendo uma análise crítica desta face aos medicamentos prescritos; questionando-se se trata de medicação habitual ou se vai iniciar a terapêutica de forma a prestar toda a informação que o farmacêutico, enquanto profissional de saúde, considere necessária à correta utilização dos medicamentos, garantido assim a eficácia e segurança da terapêutica bem como a sua adesão; tem de assegurar que o utente compreendeu todo o aconselhamento que lhe foi prestado, juntado a necessidade de verificar e dispensar as marcas/laboratórios por ele utilizados (doentes crónicos e polimedicados) de modo a prevenir a troca de medicamentos, promovendo assim a sua saúde.

A minha integração no atendimento ao público foi efetuada por fases, começando pelo acompanhamento do atendimento realizado por membros da equipa da farmácia, o que me permitiu observar os aspetos principais a ter em conta, consolidar conhecimentos previamente adquiridos e obter novos para posterior aconselhamento seguido por atendimento com supervisão e finalmente o atendimento autónomo.

Todos os ensinamentos e conselhos por parte de toda a equipa traduziram-se numa crescente confiança e também autonomia, que me preparou de maneira positiva para o desempenho desta função, tendo havido uma evolução notória ao longo do estágio.

2.1.8.4 Receita eletrónica

A receita eletrónica agiliza o processo de atendimento e minimiza o risco de erro na dispensa de medicamentos uma vez que com a leitura dos códigos presentes na guia de tratamento da receita os medicamentos passíveis de serem dispensados aparecem automaticamente no *Sifarma2000*[®] bem como as suas quantidades, planos de comparticipação, despachos e exceções – caso se apliquem.

A dispensa de medicamentos utilizando a receita eletrónica associado à existência do *Robot* na farmácia foi de enorme relevância, principalmente no início do atendimento ao público.

2.1.8.5 Cedência de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Uma vez que os procedimentos para a cedência deste tipo de medicamentos encontram-se abrangidos por legislação própria, as prescrições de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos foram uma mais-valia no meu estágio.

No momento da sua cedência é necessário preencher um quadro com diversas informações sobre o médico prescriptor, o doente e o adquirente do medicamento.

A Farmácia Coimbra cede, com alguma frequência, estupefacientes e psicotrópicos normalmente a um pequeno grupo de pessoas que já se encontra fidelizado. Por vezes e principalmente, quando o utente ia iniciar a terapêutica, foi demonstrado desagrado por ter de adquirir tais informações. Após lhe ser explicado o motivo e que este apenas se devia à especificidade da medicação, acabava por compreender.

2.1.8.6 Preparações extemporâneas

Devido à sua baixa estabilidade em solução, alguns medicamentos são comercializados em forma de grânulos ou pó liofilizado, requerendo assim a sua reconstituição com água purificada para a sua administração em forma de suspensão. A sua realização na farmácia Coimbra é bastante frequente.

Quando se trata deste tipo de produtos, para além da sua preparação é também importante informar o utente das condições de conservação, do prazo de utilização, a necessidade de agitar antes de usar e o cumprimento do tratamento prescrito até ao fim - uma vez que os medicamentos comercializados nesta formulação são frequentemente antibióticos.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Gestão da farmácia como farmácia de grupo

Walk on By, Lda. é uma sociedade que detém um vasto número de farmácias, em vários pontos do país, onde a Farmácia Coimbra está incluída. Tal, faz com que a gestão da farmácia não seja independente e que isso se reflita no seu funcionamento.

Apesar da aquisição de uma grande quantidade de produtos para todas as farmácias do grupo seja economicamente vantajoso - proporcionando o acesso a preços mais económicos

e bonificações – e nas situações em que medicamentos essenciais para assegurar a continuidade da terapêutica se encontrem esgotados nos armazenistas, seja possível adquirir facilmente e em tempo útil de outras farmácias do grupo, o facto de ser uma gestão de grupo faz com que haja uma discrepância entre o que é financeiramente benéfico e a realidade vivida diariamente ao balcão.

Com alguma frequência, a medicação desejada pelos utentes não faz parte do *stock* habitual da farmácia. Tal, leva ao desagrado por parte do utente em virtude de ter de se deslocar uma segunda vez à farmácia para adquirir a medicação pretendida. Esse descontentamento é, por vezes, transmitido de forma rude ao farmacêutico que se apresenta ao balcão.

2.2.2 Armazém e atualização de preços

Em consequência da farmácia se encontrar inserida num grupo, os preços dos produtos são revistos frequentemente a nível central para que estes sejam uniformizados e a sua venda a mais vantajosa possível.

Aquando da atualização de preços, devido ao facto de existirem muitos produtos ao alcance do utente, estes têm de ser etiquetados o que faz com que seja impressa uma grande quantidade de etiquetas para que se proceda à reetiquetagem dos produtos.

Esta atividade é relativamente fácil de ser realizada na farmácia, pois os produtos encontram-se organizados por marcas e lineares, mas a nível do armazém, tal não se verificava, pois o armazém não se encontrava organizado. Alguns produtos com menos rotação estavam ainda encaixotados, sendo difícil localizá-los e atualizá-los uma vez que as etiquetas apenas expressam a marca e poucas características do produto, o código nacional de produto e o preço de venda ao público juntamente com o código de barras.

Após ter pedido autorização à Dra. Ana Leite e Silva, foi-me permitido realizar a arrumação do armazém, o que fez com que me familiarizasse com as embalagens e que os colocasse numa ordem lógica e visível.

Posteriormente foi-me fácil encontrar os produtos requeridos pelos utentes no armazém, quando estes não se encontravam na farmácia, durante o atendimento, o que diminuiu muito o tempo de espera do utente e aumentou a sua satisfação.

2.2.3 Ficha de cliente

Uma vez que a maioria dos utentes são crónicos e polimedicados, é possível o acompanhamento do perfil farmacoterapêutico, tendo em atenção a evolução clínica e detetando e prevenindo possíveis reações adversas aos medicamentos.

No entanto, na Farmácia Coimbra existe um sistema de pontos associado à ficha do utente - por cada euro gasto na farmácia é dado ao utente um ponto e ao fim de duzentos e cinquenta pontos tem cinco euros de desconto direto. Visto que os utentes querem acumular o máximo número de pontos num curto espaço de tempo para assim usufruir do desconto, na mesma ficha encontra-se o histórico de medicação de diversos familiares, tornando-se extremamente difícil fazer o acompanhamento.

2.2.4 Receitas manuais e conferência do receituário

Apesar das receitas tenderem a ser eletrónicas, as receitas manuais continuam válidas.

(3) Foi-me explicado como se procedia à avaliação da receita médica manual e como se organizava o receituário.

Em cada receita é necessário verificar a data de validade, se o doente e o médico estão devidamente identificados, a assinatura e vinheta do médico e o regime de comparticipação. No verso é impresso o documento de faturação, onde se verifica a concordância dos medicamentos dispensados com os prescritos, o regime de comparticipação e a assinatura do utente.

De forma a detetar possíveis erros de cedência, o receituário é conferido duas vezes, por farmacêuticos diferentes. Inicialmente, o profissional de saúde que dispensa a medicação expressa na receita é responsável pela validação primária da mesma. A segunda verificação é feita por elementos destacados da equipa para tal função, normalmente esta é feita no dia seguinte ao processamento.

Posteriormente, as receitas são separadas por organismos e agrupadas em lotes de trinta receitas. No último dia de cada mês, os lotes são fechados e impressos os Verbetes de Identificação de Lotes, Relação Resumo de Lotes e Fatura Mensal.

O receituário correspondente ao regime de Comparticipação do Sistema Nacional de Saúde (SNS) é enviado para o Centro de Conferência de Faturas, localizado na Maia, que recebe as faturas de todas as farmácias do grupo, onde estas são revistas novamente.

O receituário correspondente a outros subsistemas de saúde é enviado para a Associação Nacional de Farmácias e esta procede ao envio para os respetivos organismos.

Uma vez que as receitas manuais não são uma realidade constante na Farmácia Coimbra, aliado o facto de não ter estado diretamente ligada à verificação do receituário – exceto as receitas pelas quais fui responsável – fez com que não fosse possível consolidar tão bem quanto gostava os diferentes planos de comparticipação, visto que o regime de comparticipação do SNS é o mais comum. Por outro lado, surgiram, por vezes, dificuldades de interpretação da receita pois a caligrafia do prescriptor não era a mais clara.

O auxílio de toda a equipa da Farmácia Coimbra foi fundamental para evitar erros pudessem advir da dispensa de medicamentos prescritos em receitas manuais.

2.2.5 Receita sem papel

A receita sem papel traduz um progresso para o qual a sociedade ainda não se encontra preparada. Trata-se de uma receita eletrónica desmaterializada, onde o doente apenas recebe a mensagem com os códigos de autenticação no telemóvel. Para os utentes jovens, entendedores das novas tecnologias é uma mais-valia, mas para doentes polimedicados que, por vezes, não sabem usar os telemóveis e não tendo a perceção de que medicação possa estar em cada prescrição faz com que o atendimento ao balcão seja demorado visto que temos de abrir todas as receitas, algumas delas já dispensadas na totalidade, até encontrar a medicação pretendida pelo doente.

2.2.6 Prescrição por Denominação Comum Internacional

De forma a ser possível aos utentes exercerem o seu direito de opção foi implementada a prescrição por denominação comum internacional (DCI) o que requer que cada medicamento prescrito seja acompanhado de um Código Nacional para a Prescrição Eletrónica do Medicamento. No mesmo código estão incluídos medicamentos com o mesmo DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem, podendo o doente escolher qualquer medicamento desde que este esteja englobado nesse código. (3)

Apesar do direito de opção, a meu ver, seja algo benéfico fazendo com que o utente esteja mais envolvido na sua terapêutica, este tipo de prescrição foi desde logo um ponto fraco no meu estágio pois uma fração significativa dos utentes que se dirige a farmácia não

consegue compreender o que está prescrito na receita, que esta é feita por substância ativa e que o mesmo medicamento pode estar associado a várias formas de comercialização – marca ou genérico- o que suscita muitas dúvidas por parte dos utentes. Frequentemente foi-me indagado qual é que aconselhava sendo que nesses casos explicava que se tratava de medicamentos bioequivalentes.

2.2.7 Preparação de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. (4) Quando as terapêuticas convencionais existentes não suprimem as necessidades do doente, o medicamento manipulado representa uma alternativa terapêutica vantajosa.

Apesar de ser possível adquirir medicamentos manipulados na Farmácia Coimbra, estes não são realizados na mesma, sendo a receita enviada para a central, localizada no Porto. Posteriormente, o medicamento manipulado é enviado para a farmácia nas devidas condições de armazenamento.

Apenas um medicamento manipulado é realizado na Farmácia Coimbra, com alguma periodicidade, tratando-se de um xarope. Assim sendo, foi-me ensinado a preparar o mesmo, a preencher a “Ficha de preparação de medicamentos manipulados”, como fazer o rótulo e o cálculo do preço baseado nos honorários do farmacêutico, no preço das matérias-primas e dos materiais de embalagem.

2.2.8 Receitas veterinárias e aconselhamento de produtos para animais domésticos

Com alguma frequência, os utentes dirigiam-se à farmácia com receitas veterinárias e procuravam o aconselhamento farmacêutico em produtos para animais domésticos devido ao facto de a farmácia estar situada numa vasta área residencial e da existência de múltiplas clínicas veterinárias nas redondezas.

Durante o estágio, tive a oportunidade de contactar com receitas médico-veterinárias, distintas das humanas e que, devido a não serem alvo de comparticipação, o seu tratamento é mais simples – apesar de terem de ser arquivadas, durante 5 anos, para efeitos de fiscalização. (5)

Contudo, o meu conhecimento em termos de produtos para animais domésticos que não cães e gatos era muito limitado o que fez com que quase sempre necessitasse de ajuda neste tipo de atendimentos de forma a proporcionar ao utente o acesso ao melhor aconselhamento farmacêutico possível.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Relacionamento interpessoal

Os profissionais de saúde devem deter determinadas competências interpessoais e de comunicação para que, através da informação, seja possível influenciar indivíduos e comunidades no sentido de promover a saúde – seja pela adoção de hábitos de vida saudáveis, seja pela utilização de forma correta e cuidadosa dos medicamentos.

Para além de uma comunicação verbal e escrita clara e ajustada ao nível sociocultural do utente, é de máxima importância estabelecer uma relação de empatia e confiança, saber ouvir e compreender a sua perspetiva e acima de tudo potencializar o seu envolvimento na terapêutica o que aumenta a adesão e cujo impacto também se reflete na satisfação do mesmo.

Na Farmácia Coimbra, devido à diversidade de utentes que se dirige à mesma, nem sempre é fácil promover a saúde visto que alguns utentes desvalorizam o aconselhamento farmacêutico. Contudo, o mesmo não ocorria com os utentes fidelizados, com os quais estabeleci relações de empatia.

Por ações tão simples como verificar a validade de todas as receitas do utente e não só aquela que ele iria aviar, consegui diminuir o número de receitas que o mesmo possuía (pois muitas se encontravam fora do prazo de validade), fazer uma lista da medicação em falta que precisava de adquirir receita no médico e assim melhorar a sua qualidade de vida fomentando a adesão à terapêutica.

Ações destas fizeram que, por diversas vezes, me transmitissem observações bastante positivas acerca do tratamento e prestação de cuidados por parte da equipa da farmácia.

2.3.2 Intervenção em casos de automedicação

Os medicamentos que são acessíveis sem receita médica, ou seja, de venda livre, destinam-se ao alívio de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou

aconselhamento opcional de um profissional de saúde, pois possuem um perfil de segurança bem estabelecido, pelo que a sua publicitação junto dos consumidores é permitida. (6)

Apesar de possibilitar a libertação do SNS, pela diminuição das consultas médicas desnecessárias, dando espaço às situações clínicas mais graves e a conseqüente diminuição das despesas do Estado, a automedicação é um problema de saúde pública crescente quando esta ocorre sem o aconselhamento e acompanhamento de um profissional de saúde pois ela é feita através do conhecimento pessoal, de familiares e amigos ou crenças populares, o que frequentemente não é suportado por bases científicas.

Um dos maiores riscos da utilização errada de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) é a toma de doses desadequadas e excessivas que podem gerar efeitos colaterais indesejáveis, os quais originam quadros clínicos atípicos que podem, por vezes, ser interpretados de forma errada pelos médicos.

As farmácias devem, portanto, promover o uso racional de medicamentos. Aquando do pedido de um MNSRM e, de forma a realizar um bom aconselhamento farmacêutico tendo em vista uma intervenção profissional e responsável, devemos inicialmente identificar o utente para quem a medicação é dirigida e posteriormente colocar as questões que achemos pertinentes para avaliar o quadro clínico – sintomas, duração dos mesmos, se sofre de alguma patologia, se toma medicação – e de seguida ter o espírito crítico para decidir se a situação é facilmente solucionável com medidas não farmacológicas, se necessita de um MNSRM ou se o utente deverá ser encaminhado para o médico. É importante realçar que o farmacêutico deve optar por terapêuticas o mais simples possíveis evitando associações de forma a prevenir interações com outros medicamentos ou patologias base.

2.3.3 Produtos de saúde

A Farmácia Coimbra tem ao dispor dos utentes uma enorme variedade de produtos, desde artigos de puericultura e dermocosmética a produtos de higiene, suplementos alimentares e veterinária.

Para que as farmácias se consigam destacar dos outros locais de venda destes produtos, como parafarmácias e hipermercados, é crucial o investimento na preparação dos profissionais de saúde nas diferentes áreas que não a dispensa de medicamentos. É fundamental que o profissional de saúde expresse o melhor aconselhamento possível e

transpareça a máxima confiança no produto e na marca, principalmente porque esta vertente da farmácia é cada vez mais explorada pelo utente.

O contacto com este tipo de produtos foi extremamente desafiante, uma vez que a formação académica nestas áreas é limitada, mas mostrou-se uma oportunidade de aprendizagem colossal. A ajuda afável da equipa da Farmácia Coimbra aliada à possibilidade de estudar material técnico-científico facultado pelos laboratórios bem como as formações externas, permitiram aumentar os meus conhecimentos relativamente aos produtos.

2.3.4 Participação em formações

De forma a manter os profissionais de saúde atualizados, os laboratórios, com o consentimento da Diretora Técnica, organizam na farmácia e durante o horário de trabalho, ações de formação onde apresentam os novos produtos por eles lançados, as patologias para as quais se direcionam, informação científica que corrobore a sua eficácia e a sua posição no mercado e relembram vários produtos da mesma gama ou os produtos que verifiquem ter menos rotatividade na farmácia. Tal, fez com que o meu aconselhamento sobre os mesmos fosse muito mais completo e permitiu-me melhorar as técnicas de marketing necessárias à venda e aconselhamento dos mesmos.

2.4 Ameaças

2.4.1 Crise económica

A organização e gestão das farmácias esta intimamente ligada com a conjuntura económica do país e o decorrente poder de compra dos utentes.

A constante alteração dos preços dos medicamentos bem como do regime de comparticipação por parte do Estado – diminuição ou até mesmo a sua anulação derivado, por vezes, ao aumento da quota de mercado dos medicamentos genéricos – aliado ao baixo poder de compra dos utentes que, ocasionalmente, se vêem impossibilitados de iniciar ou dar continuidade à terapêutica instituída bem como as atualizações de preços dos produtos proveniente da gestão de grupo, fez com que por vezes me sentisse incapaz de suprimir as necessidades dos utentes. Pois apesar de reconhecerem o problema, devido a fatores económicos os utentes acabam por não estar dispostos a ouvir o aconselhamento farmacêutico.

2.4.2 Venda de medicamentos fora das Farmácias

Os MNSRM para uso humano podem ser vendidos ao público fora das farmácias em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares. (7) Apesar dos benefícios proporcionados aos consumidores por esse alargamento, quer em termos de acessibilidade quer a nível de preço - devido ao aumento da concorrência - o mesmo não se replete a nível da qualidade do atendimento prestado.

O facto de existir um local de venda de MNSRM nas imediações da farmácia fez com que, por um lado, houvesse o descrédito, por parte de alguns utentes, pelo trabalho dos profissionais de saúde. É possível verificar a diminuição do valor dado ao papel do farmacêutico na comunidade, descurando a implicação que tal atitude tem na sua saúde uma vez que o aconselhamento da correta e segura utilização dos MNSRM nesses locais é precário. Por outro lado, deslocavam-se à farmácia para obterem o aconselhamento farmacêutico e depois adquiriam os produtos no local de venda de MNSRM porque os preços praticados eram mais baixos.

2.4.3 Recusa de cedência de medicamentos sujeitos a receita médica sem receita

No decorrer do estágio, foram demasiadas as situações em que utentes se deslocavam a farmácia para adquirir medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) sem se apresentarem com a mesma. Tal acontecia por diversas razões, sendo as mais preocupantes o pedido de antibióticos e benzodiazepinas – frequentemente os utentes achavam tratar-se apenas de burocracias.

Dado que cada farmácia tem as suas políticas de dispensa de medicamentos que, por vezes, não são conformes com a legislação em vigor, faz com os utentes não valorizem a importância da indicação médica, pelo que a recusa da cedência nem sempre foi bem aceite e os utentes acabassem por adquirir a mesma medicação noutras farmácias.

2.4.4 Produtos esgotados no armazenista

De forma a garantir a viabilidade económica da farmácia, a gestão de *stocks* e a realização de encomendas tornam-se preponderantes.

A realização de encomendas é baseada na rotatividade do medicamento, a procura por parte do utente e o direcionamento das prescrições médicas, estabelecendo-se um *stock* mínimo e máximo, o que faz com que a quantidade necessária a ter na farmácia de cada medicamento seja revista frequentemente.

Contudo, a acessibilidade de alguns medicamentos é interrompida devido a incapacidade do armazenista na manutenção do seu próprio *stock*, o que faz com que alguns medicamentos se encontrem constantemente esgotados ou cuja distribuição às farmácias seja feita de forma rateada, levando à interrupção da terapêutica farmacológica dos utentes.

3. Tabela – Resumo

Pontos fortes	Pontos fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Localização • Recursos Humanos e acompanhamento • Horário de funcionamento e perfil de utentes • Sistema Informático • <i>RcVch</i> • Responsabilidade social • Serviços farmacêuticos • Planificação do estágio 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestão da farmácia como farmácia de grupo • Armazém e atualização de preços • Ficha de cliente • Receitas manuais e conferência de receituário • Receita sem papel • Prescrição por Denominação Comum Internacional • Preparação de medicamentos manipulados • Receitas veterinárias e aconselhamento de produtos para animais domésticos
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> ○ Relacionamento interpessoal ○ Intervenção em casos de automedicação ○ Produtos de saúde ○ Participação em formações 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Crise económica ○ Venda de medicamentos fora das Farmácias ○ Recusa de cedência de medicamentos sujeitos a receita médica sem receita ○ Produtos esgotados no armazenista

4. Casos Práticos

No decorrer do estágio surgiram várias situações de aconselhamento farmacêutico passíveis de resolver através do uso de MNSRM. Devido à sazonalidade do estágio, que decorreu amplamente durante o Inverno, as situações mais comuns foram referentes a problemas do trato respiratório, como dores de garganta, tosse e congestão nasal, mas também do trato gastrointestinal, como a obstipação e a diarreia.

4.1 Dores de [arganta

Um utente do sexo masculino, com cerca de 35 anos, dirige-se à farmácia para adquirir pastilhas para a garganta pois encontrava-se com a garganta irritada.

Perguntas Chave: Duração dos sintomas? Tem mais sintomas, como febre, inflamação? Já tomou alguma medicação? Diabético?

Aconselhamento:

Como neste caso apenas se tratava de uma irritação ligeira, aconselhei ao utente a toma de pastilhas com ação analgésica e antisséptica, como as Strepils® (Álcool diclorobenzílico e Amilmetacresol). Uma vez que não era diabético, não indiquei pastilhas sem glicose.

Referi que, caso os sintomas não passarem, ou piorarem dentro de 3 dias, convinha ser visto por um médico.

Medidas não farmacológicas:

- ➔ Deve evitar grandes diferenças de temperatura (comida muito quente, bebidas muito frias), uma vez que pode levar a um agravamento dos sintomas.
- ➔ Evitar fumar e ambientes com fumos.

4.2 Tosse com expetoração

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 25 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de tosse referindo que os sintomas tinham surgido há três dias.

Perguntas chave: Sintoma único? Tosse seca ou produtiva? De que cor são as secreções? Já fez alguma medicação? Possui alguma patologia associada? Toma medicação?

Aconselhamento:

Tendo em conta que a utente respondeu que a sua tosse era produtiva, sendo a expetoração normal e não tendo febre, fez com que não suspeitasse de infeção (nesse caso encaminharia o utente para o médico). A utente referiu ainda que não tomava medicação e que não tinha nenhuma patologia diagnosticada.

Nestes casos podem ser aconselhados expetorantes mucolíticos e fluidificantes como Flumucil® (aceticisteína) ou Bisolvon Linctus Adulto® (cloridrato de bromexina), neste caso optei por sugerir o Bisolvon Linctus Adulto® pois a utente referiu não gostar do sabor do Flumucil®.

Adverti para o facto de que se a tosse persistisse por mais de 5 dias, a utente deveria consultar o médico.

Medidas não farmacológicas:

- Ingestão de água
- Inalação de vapores de água
- Humidificação do ar

4.3 Obstipação

Um utente do sexo masculino, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia para adquirir um laxante pois já não conseguia defecar há 4 dias.

Perguntas Chave: É frequente? Toma alguma medicação? Que dieta faz? Estilo de vida?

Aconselhamento:

Em casos de obstipação a primeira abordagem deve passar por sugerir medidas não farmacológicas – dieta rica em fibras, ingestão abundante de água, exercício físico e reeducação do intestino.

Expliquei-lhe que a utilização continuada de laxantes pode provocar efeito rebound, agravando a situação.

Uma vez que o utente expressou que nunca tinha tomado laxantes, que devido a lesão no pé tinha interrompido os treinos e que se tinha desleixado na alimentação e tendo em conta a duração dos sintomas achei que a toma de laxantes era realmente necessária, aconselhei-lhe um laxante osmótico, o Laevolac® (lactulose).

5. Conclusão

O farmacêutico comunitário é, por razões geográficas e económicas, o profissional de saúde mais acessível à população.

Apesar do valor dado à profissão tenha vindo a diminuir com a introdução de locais de venda de medicamentos fora das Farmácias, este deve zelar para que a farmácia permaneça vista como um local de prestação de cuidados de saúde e não só como um local de dispensa de medicamentos.

Foi-me possível constatar o contributo desta profissão para a comunidade, tanto a nível da promoção de saúde como do bem-estar dos utentes. Sendo uma profissão de extrema responsabilidade e que exige um rigor excecional, aliado à empatia e amabilidade, necessita de constante atualização.

Ao estágio na Farmácia Coimbra, que agora concluo, faço uma apreciação extremamente positiva. Permitiu-me o primeiro contacto com o mercado de trabalho e foi, sem dúvida, uma das experiências mais enriquecedoras no percurso de aprendizagem que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas nos proporciona.

Ter realizado o estágio na Farmácia Coimbra foi muito gratificante, tentei aprender com todos os membros da equipa. Os seus ensinamentos e conselhos tornaram-se fundamentais para a minha evolução enquanto futura farmacêutica.

-

| Parte II |

Monografia – Ensaio Clínicos em Pediatria

I. Introdução

De forma a assegurar a segurança, qualidade e eficácia do novo medicamento na população para a qual se destina quando a entrada no mercado, este deve de ser extensivamente testado, incluindo ensaios pré-clínicos e clínicos. (1)

Contudo, durante vários anos de desenvolvimento farmacêutico, não existiu a obrigatoriedade de desenhar estudos direcionados à população pediátrica. Tal, levou à existência precária de medicamentos adaptados a esta população e que os regimes terapêuticos instituídos tenham sido, e continuem a ser, maioritariamente *off-label* que, sem evidência científica, representa um problema ético. (2)

No entanto, em 2007, com a introdução da obrigatoriedade de inclusão de estudos em pediatria quando do requerimento de autorização de introdução no mercado de novos medicamentos, foi facilitado o seu desenvolvimento direcionado a esta população. Assim, este regulamento garante que os medicamentos usados em pediatria são sujeitos a pesquisa ética e de qualidade e que o seu uso é apropriadamente autorizado. (1)

Sendo a população pediátrica uma população extremamente vulnerável e relativamente incapaz de proteger os seus próprios interesses, os ensaios clínicos em pediatria devem ser desenhados tendo em conta as especificidades desta população e tendo sempre presente o cuidado de nunca a sujeitar a ensaios desnecessários. Reveste-se também de importância a necessidade de evitar o atraso da entrada de novos medicamentos no mercado direcionados a outras populações, nomeadamente a população adulta e geriátrica. (1)

Tendo em conta a importância dos ensaios clínicos em pediatria no atual paradigma da investigação, esta monografia descreve o seu percurso, a legislação vigente, os impactos sociais e económicos e as suas limitações.

2. Importância da realização de Ensaio Clínicos em Pediatria

Existiram diversas razões pelas quais o desenvolvimento de medicamentos direcionados à população pediátrica foi escasso durante décadas, destacando-se a corrente de pensamento, nos anos 80, de que os menores deviam ser protegidos dos estudos clínicos. Adicionalmente, o investimento proativo por parte das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de medicamentos direcionados à população pediátrica, devido a fatores econômicos, verificou-se precário. (3)

Progressivamente, verificou-se uma alteração na mentalidade das comunidades, tornando-se aceita a ideia de que os menores careciam do mesmo nível de cuidados de saúde, incluindo o acesso a medicamentos prescritos com base em evidência científica. (3)

2.1 Impossibilidade de extrapolação e erros de medicação

A existência de diferenças anatômicas e fisiológicas, bem como os diferentes estádios de maturação dos órgãos, principalmente dos rins e fígado, e a variação da expressão gênica aquando do desenvolvimento do organismo humano, levam a diferenças na capacidade de absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos nas diferentes faixas etárias. Consequentemente, estas variações farmacocinéticas são responsáveis pela existência de irregularidades na concentração de fármaco disponível no local de ação, levando a alterações farmacológicas. (4)

Estas variações são então responsáveis não só pela divergência na resposta à medicação entre crianças e adultos, mas também entre os vários subgrupos existentes dentro da população pediátrica. Torna-se assim impossível a extrapolação para crianças dos resultados obtidos em ensaios clínicos em populações adultas tendo consequentemente um impacto notório no desenvolvimento de formulações pediátricas de medicamentos já comercializados. (4)

Atualmente, é utilizado na investigação científica o sistema de classificação biofarmacêutico (SCB) que pressupõe que a dissolução do fármaco e a sua permeabilidade gastrointestinal são os parâmetros fundamentais no controlo da taxa e extensão da absorção do mesmo. Este surgiu em 1995 e correlaciona a velocidade de dissolução da substância in vitro com a sua biodisponibilidade in vivo em formas farmacêuticas orais. Assim sendo, os fármacos são divididos em 4 grupos: alta solubilidade e permeabilidade; baixa solubilidade e alta permeabilidade; alta solubilidade e baixa permeabilidade e por último, baixa solubilidade

e permeabilidade. (5) Por conseguinte, o cálculo da dose de fármaco a administrar é dado pela divisão da dose máxima pela multiplicação do volume inicial e a solubilidade. Apesar do esforço demonstrado no ajuste do SCB à população pediátrica este mostra-se insuficiente uma vez que é difícil prever as diferenças na permeabilidade dos fármacos nos vários subgrupos da população pediátrica devido à falta de informação científica disponível. Suplementarmente, foi demonstrada a não linearidade entre o ajuste de dose a administrar e a dose máxima, o que resulta na alteração da classificação dos fármacos pelo SCB. Tal, evidência a necessidade de ensaios clínicos em pediatria. (6)

Atualmente, devido a escassez de medicamentos direcionada à população pediátrica, existe a necessidade de adaptar ou de fracionar as apresentações direcionadas a adultos (standardização de doses de fármacos utilizados atualmente na prática clínica, mg de fármaco/Kg de peso da criança), através de medicamentos manipulados, o que pelas razões supramencionadas levam a uma resposta errónea à medicação por parte da população pediátrica, principalmente em fases de crescimento/desenvolvimento rápido.(7) Adicionalmente, a escassa existência de utensílios precisos de medida de dose e sistemas de administração apropriados e a limitada capacidade de comunicação das crianças, contribuem para piorar esta situação, sublinhando a necessidade do desenvolvimento clínico de medicamentos pediátricos. (1)

Cumulativamente, a patologia pediátrica difere da do adulto, o que pode ser verificado pela diversidade de malformações e doenças metabólicas derivadas de mutações, a imaturidade do sistema imunitário e a incidência de neoplasmas distintos na população pediátrica o que, devido à carência de investigação nessas áreas, amplifica a escassez de medicação direcionada à população pediátrica. (8)

3. Enquadramento jurídico

Sem prejuízo no disposto na Diretiva 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 4 de abril de 2001 sobre a aproximação das leis, regulamentos e disposições administrativas dos Estados-Membros relativas à implementação de boas práticas clínicas na realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, na altura vigente, que expressa no artigo 4.º, as diversas condições cumulativas necessárias à realização de ensaios clínicos em menores, foi criado o Regulamento n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia posteriormente alterado pelo Regulamento n.º 1902/2006 com o objetivo de facilitar o desenvolvimento e a acessibilidade a medicamentos destinados a serem utilizados em pediatria.

3.1 Regulamento n.º 1901/2006

Este regulamento estabelece as regras relativas ao desenvolvimento de medicamentos para o uso humano, a fim de dar resposta às necessidades terapêuticas específicas da população pediátrica.

Para tal, foi criado em 2007, o Comité Pediátrico, independente e imparcial, cujos membros contemplam os domínios científicos pertinentes para os medicamentos de uso pediátrico. Este tem as funções de apreciar e emitir parecer a respeito de todos os planos de investigação pediátrica (PIP) de um medicamento, das isenções e diferimentos, da conformidade do pedido de introdução no mercado com o respetivo PIP e sobre a qualidade, segurança e eficácia do medicamento para efeitos da sua utilização na população pediátrica bem como, para criar um inventário específico das necessidades em matéria de medicamentos para uso pediátrico e atualizá-lo regularmente.

Adicionalmente, o Comité Pediátrico presta aconselhamento e assistência científica à elaboração de quaisquer documentos relacionados com o cumprimento dos objetivos do regulamento expresso.

3.1.1 Requisitos gerais de autorização de introdução no mercado

Com a entrada em vigor do regulamento, para além dos dados e documentação mencionados na Diretiva 2001/83/CE necessários aquando do pedido de autorização de introdução no mercado (AIM), passou a ser obrigatória a apresentação dos resultados de

todos os estudos realizados e os pormenores de toda a informação recolhida em conformidade com um PIP – programa de investigação e desenvolvimento que visa gerar os dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratar a população pediátrica – aprovado ou a decisão da Agência Europeia do Medicamento (EMA) concedendo uma isenção ou diferimento.

A isenção pode ser concedida se houver provas de: provável ineficácia ou ausência de segurança do medicamento em questão para parte ou para toda a população pediátrica; que patologia ocorre apenas na população adulta; ou que o medicamento em questão não apresenta um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes.

O diferimento é concedido quando é adequado realizar estudos com adultos antes de iniciar estudos com a população pediátrica, ou quando os estudos com a população pediátrica se prolongarem por mais tempo do que os estudos com adultos. Este deve basear-se em razões científicas e técnicas ou de saúde pública e pode abranger o início ou conclusão de algumas ou de todas as medidas constantes no PIP.

O PIP deve precisar para além da calendarização e das medidas propostas para avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento em todos os subgrupos da população pediátrica, descrever as medidas de adaptação da formulação do medicamento à mesma. Este ou, nos casos aplicáveis, o pedido de isenção deve ser apresentado, o mais tardar, aquando da conclusão dos estudos farmacocinéticos realizados com adultos.

O requerente pode propor alterações ou solicitar um diferimento ou isenção do PIP se se deparar com dificuldades que inviabilizem a realização do plano ou o tornem inadequado. Adicionalmente, o Comité Pediátrico pode, em qualquer altura, emitir parecer favorável à revisão de uma isenção concedida.

Assim que seja concedida a AIM, independentemente de derivar de um PIP aprovado e completo ou de uma inclusão de indicação pediátrica de um medicamento já introduzido no mercado, o titular da autorização, tendo em conta a indicação pediátrica, deve comercializar o medicamento no prazo de dois anos.

De forma a compensar o investimento adicional das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de PIP, foi criando um sistema de recompensações. Como tal, sempre que um pedido de AIM incluir os resultados de todos os estudos realizados em conformidade com um PIP aprovado, mesmo que a sua conclusão não conduza à autorização de uma

indicação pediátrica, o titular da patente ou do certificado complementar de proteção tem direito a uma prorrogação de seis meses do período de 5 anos estipulado no Regulamento (CE) n.º 1768/92, na altura vigente. Este pode ter o período de um ano se a nova indicação pediátrica representar um benefício significativo relativamente às terapias existentes. Contudo, só é concedida se o medicamento estiver autorizado em todos os Estados-Membros.

No caso de se tratar de um medicamento órfão, uma vez que o nicho de mercado é muito menor, nos termos do Regulamento (CE) n.º 141/2000, o período de dez anos é alargado a doze, mesmo que a conclusão do PIP não conduza à autorização de uma indicação pediátrica.

Se a autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (PUMA) for concedida, aplicam-se o período de proteção de dados e de comercialização expressos no Regulamento (CE) n.º 726/2004, de 10 anos – este novo tipo de autorização foi concebido de forma a criar incentivos para o desenvolvimento de medicamentos direcionados à população pediátrica, tendo por base medicamentos que outrora já tenham obtido a AIM, mas já não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual.

No orçamento comunitário, devem prever-se fundos destinados à investigação de medicamentos direcionados à população pediátrica. As sanções a aplicar em caso de infração do regulamento são determinadas por cada Estado-Membro devendo estas ser efetivas, proporcionadas e dissuasivas.

Adicionalmente, foi estipulado no regulamento que, até 26 de janeiro de 2017, a Comissão deveria apresentar um relatório sobre a experiência adquirida com a aplicação dos artigos n.º 36, 37 e 38 referentes às recompensas e incentivos. Esse relatório deveria incluir uma análise do impacto económico bem como as consequências, derivadas da alteração da legislação, na saúde pública.

3.2 Obtenção do consentimento esclarecido

De acordo com o Regulamento (EU) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 16 de Abril de 2014 relativa aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, expressa no artigo n.º 2, alínea n.º 21 a definição de consentimento esclarecido sendo esta “a expressão livre e voluntária por parte de um sujeito do ensaio da sua vontade de participar num ensaio clínico específico, depois de ter

sido informado de todos os aspetos do ensaio clínico que sejam relevantes para a sua decisão de participar, ou, no caso de um menor ou de um sujeito incapaz, uma autorização ou a concordância do seu representante legalmente autorizado sobre a sua inclusão no ensaio clínico” .

Tendo em conta que a população pediátrica é uma população vulnerável, por vezes incapaz de salvaguardar os seus interesses, esta deve ser protegida. Uma vez que cabe ao representante legal consentir a inclusão do menor num determinado ensaio clínico é concedido ao menor, na extensão da sua maturidade, o direito de veto.

3.2.1 Legislação europeia

Artigo n.º 29 do regulamento supra referenciada, expressa as condições necessárias à obtenção do consentimento esclarecido.

→ Este tem de ser reduzido a escrito, datado e assinado, pelo sujeito do ensaio ou, no caso de o ensaio clínico ser realizado com menores, pelo seu representante legal, uma vez que não é permitido ao menor dar o consentimento esclarecido.

→ Cumulativamente, deve ser transmitida, aquando da entrevista com o investigador, prevista no regulamento e por escrito, de forma clara e perceptível, a natureza, os objetivos, os benefícios, as consequências, os riscos e os inconvenientes do ensaio clínico, bem como os direitos e garantias em matéria de proteção do sujeito/menor, incluindo informações relativas ao sistema de compensação por danos e as condições em que o ensaio será realizado, incluindo a sua duração prevista.

→ Deve ser garantido que toda a informação facultada foi compreendida.

O presente regulamento é aplicável sem prejuízo do direito nacional.

3.2.2 Legislação portuguesa

A investigação clínica em Portugal é regulada pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho.

Sem prejuízo do disposto no n.º.3 da lei supra referenciada que expressa o primado da pessoa humana e, em concordância com a legislação europeia, o artigo 7.º n.º1 estabelece condições cumulativas mais restritas necessárias à participação dos menores em ensaios clínicos.

- Tendo presente que o consentimento pode ser revogado a todo o tempo, sem prejuízo para o menor, é exigida a obtenção do consentimento esclarecido do representante legal devendo este refletir a vontade presumível do menor e, no caso deste apresentar idade igual ou superior a 16 anos, do seu próprio consentimento.
- É imposto, igualmente, que o menor, em concordância com a sua capacidade de compreensão, tenha recebido informações sobre o estudo clínico e respetivos riscos e benefícios.
- E por último, tem de ser respeitada a vontade expressa do menor, quando este é capaz de formar uma opinião e avaliar as informações, de se recusar a participar ou a permanecer no estudo clínico.

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) publicou, a 30 de novembro de 2015, um documento orientador acerca da obtenção do consentimento esclarecido para participação em ensaios clínicos em pediatria. (9)

No entendimento da CEIC, o menor adquire a autonomia que lhe confere capacidade para assumir a responsabilidade das suas decisões de forma progressiva. Assim sendo, nos primeiros 5 anos de vida, o consentimento esclarecido é de inteira responsabilidade dos representantes legais, uma vez que o menor é caracterizado pela incompetência para consentir, e estes assumem a responsabilidade de exercer a autonomia do mesmo.

Dos 5 aos 16 anos, e de acordo com a sua maturidade ética, deve ser obtido o assentimento do menor juntamente com o consentimento dos representantes legais.

Por fim, no caso de o menor apresentar idade igual ou superior a 16 anos este, juntamente com os seus representantes legais, deve consentir a sua participação no estudo clínico.

3.3 Integração dos doentes e responsáveis legais no desenvolvimento de medicamentos

De forma a identificar e suprimir as suas necessidades, o envolvimento dos doentes e responsáveis legais deve ser privilegiado no processo de desenvolvimento de medicamentos.

(2) Principalmente, no que respeita às formulações uma vez que as propriedades organolépticas do medicamento estão intimamente ligadas com a sua aceitação e conseqüente aderência. Com ênfase nas formulações dirigidas às subpopulações mais novas, visto que,

com mais frequência, são prescritas formulações líquidas sendo nestas mais difícil de mascarar o sabor o que, recorrentemente, leva à não aceitação. (10)

Por outro lado, após o sentimento de inclusão no desenvolvimento da investigação seja cultivado, verifica-se que, tanto os doentes como os seus representantes legais, encontram-se altamente motivados a contribuir de forma positiva para o decorrer da investigação, quer a nível da experiência e conhecimento prático transmitidos, mas também influenciando a opinião pública a nível local, nacional e internacional a nível da perspectiva ética, política e social. (7)

Atualmente, existem várias associações como: *European Patients Forum*, *Eurordis – Rare Diseases Europe* e *The Patients Network for Medical Research and Health* que contribuem para o fortalecimento do papel do doente e do seu representante legal, de forma a serem vistos como parceiros no desenvolvimento de novos produtos médicos e para, conseqüentemente, mudar o paradigma atual. (7)

Estas ações, adicionando a existência destas associações, vão permitir a integração da perspectiva do doente e representante legal no que diz respeito a relação risco/benefício e principalmente no desenvolvimento de formulações adequadas à população pediátrica o que, com certeza, terá um impacto bastante positivo no rumo da investigação realizada atualmente. (2)

4. Melhorias observadas após 10 anos da alteração da legislação

Tal como estipulado no Regulamento N.º 1901/2006, a Comissão apresentou um relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho da União Europeia sobre a experiência adquirida com a implementação da legislação, nomeadamente sobre o impacto económico e social, após ter decorrido um período de 10 anos. (3)

O estudo externo demonstra que a implementação da regulamentação teve uma relevância extrema no desenvolvimento global de medicamentos passando a ser, a elaboração de estudos direcionados à população pediatria, parte integrante deste. Infelizmente, muitas indústrias farmacêuticas continuam a fazê-lo apenas por constituir parte obrigatória por lei e não por alteração da política da indústria.

4.1 Novos medicamentos direcionados à população pediátrica

Tendo em consideração que o tempo expectável de introdução de um novo medicamento no mercado é de 10 anos, mais de 260 novos medicamentos direcionados à população pediátrica foram autorizados, englobando novas indicações de medicamentos já comercializados e novas AIM, no período entre 2007 a 2016. Adicionalmente, até o ano de 2017 foram concedidas mais de 1000 autorizações de PIP, sendo que 131 estavam concluídos em 2016. Tais resultados demonstram claramente o impacto positivo em termos de aumento do número de medicamentos devidamente autorizados para uso pediátrico.

Lamentavelmente, tal, não se traduz na acessibilidade direta dos mesmos a toda a população pediátrica dos Estados-Membros, uma vez que esta se encontra intimamente ligada ao direito nacional de cada Estado e, em última instância, aos hábitos de prescrição dos pediatras, que podem não os alterar prontamente. Contudo, foi demonstrado um incremento na prescrição de medicamentos autorizados para uso pediátrico que, por conseguinte, diminui o uso *off-label*.

Adicionalmente, o número de AIM de novas indicações/medicamentos para uso pediátrico pode estar limitado pela conclusão tardia dos estudos pediátricos em comparação com a finalização dos estudos com adultos, visto que o seu adiamento está previsto no regulamento.

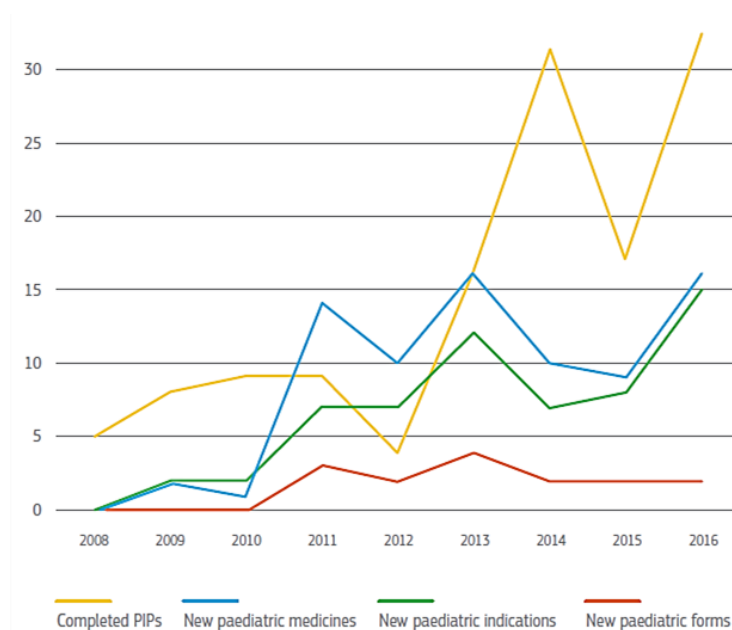


Gráfico I – Medicamentos autorizados recentemente. Fonte: base de dados da EMA.

Pelo gráfico é possível verificar o claro aumento de medicamentos/indicações direcionadas à população pediátrica, mas também o aumento de novas formulações e PIP completos.

4.2 Áreas terapêuticas

Com a implementação da obrigatoriedade da inclusão de estudos direcionados à população pediátrica, aquando do desenvolvimento de medicamentos, com vista a AIM, foi visível o desenvolvimento de algumas áreas terapêuticas, sendo que as que mais se destacam são a área de reumatologia e das doenças infecciosas - surgimento de novas terapias na área da reumatologia derivadas da conclusão de PIP, transformou por completo o sector, outrora negligenciado.

Os PIP derivam, frequentemente, do desenvolvimento direcionado à população adulta que representa uma opção economicamente mais favorável, devido principalmente, à maior prevalência. Assim, sempre que as necessidades terapêuticas dos adultos se sobrepõem às da população pediátrica, esta beneficia diretamente da investigação. O mesmo não se verifica quando se trata de doenças biologicamente dispare entre adultos e crianças ou que apenas se expressem na população pediátrica, visto que o regulamento não é direcionado a nenhuma área terapêutica específica e as forças de mercado não se apresentam ser suficientemente fortes, tal, leva à negligência dessas áreas, como é o caso da oncologia pediátrica.

Adicionalmente, se o início de um ensaio pediátrico for adiado até que a autorização de introdução de mercado do medicamento direcionado à população adulta seja concedida, foi demonstrado que o recrutamento de doentes pediátricos para o desenvolvimento de PIP torna-se substancialmente mais difícil pois, os responsáveis legais tendem a deixar de ver o valor acrescentado de concordar que o menor participe na investigação clínica, se o medicamento já puder ser usado (*off-label*) em crianças.

Todavia, a análise dos PIP aceites cobre uma vasta extensão de áreas terapêuticas sendo que as mais preponderantes são as doenças infecciosas (12%), oncologia (10%) e endocrinologia/doenças metabólicas (9%). Contudo, o facto de um PIP ser aprovado não denota que este seja terminado, fazendo com que os PIP terminados sejam mais frequentes noutras áreas terapêuticas como a imunologia/reumatologia (14%), doenças infecciosas (14%), doenças cardiovasculares (10%) e vacinas (10%) e, apenas 7% dos PIP são terminados nas

áreas de oncologia e endocrinologia. Lamentavelmente, apesar de vastas, estas áreas terapêuticas não cobrem o imenso fardo de doenças pediátricas.

Para fomentar a investigação dirigida exclusivamente à população pediátrica, foi criado o conceito PUMA. Nestes casos, o desenvolvimento de medicamentos é direcionado exclusivamente à população pediátrica, tendo por base medicamentos que outrora obtiveram AIM, mas que já não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual, de forma a transformar o uso *off-label* no uso autorizado dos medicamentos. Este incentivo, até ao presente, falhou, pois, apenas três PUMA foram concedidas, o que faz com que não seja possível retirar elações sobre o impacto económico e social de tais autorizações. Em 2014, para criar interesse adicional, a EMA e a Comité Pediátrico alteraram o regulamento, consentindo que o PIP direcionado à obtenção de uma PUMA não teria de cobrir todos os subgrupos da população pediátrica, mas o impacto dessa alteração foi muito limitado.

Apesar de, teoricamente, a PUMA possa ser eficaz, principalmente quando o medicamento se encontra em formulações e dosagens apropriadas para o uso em pediatria, as indústrias farmacêuticas temem o não retorno do investimento, principalmente, porque a obtenção de PUMA não garante que os pediatras não prescrevam medicamentos com o mesmo princípio ativo, mas em formulações para adultos ou que, a nível das farmácias, este não seja substituído por genéricos, a preços mais competitivos.

4.3 O custo do desenvolvimento pediátrico

Com a implementação do regulamento, as indústrias farmacêuticas foram forçadas a investir em novas infraestruturas capazes de abranger todas as necessidades inerentes ao desenvolvimento direcionado à população pediátrica, bem como a aumentar o número de investigadores detentores de competências científicas na área de forma a garantir o sucesso da investigação. Para compensar estes investimentos, está previsto no regulamento um sistema de recompensações. Este baseia-se num aumento do período de exclusividade de mercado que, no limite, é coberto pelos vários Sistemas de Saúde dos diversos Estados-Membros e pelos representantes legais/doentes.

O sistema de recompensações baseia-se no pressuposto de que, assim que o desenvolvimento pediátrico seja concluído e este tenha sido executado em conformidade com o PIP aprovado que lhe deu origem, estes medicamentos devem ser elegíveis para a obtenção da respetiva recompensa. Contudo, foi demonstrado que, apenas 55% dos PIP

concluídos beneficiaram da mesma, uma vez que esta só é concedida se o medicamento for autorizado em todos os Estados-Membros e se, cumulativamente, o PIP for concluído dois anos antes do termino do período de exclusividade de mercado inicial.

No período decorrido entre 2007 a 2016, foram concedidos certificados complementares de proteção a mais de 40 medicamentos. Estes são outorgados a nível nacional, o que aumenta o peso burocrático e leva ao atraso da aquisição dos mesmos, todavia, mais de 500 certificados foram atribuídos, a nível nacional, o que demonstra um sistema de recompensações funcional.

Paralelamente, os valores monetários das recompensas dependem do nível de faturação do medicamento -sendo máximo apenas se este se tornar num *blockbuster*- e da entrada no mercado de medicamentos inovadores na mesma área terapêutica.

Assim sendo, o valor estimado dos custos acarretados pela indústria farmacêutica com a implementação do regulamento é de 2.1 milhares de milhão de euros por ano, em que 18.9 milhões de euros são gastos no processo de investigação e desenvolvimento de cada PIP (que incluiu, em média, três ensaios clínicos) aditando-se o valor aproximado de 720 mil euros despendidos aquando da submissão do PIP e das subsequentes alterações.

Infelizmente, apenas oito medicamentos perderam os seus certificados complementares de proteção até o ano de 2014, o que faz com que a amostra seja demasiado pequena para retirar ilações fidedignas do estudo do impacto económico do sistema de recompensações. Porém, tendo em conta que, não somente, a diminuição da faturação de um medicamento de marca, frequentemente, se inicia no primeiro trimestre após a perda de exclusividade de mercado (20%) e que depois, progressivamente, acontece a perda da maior quota de mercado para os medicamentos genéricos, mas também a existência de diferenças significativas entre medicamentos e países – no que toca à competitividade de mercado nas diferentes áreas terapêuticas e nas políticas nacionais para a estimulação de introdução de genéricos no mercado nacional- tal, leva a uma alta variação do valor económico da extensão da exclusividade de mercado, podendo variar entre 10 a 93% do valor da receita total.

Contudo, o valor económico acrescido devido ao aumento do período de exclusividade de mercado para os oito medicamentos foi de 926 milhões de euros, ressaltando que, neste grupo, se encontram incluídos alguns *blockbusters*. Paralelamente, apenas dois demonstraram ter uma relação benefício-custo fortemente favorável para os sistemas de saúde dos Estados-Membros num período de 10 anos, ou seja, apenas dois indicaram que os benefícios monetários para a sociedade e para a saúde superaram os custos adicionais derivados do

prolongamento do período de monopólio. Os outros medicamentos apresentam uma relação benefício-custo negativa, principalmente quando o aumento da exclusividade por conclusão de PIP não se exprime numa nova indicação terapêutica.

4.4 Aumento dos ensaios clínicos em pediatria

O regulamento foi criado com o objetivo de assegurar que evidência da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos é gerada antes que estes possam ser usado em pediatria. Tal, indicia um aumento da pesquisa clínica realizada em menores antes da aprovação da autorização de introdução no mercado.

No período de 2007 a 2016, com base nos ensaios inseridos na base de dados de ensaios clínicos europeus (EudraCT), a proporção de ensaios clínicos realizados com a população pediátrica teve um aumento de cerca de 50%, passando de 8.25% para 12.4%. Além disso, anteriormente à implementação da regulamentação, os ensaios clínicos em neonatais eram quase inexistentes, passando agora a ter alguma relevância. Paralelamente, o regulamento promoveu o debate entre especialistas sobre o desenho ideal de um PIP, o que teve um impacto colossal na melhoria das *guidelines* nesse campo.

De forma a permitir a cooperação e harmonização na área da investigação direcionada à população pediátrica, foi criado em 2007, um fórum de discussões (*paediatric cluster*), este inclui membros da *US Food and Drugs Administration* e da EMA como membros ativos e a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, *Health Canada*, e a *Australian Therapeutic Goods Administration* como observadores. Outro fator determinante para a partilha de informação científica foi a criação de uma rede de informação da EMA (Enpr-EMA), esta tem como objetivo facilitar o *networking* e a colaboração entre as várias unidades de investigação, quer indústrias farmacêuticas quer a academia, dentro e fora da União Europeia.

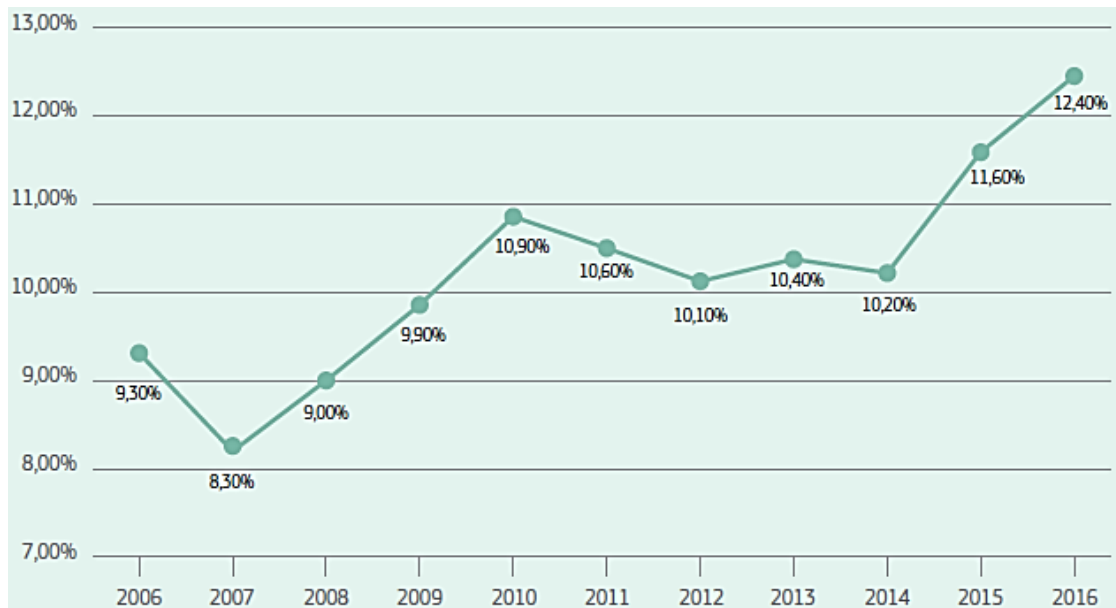


Gráfico II – Aumento do número de ensaios clínicos em pediatria. Fonte: Base de dados da EudraCT

Como pode ser verificado no gráfico, o aumento de ensaios clínicos realizados em pediatria foi substancial. Todavia, alguns desafios continuam por ultrapassar, sendo o caso de: o difícil recrutamento traduz-se, frequentemente, no atraso da condução e conclusão do PIP e os ensaios clínicos tendem a ser multicêntricos o que leva à existência de poucos doentes por centro hospitalar, o que representa um desafio operacional acrescentado, uma vez que se torna difícil garantir a presença dos profissionais qualificados necessários no local.

Adicionalmente, outros desafios podem decorrer da evolução científica e tecnológica, sendo o caso da medicina personalizada. Esta é direcionada ao doente individualizado tendo por base a sua carga genética, de forma a garantir que este responde corretamente à terapêutica. Apesar de, neste momento, a regulamentação se mostrar adequada aos sucessivos avanços tecnológicos, no futuro, terá de ser flexível de forma a acompanhar a evolução e garantir que a população pediátrica continua a beneficiar dos novos conceitos terapêuticos.

5. Ensaio clínicos em oncologia – dificuldades e limitação da legislação

Embora o cancro seja raro em pediatria, continua a representar a primeira causa de morte em crianças. As taxas de sobrevivência subiram de 20% para 80% entre 1960 e 1990, contudo o incremento manteve-se estável nas últimas décadas. Assim, verifica-se que os avanços na área se têm demonstrado insuficientes para suprimir as necessidades pediátricas, apesar da atual expansão de novas terapias direcionadas à população adulta, tanto em

termos de cura, mas também na diminuição de sequelas relacionadas com os tratamentos existentes. (3, 11)

Com implementação da legislação e, visto que, a investigação na área de oncologia é largamente centrada na patologia expressa no adulto e não no mecanismo de ação do fármaco, tal, leva a que, frequentemente, as indústrias farmacêuticas requeiram a isenção pois, apesar de muitos cancros pediátricos partilharem semelhanças biológicas com estes, são considerados patologias diferentes por ocorrerem em diferentes órgãos. O Comité Pediátrico publicou, em julho de 2015, uma revisão da lista de isenção de classes de fármacos, em conformidade com o Regulamento Pediátrico, na qual contam 34 classes de fármacos direcionados ao tratamento de patologias que não ocorrem na população pediátrica, das quais 23 são patologias malignas como a cancro do pulmão, do pâncreas e da próstata. (11)

Um exemplo do mau uso de isenções por estas serem baseadas na patologia e não no mecanismo de ação do fármaco é o crizotinib. Este é uma pequena molécula inibidora seletiva do recetor da tirosina quinase expresso pelo gene ALK, sendo este fármaco utilizado no cancro do pulmão ALK positivo. O crizotinib é também um inibidor do recetor do fator de crescimento do hepatócito (HGFR, c-Met). (12)

Como o cancro de pulmão não ocorre em crianças, o crizotinib recebeu uma isenção de classe para seu desenvolvimento na população pediátrica em 2010. No entanto, ALK e MET são alvos importantes em neoplasias pediátricas (como no tumor miofibroblástico inflamatório, neuroblastoma e glioblastoma). Tal, fez com que o desenvolvimento do fármaco direcionado à população pediátrica não ocorresse o que, conseqüentemente, levou a desaproveitamento do mesmo na população pediátrica. (13)

De forma a prevenir estes acontecimento e fomentar a mudança do paradigma atual da investigação, em 2013, foi proposta a plataforma pediátrica *ACCELERATE*, pelo *Cancer Drug Development Forum*, *Innovative Therapies for Children with Cancer*, *European Network for Cancer Research in Children* e pela *Adolescents and the European Society for Paediatric Oncology*. Esta tem como objetivos acelerar a investigação de medicamentos para uso pediátrico na área oncológica e incitar a sua acessibilidade pela criação de bases de dados livres com os alvos biológicos mais promissores e pela elaboração de programas de desenvolvimento de medicamentos de alta qualidade com base no seu mecanismo de ação (e não com base na patologia), incluindo medidas específicas para adolescentes, de forma a que os novos medicamentos sejam testados nas fases mais precoces da investigação e que evidência da sua

qualidade e eficácia seja gerada mais prontamente. Adicionalmente, pretende estabelecer o acompanhamento a longo prazo de menores expostos a novos medicamentos bem como a promoção da cooperação e colaboração internacional na área. (11)

Tendo em consideração que o regulamento não se mostrou suficiente para estimular o desenvolvimento de medicamentos direcionados à população pediátrica na área da oncologia, algumas alterações devem ser estudadas, como é o caso de: o desenvolvimento de medicamentos pediátricos nesta área deve ser realizado com base no seu mecanismo de ação e não na patologia expressa no adulto uma vez que tal pode levar ao desaproveitamento de potenciais curas; a redução dos adiamentos relativos a iniciação dos PIP e a implementação de recompensações que tornem o desenvolvimento nesta área mais aliciente. (11)

6. Conclusão

Ao longo dos últimos anos, muitas medidas foram implementadas de forma a melhorar a medicina praticada na população pediátrica, contudo, um grande caminho permanece por percorrer de forma a suprimir as necessidades desta população.

Apesar da implementação da obrigatoriedade de realização de investigação direcionada à população pediátrica ter aumentado consideravelmente o número de ensaios clínicos em pediatria e, por conseguinte, um aumento da informação científica disponível e a melhoria das terapias utilizadas em crianças, grande parte da medicação pediátrica permanece utilizada de forma *off-label*. Sendo expectável que diminua com a introdução de novos medicamentos autorizados para o uso pediátrico. (2)

Ao contrário da integração de menores na realização de um ensaios clínicos, onde os representantes legais são informados sobre os riscos e benefícios da realização dos mesmo, uma minoria dos pediatras informa sobre possíveis problemas de segurança e eficácia do medicamento prescrito de forma *off-label*. Como resultado, a conscientização dos pais sobre os riscos é baixa.(2)

É urgente a mudança do paradigma atual do desenvolvimento de medicamentos, pois este continua a ser direcionado à população adulta, negligenciando a população pediátrica que, frequentemente, só usufrui dos avanços científicos e tecnológicos se as suas necessidades terapêuticas se sobrepuserem às da população adulta.

Uma vez que as forças de mercado, juntamente com a obrigatoriedade, recompensas e incentivos por parte da EMA, se têm mostrado insuficientes para tornar a pesquisa direcionada a esta população economicamente favorável, mais incentivos devem ser criados de forma tornar o seu desenvolvimento mais aliciante. (13)

BIBLIOGRAFIA

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. PORTUGAL. Assembleia da República - **Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro - Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, conformando-o com a Lei n.º 2/2013, de 10 de janeiro, que estabelece o regime jurídico de criação, organização e funcionamento das associações públicas profissionais.** Diário da República n.º 173/2015, Série I de 2015-09-04. [Acedido a 15 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/70186240>
2. FFUC, **Normas Orientadoras da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, 2017/2018.** [Acedido a 1 de abril de 2018]
3. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho.** Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27. [Acedido a 17 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/69879391>
4. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho.** Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. [Acedido a 18 de maio de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
5. PORTUGAL. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas - **Portaria n.º 1159/2005 de 17 de novembro.** Diário da República n.º 221/2005, Série I-B de 2005-11-17. [Acedido a 19 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/481365>
6. INFARMED - **Despacho n.º 17690/2007 de 23 de julho - Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação.** Diário da República n.º 154, Série II de 2007-08-10. [Acedido a 22 de junho de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-DI_Desp_17690_2007.pdf
7. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto.** Diário da República n.º 156/2005, Série I-A de 2005-08-16. [Acedido a 24 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/243692>

Parte II

Monografia – Ensaio Clínicos em Pediatria

1. UNIÃO EUROPEIA. Conselho da União Europeia, Parlamento Europeu - **Regulamento (Ce) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004.** Jornal Oficial da União Europeia, CELEX: 32006R1901 [Acedido a 1 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <https://publications.europa.eu/pt/publication-detail/-/publication/2b688364-769b-4529-ab41-ba530e266466/language-pt>
2. UNIÃO EUROPEIA. Comissão Europeia - **Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors - Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use.** Revisão 1, 18 setembro 2017. [Acedido a 5 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf
3. UNIÃO EUROPEIA. Agência Europeia do Medicamento - **10-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation.** EMA/231225/2015, 15 de agosto de 2017. [Acedido a 6 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf
4. POZAS, M., RODRIGUEZ, M., VALLS I SOLER, A., VOZMEDIANO, V. - **Considerations about paediatric dosing: From birth to adulthood, pharmacokinetics and pharmacodynamics.** International Journal of Pharmaceutics Vol. 469 (2014), 238-239.
5. AMIDON, G., LENNERNAS, H., SHAH, V., CRISON, J. – **A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability.** Pharmaceutical research, Vol.12, No. 3, (1995), 413-420.

6. BATCHELOR, H. - **Paediatric biopharmaceutics classification system: Current status and future decisions.** International Journal of Pharmaceutics Vol. 469 (2014), 251-253.
7. OOSTERWIJK, C. - **Patient involvement in paediatric research.** International Journal of Pharmaceutics Vol. 469 (2014), 244-244.
8. NEZELOF, C., SEEMAYER, T., BRIDGE, J. - **Contributions of pediatrics and pediatric pathology to the body of knowledge regarding human disease.** Human Pathology Vol. 41 (2010), 309-315.
9. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Documento Orientador CEIC sobre Consentimento Informado (CI) para participação em ensaios clínicos em pediatria.** [Acedido a 16 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+Orientador+CEIC+sobre+Consentimento+Informado+%28CI%29+para+participa%C3%A7%C3%A3o+em+ensaios+cl%C3%ADnicos+em+pediatria/15385b28-a792-4f2b-9a57-efc184f7951c>
10. BRYSON, S. - **Patient-centred, administration friendly medicines for children - an evaluation of children's preferences and how they impact medication adherence.** International Journal of Pharmaceutics Vol. 469 (2014), 257-259.
11. PEARSON, A., HEROLD, R., ROUSSEAU, R., COPLAND, C., GARELIK, B., BINNER, D., CAPDEVILLE, R., CARON, J., CARLEER, J., CHESLER, L., GEOERGER, B., KEARNS, P., MARSHALL, L., PFISTER, S., SCHLEIERMACHER, G., SKOLNIK, J., SPADONI, C., STERBA, J., BERG, H., UTTENREUTHER-FISCHER, M., WITT, O., NORGA, K., VASSAL, G. - **Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer.** European Journal of Cancer Vol. 62 (2016), 124 -131.
12. **Resumo Das Características Do Medicamento – XALKORI.** [Acedido a 19 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf
13. PEARSON, A., PFISTER, S., BARUCHEL, A., BOURQUIN, J., CASANOVA, M., CHESLER, L., DOZ, F., EGGERT, A., GEOERGER, B., JONES, D., KEARNS, P.,

MOLENAAR, J., MORLAND, B., SCHLEIERMACHER, G., SCHULTE, J., VORMOOR, J., MARSHALL, L., ZWAAN, C., VASSAL, G. - **From class waivers to precision medicine in paediatric oncology**. The lancet oncology Vol.18, (2017), 394-404.

Gráfico I e II

UNIÃO EUROPEIA. Agência Europeia do Medicamento **-10-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation**. EMA/231225/2015, 15 de agosto de 2017. [Acedido a 6 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf