

Ana Rita de Jesus Bernardino

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Investigação e Desenvolvimento de Medicamentos: Iniciativas para a Inovação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Anaísa Pires, do Dr. Paulo Monteiro e do Professor Doutor Sérgio Simões e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita de Jesus Bernardino

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Investigação e Desenvolvimento de Medicamentos: Iniciativas para a Inovação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Anáisa Pires, do Dr. Paulo Monteiro e do Professor Doutor Sérgio Simões e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita de Jesus Bernardino, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2012144707, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Investigação e Desenvolvimento de Medicamentos: Iniciativas para a Inovação” 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, 8 de setembro de 2017.

Ana Rita Bernardino

(Ana Rita Bernardino)

AGRADECIMENTOS

À minha família, e em particular aos meus pais pelo apoio e amor incondicionais, por estarem sempre presentes e pelas palavras certas nos momentos certos,

Aos meus amigos por me acompanharem nesta jornada académica, por todos os sorrisos e boa disposição,

Aos meus professores pelos conhecimentos transmitidos ao longo de 5 anos de grande investimento pessoal

Aos meus orientadores de estágio e respetivas equipas, pela oportunidade e acompanhamento,

Ao Professor Doutor Sérgio Simões pela orientação da monografia e toda a atenção dispensada,

A todos, o meu muito obrigado por me terem ajudado a crescer a nível pessoal e a preparar a nível profissional!

“...Um fruto não se colhe às pressas. Leva seu tempo, de verde-amargo até maduro-doce...”

Mia Couto

PARTE I	8
ABREVIATURAS	9
INTRODUÇÃO	10
CONTEXTUALIZAÇÃO	10
ANÁLISE SWOT	11
1. PONTOS FORTES	12
2. PONTOS FRACOS	19
3. OPORTUNIDADES	19
4. AMEAÇAS	21
CONSIDERAÇÕES FINAIS E AGRADECIMENTOS	22
BIBLIOGRAFIA	23
PARTE II	24
ABREVIATURAS	25
INTRODUÇÃO	26
CONTEXTUALIZAÇÃO	26
ANÁLISE SWOT	27
1. PONTOS FORTES	28
2. PONTOS FRACOS	33
3. OPORTUNIDADES	34
4. AMEAÇAS	35
CASOS CLÍNICOS	36
CONSIDERAÇÕES FINAIS E AGRADECIMENTOS	38
BIBLIOGRAFIA	39
PARTE III	40
RESUMO	41
ABSTRACT	42
ABREVIATURAS	43
1. O MEDICAMENTO	44
2. INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO MEDICAMENTO	44
3. LEGISLAÇÃO	46

4. VISÃO DO MERCADO	47
5. ESTRATÉGIAS DE INOVAÇÃO EM I&D	52
5.1 CRITICAL PATH INITIATIVE (CPI), PELA FDA.....	53
5.1.1 Necessidade de Inovação.....	54
5.1.2 Áreas em Destaque para Atuação.....	55
5.1.3 Projeto de Ensaios Clínicos - Um Exemplo.....	59
5.2 DELPHI (DEVELOPMENT, EXCELLENCE, PRODUCTIVITY, INOVATION) INITIATIVE, PELA NOVARTIS.....	60
5.3 ALINHAMENTO ENTRE DELPHI E CPI DA FDA.....	62
5.4 INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE (IMI)	63
6. FUTURO: MUDANÇAS NO DESENVOLVIMENTO E MARKETING ATÉ 2020.....	66
CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
BIBLIOGRAFIA	68
ANEXOS.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Organograma da estrutura formal da Farmalabor.....	11
Figura 2 - Esquema da análise SWOT do Estágio em Indústria Farmacêutica.....	11
Figura 3 - Esquema da análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária.....	28
Figura 4 - Distribuição de Investimento em I&D	48
Figura 5 - Lançamento de NAS.....	52
Figura 6 - Investigação no Desenvolvimento de Produto.....	54
Figura 7 - Modelo Tradicional de Desenvolvimento VS Novo Modelo da DELPhI.....	61

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Esquematização da contextualização da Farmácia S. José.....	27
Tabela 2 - Custos de Ensaio por Área Terapêutica e Fase de Ensaio.....	50
Tabela 3 - Ensaio Clínicos no Mundo.....	50



PARTE I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Farmalabor



ABREVIATURAS

CMO	<i>Contract Manufacturing Organization</i>
EPI	Equipamento de Proteção Individual
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IPC	<i>In Process Control</i>
SWOT	<i>Strenghts, weaknesses, opportunities and threats</i>

INTRODUÇÃO

Atingido o patamar último para a finalização do curso *Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas*, os alunos deparam-se com o início de uma etapa de aplicação prática de conhecimentos adquiridos ao longo de 9 semestres, o Estágio Curricular. Neste âmbito, verifica-se a obrigatoriedade da realização de um estágio em Farmácia Comunitária ou em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. No entanto, a Faculdade de Farmácia proporciona aos seus alunos a oportunidade de realizarem um estágio curricular complementar noutras áreas, nomeadamente em Indústria Farmacêutica. Considerando esta oportunidade uma mais valia por permitir o contacto com outras realidades do mundo farmacêutico, e por permitir ainda um enriquecimento profissional e pessoal, optei por me candidatar à vaga disponibilizada pela Farmalabor na secção de produção.

CONTEXTUALIZAÇÃO

O Grupo Medinfar é um grupo farmacêutico português, fundado em 1970, especializado em investigação e desenvolvimento (I&D) de novos produtos farmacêuticos, na produção de medicamentos de uso humano e veterinário, suplementos alimentares e cosméticos, distribuição, marketing e vendas.¹ Além de toda a atividade no setor do medicamento, o Grupo Medinfar é ainda detentor da Cytothera, uma empresa de criopreservação, em funções em Portugal desde 2005.²

A Farmalabor, unidade fabril do setor farmacêutico, foi fundada em 1962 em Coimbra. A empresa, que pertencia ao Grupo Euro-Labor, inicia em 1985 a produção por contrato para terceiros, adquirindo o estatuto de *Contract Manufacturing Organization* (CMO). Com o aumento do volume de produção, surge a necessidade de expansão das instalações. Este foi o fator que despelotou a construção de uma nova unidade fabril em Condeixa-a-Nova, que iniciou a sua atividade a 2 de maio de 1990. Ainda nesse ano, a Euro-Labor estabeleceu uma parceria com uma empresa alemã, a Grünenthal, da qual passou a ser representante em Portugal, e que, em 1995, adquire a totalidade do capital social da Euro-Labor. Em 1999 a unidade fabril apresenta-se com a denominação de Farmalabor e no ano de 2001 é adquirida pelo Grupo Medinfar, o qual integra até aos dias de hoje.³

Atualmente, a Farmalabor apresenta a organização esquematizada na Fig. 1.

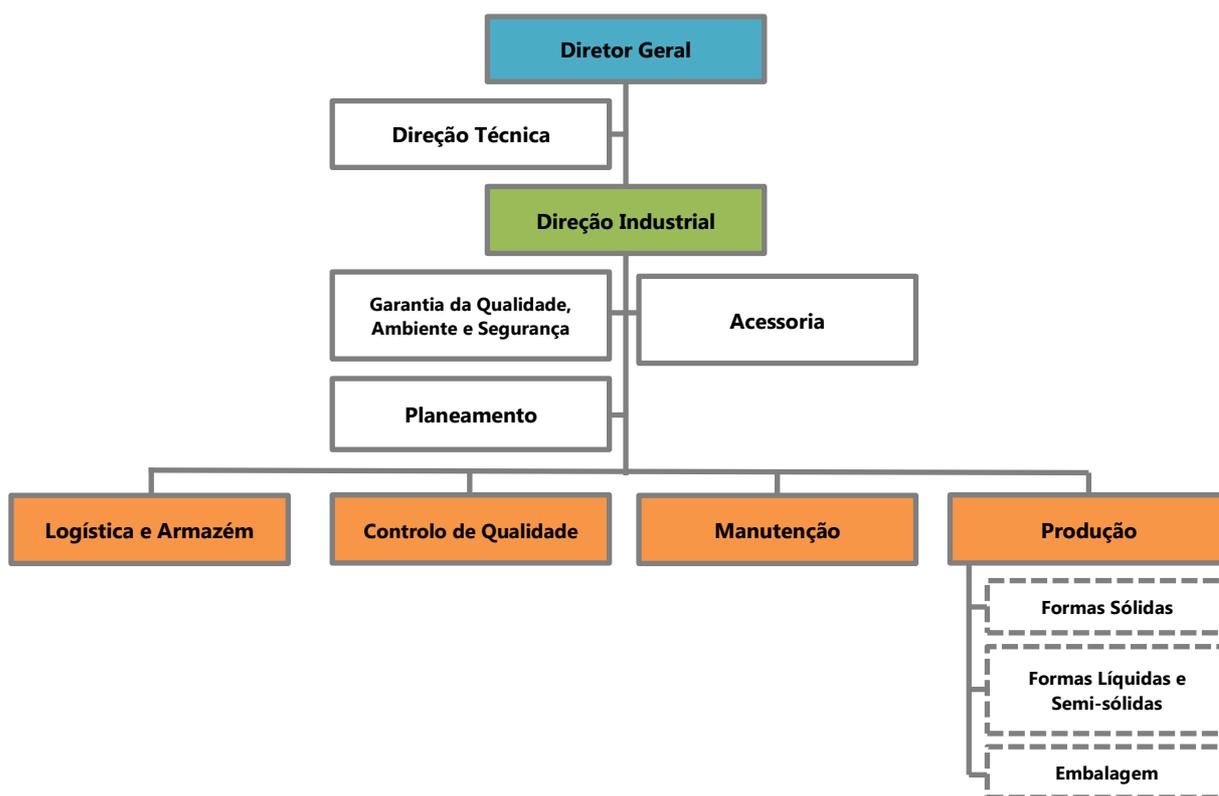


Figura 1 - Organograma da estrutura formal da Farmalabor.

ANÁLISE SWOT

Uma análise *SWOT* é uma ferramenta de análise composta por duas vertentes: uma interna, que contempla os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*), e outra externa, onde se integram as oportunidades (*Opportunities*) e fraquezas (*Threats*). Neste âmbito, apresentarei a análise *SWOT* do estágio curricular em indústria por mim realizado, tendo em vista a identificação dos seus aspetos positivos e negativos, bem como das oportunidades e ameaças.

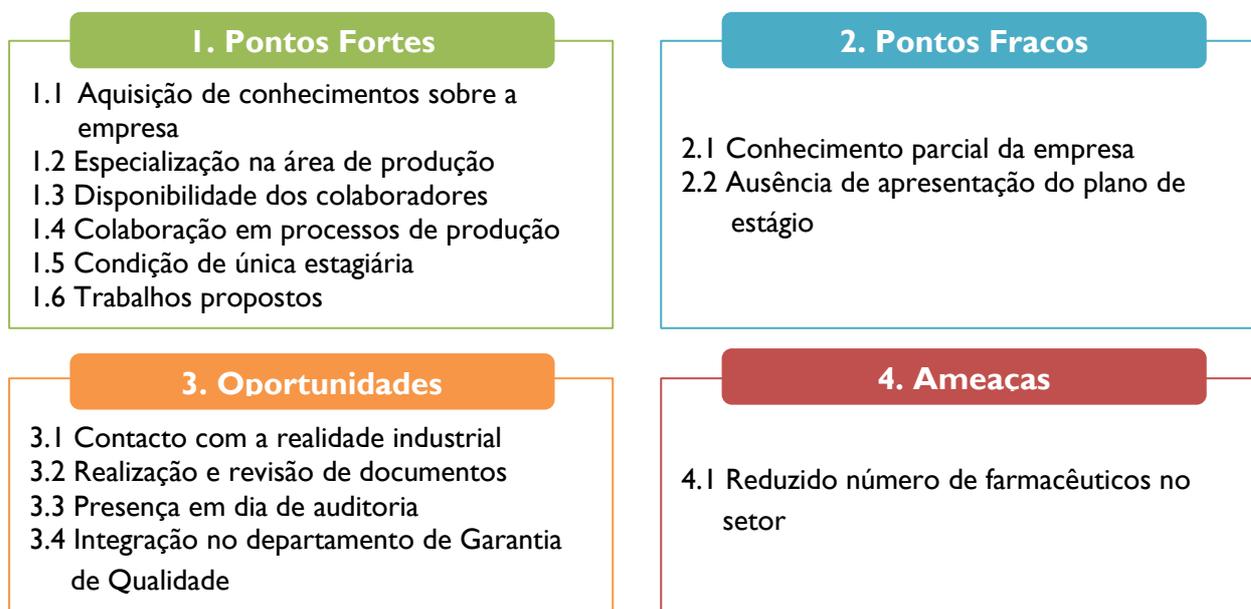


Figura 2 - Esquema da análise SWOT do Estágio em Indústria Farmacêutica.

I. Pontos Fortes

I.1 Aquisição de conhecimentos sobre a estrutura, atividade e políticas da empresa – apresentação inicial e visita guiada pela fábrica

No dia 9 de janeiro dirigi-me às instalações da Farmalabor, em Condeixa-a-Nova, para dar início ao meu estágio curricular na área de produção. Num primeiro momento, a atual diretora técnica, a Dra Sónia Heleno, apresentou uma breve resenha histórica da empresa e descreveu a atividade que nela se desenvolve. De seguida, foram ministradas duas formações. A primeira, na área de Higiene e Segurança no Trabalho, conduzida pela técnica Paula Alírio, incidiu na problemática dos acidentes de trabalho e formas de os evitar, nomeadamente as regras de conduta a adotar e os Equipamentos de Proteção Individual (EPI's) a serem utilizados. Esta temática assume uma maior relevância ao nível da secção de produção, onde irei permanecer durante o estágio, uma vez que é nesta que se realizam as várias etapas dos processos de fabrico e onde os colaboradores operam os equipamentos e contactam com os diversos produtos e matérias primas. Na segunda formação, a cargo da farmacêutica Rita Leão, subordinada ao tema “Ambiente e Tripla Certificação”, foram abordadas as medidas adotadas pela empresa para a redução do seu impacto ambiental. Por fim, pude visitar a área de produção, guiada pelo responsável da mesma, Engenheiro Pedro Varandas. Durante a visita foram transmitidas informações sobre os equipamentos de que a empresa dispõe, alguns dos produtos fabricados, projetos desenvolvidos pela equipa de responsáveis da secção no âmbito da melhoria contínua e ainda futuras adaptações da empresa, fruto do seu crescimento e aumento do volume de produção.

Já durante o decorrer do estágio, tive a oportunidade de realizar uma visita completa às instalações da Farmalabor, no âmbito da receção aos novos estagiários do grupo Medinfar, ficando a conhecer um pouco do trabalho que é desenvolvido em departamentos com os quais não contactava diariamente no estágio, nomeadamente os departamentos de Controlo de Qualidade e Garantia de Qualidade,.

Apesar do meu estágio se focar apenas a área de produção, todas as apresentações e formações a que fui assistindo ao longo do mesmo, permitiram-me ter um conhecimento mais abrangente da estrutura e funcionamento desta promissora empresa do setor farmacêutico.

I.2 Especialização na área de produção

A realização de um estágio curricular com a duração de 3 meses na secção de produção da Farmalabor permitiu-me a aquisição de conhecimentos específicos sobre a organização e funcionamento desta secção. Possibilitou-me ainda um contacto direto com todos os

elementos que intervêm nesta secção e com todos os processos que nela se sucedem. Além disso, pude perceber a sequência de etapas de um processo de produção, que culmina com obtenção do produto final. Inicialmente é emitida uma ordem de produção pelo Departamento de Planeamento Industrial, que é encaminhada para os vários departamentos. No armazém, o pedido é analisado e inicia-se a transferência dos materiais necessários para as salas de pesagens. Daqui, os diferentes componentes de cada lote de produto, já individualizados, pesados e devidamente etiquetados são transportados para as respetivas salas de produção. Durante todo o processo o produto é acompanhado pelo registo de lote, onde consta a identificação do produto, a forma farmacêutica, o lote, a data de fabrico, a data de validade e ainda todas as instruções de pesagem e de fabrico, incluindo um fluxograma e a descrição do *modus operandi*. Antes de iniciar a produção, o operador deve verificar se a sala e todos os equipamentos estão higienizados, ou seja, se estão identificados com a etiqueta “LIMPO”, datada e assinada. As etiquetas de higienização serão posteriormente anexadas ao registo de lote.

Durante o processo de produção são realizados testes de *In Process Control (IPC)*, para garantir a conformidade do produto relativamente a diversas variáveis. Todos os testes são realizados em gabinetes equipados para o efeito existentes em cada secção, exceto o peso, que pode ser controlado na própria sala de produção, se esta possuir uma balança devidamente calibrada.

a) Aquisição de conhecimentos sobre a produção de formas farmacêuticas sólidas e aplicação de conceitos de tecnologia farmacêutica

Iniciei o meu estágio na secção dos sólidos, onde fui orientada pela responsável de secção, Dra Anaísa Pires, e pelos supervisores, Dra Catarina Paixão e Engenheiro Hélio Taborda. Nesta secção tive oportunidade de acompanhar diversos processos de produção, já abordados em pequena escala durante as aulas de tecnologia farmacêutica.

As formas farmacêuticas sólidas, salvo algumas exceções, caracterizam-se por serem uma mistura complexa de vários componentes, onde se destaca o princípio ativo, responsável pela ação farmacológica. Associado ao ativo, surgem os excipientes com as mais variadas funções, tais como corante, lubrificante para facilitar o escoamento, desagregantes para facilitar a desintegração da forma farmacêutica, entre outros.

Para garantir a formação de uma massa homogénea e com distribuição uniforme dos componentes, torna-se essencial a execução de um processo de mistura. Para isso, existem vários tipos de misturadores disponíveis, nomeadamente misturadores em V, bicónicos e de *bins*. A mistura formada pode então ser utilizada diretamente para compressão, para o

enchimento de saquetas ou cápsulas ou ser alvo de granulação. A granulação é um processo que consiste na adição de um líquido de granulação, de base aquosa ou alcoólica, a uma mistura de pós e, dependendo do equipamento utilizado, pode ser um processo rápido, onde a adição do líquido é automatizada e em circuito fechado, ou lento, onde o operador do equipamento adiciona manualmente a solução à mistura. Depois de molhada a mistura, esta é forçada a passar por uma rede de malha adequada para formar grânulos. Posteriormente estes grânulos são secos numa estufa de leito fluído ou de leito estático, durante um período de tempo previamente definido ou até se obter um determinado teor de humidade, sendo o critério aplicável descrito no processo de fabrico do produto. Depois de seco, e já confirmado o teor de humidade, o granulado pode ser utilizado para enchimento de saquetas, enchimento de cápsulas ou para compressão direta.

Para o enchimento de saquetas, é utilizada uma máquina que processa automaticamente o enchimento e selagem das saquetas. A mistura/granulado é colocado na tremonha e escoo, de forma controlada, para o interior de saquetas. Após a queda do pó, a tira de saquetas passa para uma estação de selagem onde é fechada e de seguida é cortada, obtendo-se saquetas agrupadas em pares. Por último, as saquetas produzidas são encaminhadas para a secção de embalagem para se proceder ao acondicionamento secundário.

O enchimento de cápsulas foi outro dos processos automatizados que tive oportunidade de acompanhar. Procede-se à alimentação manual da tremonha com mistura/granulado/*pellets* e do reservatório de cápsulas. Ao iniciar o processo, as cápsulas passam por várias estações: encaixe em suportes, abertura (separação da cabeça e do corpo), receção do conteúdo, fecho e expulsão para um contentor devidamente identificado. Posteriormente, as cápsulas já cheias são inspeccionadas visualmente pelo operador, que verifica a conformidade com as especificações, e seguem para as blisteradoras, na secção de embalagem.

A compressão é a técnica utilizada para a produção de comprimidos. O pó/granulado é colocado na tremonha da máquina e vai sendo dispensado. Com o auxílio de estrelas, o produto vai preenchendo as matrizes e o excesso é removido pela ação de um rasador. Em seguida o punção superior desce de forma a comprimir o produto na matriz. Numa primeira fase apenas é retirado o excesso de ar aprisionado na matriz, designando-se esta fase por pré-compressão, a qual é sucedida por uma etapa de compressão, formando-se o comprimido final. Os comprimidos formados são expulsos da matriz com o auxílio do movimento ascendente do punção inferior e seguem para um despoeirador que possui um detetor de metais acoplado, que deteta e rejeita comprimidos com partículas metálicas. Recolhidos os comprimidos em *bulk*, estes são reservados e podem seguir para o

acondicionamento primário ou ser alvo de revestimento, onde é aplicada uma cobertura com o intuito de proteger o ativo, mascarar odores e sabores ou para alterar a farmacocinética do comprimido.

Relativamente ao processo de revestimento, existem duas técnicas que são aplicadas: revestimento por filme (*Film Coating*) e revestimento por açúcar, também designado por drageificação.

Os comprimidos são colocados num tambor com pás, que pode ser perfurado ou não. Associado a um movimento giratório do tambor, existe ainda um fluxo de ar contínuo e aquecido que permite a secagem da solução de revestimento à superfície dos comprimidos, sendo esta solução pulverizada por pistolas montadas no interior do tambor.

As diferenças entre os dois métodos residem no tipo de solução utilizada e na forma de aplicação. No revestimento por filme, a solução é pulverizada de forma contínua e possui, na maioria das vezes, um polímero na sua constituição. Na drageificação existem ciclos de aplicação de solução e de secagem que se vão sucedendo, até obtenção de comprimidos com o peso dentro do intervalo especificado no processo do produto. Neste último processo existe ainda a particularidade de se utilizar uma solução com alta concentração de sacarose.

O último processo que tive o privilégio de acompanhar na secção de sólidos foi o revestimento de *pellets*, que são pequenas partículas sólidas e esféricas. Estas partículas podem conter princípio ativo no seu interior ou apenas no revestimento. Neste último caso, que pude observar, as partículas inertes são revestidas por três tipos de soluções: a primeira, que vai constituir a camada mais interna, contém o princípio ativo; a segunda camada atua como isolante, evitando a degradação de ativos fotossensíveis, e por último é aplicada uma camada de solução que confere à partícula propriedades de gastro-resistência.

b) Aquisição de conhecimentos sobre a produção de formas farmacêuticas líquidas e pastosas e aplicação de conceitos de tecnologia farmacêutica

No dia 15 de fevereiro, transitei para a secção das formas líquidas e pastosas, onde fui orientada pelo responsável de secção Engenheiro Hugo Moreira e pelo supervisor Engenheiro Márcio Felício. Nesta secção acompanhei processos de mistura e enchimento/acondicionamento primário de cremes, pomadas, emulsões, supositórios, xaropes e outras soluções de administração oral.

Tal como referido anteriormente, o primeiro passo de produção é a pesagem dos componentes que vão constituir o produto, ao que se segue uma etapa de mistura que, dependendo da forma farmacêutica, pode ocorrer em xaropeiras ou em reatores de

diferentes volumes e que possuem diferentes métodos de agitação. Para este processo é necessário considerar diversos fatores que interferem na qualidade do produto final, nomeadamente as temperaturas programadas durante a mistura, velocidades e tempos de agitação e o aspeto final da mistura. Terminada esta etapa, as misturas são transferidas para depósitos, ou para cubas no caso das soluções, e seguem para as salas de acondicionamento primário, onde se procede, genericamente, ao enchimento, fecho e rotulagem dos recipientes.

No caso das ampolas, utilizam-se dois rolos de complexo triplex, sendo um deles gravado com a identificação do produto. O material é selado, insuflado em moldes, segue para a estação de enchimento e por fim dá-se o fecho por selagem, marcação de dados variáveis e individualização de blisters.

Para o enchimento de frascos de vidro, a máquina é alimentada com frascos vazios que são soprados, recebem o produto e de seguida é colocada a tampa e o respetivo rótulo.

O enchimento de frascos de plástico e boiões é realizado por um equipamento composto por três estações: uma de enchimento, onde estão montadas seringas programadas para debitarem um determinado volume de produto; uma de capsulagem, onde são colocadas as tampas, e por último uma estação de rotulagem.

O processo de acondicionamento primário de supositórios, que atualmente é uma forma farmacêutica em desuso, pode dividir-se em três fases: na primeira dá-se o desenrolar da bobine, com os moldes dos supositórios já formados, e o seu enchimento com a massa de produto fundida; de seguida passam para uma estação de arrefecimento onde permanecem algum tempo para que ocorra a sua solidificação; a última fase consiste no fecho dos supositórios por selagem, marcação de dados variáveis e individualização de blisters.

Relativamente ao enchimento de bisnagas, este é um processo automatizado baseado na rotação de uma plataforma com suportes para bisnagas. À medida que a plataforma roda, a bisnaga que está no suporte passa pelas diferentes estações: sopragem, rotação para correto posicionamento ajustado por sensor (garantindo que a bisnaga está na posição certa para ser posteriormente selada), enchimento, selagem no caso de bisnagas de plástico ou apenas dobragem para bisnagas de alumínio, marcação de dados variáveis e por último a expulsão para um tapete rolante.

Após o acondicionamento primário, os produtos são conduzidos até à secção de embalagem, que pode estar em linha com o enchimento ou ser numa sala distinta, que é responsável pelo acondicionamento secundário dos produtos, tendo sido esta a última secção por onde passei na última semana de estágio.

1.3 Disponibilidade e paciência dos colaboradores para o enriquecimento do meu estágio

A presença de um(a) estagiário(a) num qualquer local de trabalho pode muitas vezes originar situações de entropia e constrangimento, uma vez que, sendo uma pessoa em aprendizagem e integração, necessita de atenção e esclarecimentos.

Neste âmbito, e tendo passado por várias secções da empresa, tenho a destacar um ponto chave que contribuiu para o sucesso do meu estágio, ou seja, a disponibilidade e paciência dos responsáveis de secção, supervisores e operadores. Apesar do árduo trabalho que todos desempenham diariamente e a diferentes níveis, houve sempre espaço e tempo para esclarecimentos, explicações, orientações, integração nos processos produtivos e até para momentos de convívio.

1.4 Colaboração em processos de produção

Durante as várias fases de produção pude comunicar com os operadores a fim de perceber os processos que estava a observar, aplicando e sedimentando os conhecimentos adquiridos ao longo das aulas teóricas e práticas de tecnologia farmacêutica num contexto de realidade industrial.

Ao acompanhar o trabalho que era desenvolvido em cada sala de produção, pude ainda desempenhar algumas tarefas que me eram solicitadas pelos operadores, sempre sob a sua supervisão. Participei em processos de desmontagem, higienização e montagem de equipamentos e salas, colaborei ativamente em salas de produção e linhas de enchimento e realizei alguns testes no âmbito do IPC, nomeadamente teor de humidade de misturas, dureza e espessura de comprimidos e controlo de peso de produtos.

Esta colaboração foi essencial para a dinamização do meu estágio, evitando que este se tornasse num monótono estágio observacional. Contribuiu ainda para o desenvolvimento de *soft skills*, tais como o trabalho em equipa, cujo objetivo principal é a obtenção de produtos de qualidade, e a responsabilidade, uma vez que estamos a lidar com produtos farmacêuticos que serão consumidos por utentes.

1.5 Condição de única estagiária na secção de produção

Outro dos pontos fortes que identifiquei durante o estágio foi o facto de ser a única estagiária na secção de produção. Esta condição facilitou o acompanhamento por parte dos responsáveis de secção bem como a integração na equipa, a colaboração nas atividades desenvolvidas e a interação com os colaboradores, nomeadamente no que diz respeito ao

tempo e atenção despendidos no esclarecimento de dúvidas, uma vez que se dirigiam a apenas uma pessoa.

Refiro ainda que teria sido vantajoso partilhar experiências e novos conhecimentos com outro(s) estagiário(s), no entanto essa vantagem é superada pelas oportunidades vivenciadas na condição de única estagiária na secção.

1.6 Trabalhos propostos

Após ter tido algum contacto com a realidade de produção na secção de sólidos, foi-me proposta a realização de duas tarefas. A primeira consistia na construção de um documento que reunisse a informação sobre eventuais problemas que podem ocorrer durante o processo de compressão de comprimidos, formas de os resolver e aplicar essas soluções ao modelo de equipamento que é utilizado na Farmalabor (Ver Anexo I). Para a execução deste projeto senti necessidade de me aproximar dos operadores que diariamente lidam com este processo, acompanhando-os na produção de comprimidos. Além disso, realizei várias pesquisas sobre o tema, nomeadamente sobre o modo de funcionamento do equipamento que é utilizado, uma máquina de compressão rotativa. A segunda tarefa, ainda relacionada com a primeira, era reunir e organizar informação sobre limpeza e manutenção de punções, a qual realizei também recorrendo a pesquisa bibliográfica.

Finalizado o estágio na secção dos sólidos, transitei para a secção das formas líquidas e pastosas. Nesta secção, foi-me proposto que fizesse uma revisão do procedimento operacional de uma das máquinas de enchimento de líquidos e pastosos, documento esse que contém a descrição da montagem, funcionamento e higienização do equipamento e ainda algumas precauções a ter durante a sua utilização. Para este trabalho foi essencial a colaboração e paciência dos operadores, a quem pedi esclarecimentos sobre a montagem e o modo de funcionamento do equipamento, procedendo ainda a registos fotográficos durante os processos de montagem. Ainda nesta secção foi-me proposto que revisse e atualizasse documentos utilizados para registo de variáveis durante os processos de acondicionamento primário.

Os trabalhos que realizei permitiram a aquisição e aprofundamento de conhecimentos sobre técnicas e equipamentos existentes na Farmalabor e ofereceram ainda a possibilidade de deixar o meu contributo no trabalho que é desenvolvido na unidade fabril.

2. Pontos Fracos

2.1 Conhecimento de uma pequena parte da empresa

Um estágio curricular centrado apenas num dos departamentos de uma indústria, apesar de permitir uma aprendizagem mais detalhada e profunda nessa área, limita a perceção da globalidade do trabalho que é desenvolvido na empresa.

Ao longo dos três meses de estágio, permaneci na secção de produção, onde aprendi muito com os profissionais experientes que a integram. Além disso, tive a oportunidade de acompanhar o departamento de Garantia de Qualidade por um dia, o que não é suficiente para adquirir conhecimento de todo o trabalho nele desenvolvido. A Farmalabor possui ainda um departamento de Controlo de Qualidade, o qual apenas visitei. Teria sido proveitoso algum contacto com o dia-a-dia deste departamento, uma vez que permitiria a aplicação de conhecimentos adquiridos no âmbito da unidade curricular de Métodos Instrumentais de Análise.

Por fim destaco o esforço da empresa no sentido de dar a conhecer aos seus estagiários as instalações da unidade e o trabalho que é desenvolvido em cada secção, através de visitas guiadas com os responsáveis das respetivas secções. Daqui resulta o enriquecimento do estágio curricular bem como o início do preenchimento da lacuna relacionada com a ausência de contacto e acompanhamento do trabalho desenvolvido em todas as secções.

2.2 Ausência de apresentação do plano de estágio

Um dos pontos fracos que identifiquei relativamente ao estágio que efetuei foi o facto de não ter sido apresentado o plano de estágio, ou seja, não houve um delineamento concreto dos períodos de permanência em cada secção e dos processos que iria acompanhar. Consequentemente, e associando ainda a inicial baixa autonomia que caracteriza um estagiário, houve momentos em que me senti um pouco perdida, sem saber ao certo onde me deveria dirigir. Esta situação impedia ainda a preparação prévia das atividades que acompanharia.

3. Oportunidades

3.1 Contacto com a realidade industrial, a qual não se percebe nas aulas teóricas e que se simula em pequena escala nas aulas práticas

A formação académica no âmbito das Ciências Farmacêuticas dota os alunos de conhecimentos nas diversas áreas do medicamento. Relativamente à produção de formas farmacêuticas, são apresentados os processos envolvidos e os pontos críticos, os tipos de

equipamentos utilizados e os materiais/matérias primas necessários. No entanto, esta abordagem leva à conceção de ideias e imagens, que ficam muitas vezes aquém da realidade.

Desta forma, a realização deste estágio em indústria farmacêutica, e mais especificamente na área da produção, constituiu uma oportunidade única na medida em que possibilitou o contacto próximo e em contexto real com processos, produtos e conceitos já abordados ao longo da formação académica.

3.2 Realização e revisão de documentos que serão utilizados no dia-a-dia da secção de produção

Os projetos já descritos anteriormente no ponto 1.6, além de me terem proporcionado momentos importantes de aprendizagem, foram uma oportunidade de integração na atividade da empresa, mais especificamente no trabalho que é desenvolvido diariamente na secção de produção. Responsáveis de secção e supervisores de produção depositaram em mim a responsabilidade da execução destes documentos, que constituem uma base de apoio documental para processos específicos de fabrico de produtos farmacêuticos.

3.3 Observação do funcionamento da empresa em dia de auditoria

A indústria farmacêutica é um dos setores de atividade com maior nível de regulamentação. Tendo por base a proteção da saúde pública, há necessidade de se estabelecerem elevados padrões de segurança, eficácia e qualidade dos produtos que são disponibilizados aos consumidores. Neste âmbito, as unidades de produção, onde se inclui a Farmalabor, são regularmente sujeitas a auditorias, quer internas (por colaboradores da própria empresa) ou externas (por entidades independentes, como o INFARMED), de forma a confirmar o cumprimento de todos os requisitos aplicáveis, nomeadamente as *Good Manufacturing Practices (GMP)*. Sendo a Farmalabor uma CMO, é também sujeita a auditorias por parte dos seus clientes, de forma a atestar a capacidade e condições da empresa para a produção dos produtos contratualizados, tendo em conta as necessidades e expectativas do cliente.

Ao longo do meu estágio, verifiquei que existe diariamente uma preocupação por parte da Farmalabor em cumprir todos os requisitos legais aplicáveis, o que leva a que o comportamento e funcionamento da empresa não se altere em dias de auditoria, facto este que pude constatar durante as auditorias que tive oportunidade de presenciar.

3.4 Integração no departamento de Garantia da Qualidade

Na última semana de estágio foi-me proporcionada a oportunidade de acompanhar, por um dia, o trabalho que é desenvolvido no departamento de Garantia de Qualidade.

Este departamento, que está em permanente contacto com os restantes departamentos da empresa, é responsável por controlar e gerir todos os processos e atividades que podem influenciar, direta ou indiretamente, a qualidade do produto. Desta forma, são asseguradas funções como: gestão de documentos e registos, controlo de alterações, controlo de desvios e não conformidades, validação, qualificação e calibração de equipamentos, instalações e processos, gestão de risco, qualificação de fornecedores e revisão da qualidade do produto. Para a concretização de todas estas tarefas, existe uma necessidade contínua de atualização, face às publicações de novas *guidelines*. Todas as atualizações e medidas implementadas visam a melhoria contínua dos processos, de forma a garantir padrões elevados de qualidade dos produtos que são fabricados.

Durante o dia em que pude acompanhar este departamento, foi-me proposto que integrasse uma equipa de colaboradores que estaria a rever uma análise de risco, que é um documento onde são avaliados os pontos críticos detetados numa sugestão de melhoria/rentabilização de um processo. Este documento apresenta ainda medidas a serem adotadas de forma a reduzir o risco associado ao processo. A inclusão neste projeto foi uma experiência profícua, na medida em que me permitiu contactar com um tipo de projeto que é executado por este departamento e com a equipa que o compõe.

Apesar de ter permanecido apenas um dia neste departamento, que não é tempo suficiente para conhecer a atividade que é desenvolvida diariamente, foi uma importante oportunidade de aprendizagem sobre a sua organização, funcionamento, e sobre algumas das áreas que o constituem.

4. Ameaças

4.1 Reduzido número de farmacêuticos

Com a realização deste estágio, verifiquei que a indústria farmacêutica, nomeadamente a área da produção, é um setor que acolhe um reduzido número de farmacêuticos, sendo as tarefas desempenhadas por profissionais igualmente capacitados para tal. No entanto, o farmacêutico, como um profissional dotado de capacidade e conhecimento para atuar em qualquer área relacionada com o medicamento, deve continuar a investir em formação para que consiga responder às exigências requeridas na área industrial. Desta forma, será possível reconquistar a valorização da profissão farmacêutica neste setor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E AGRADECIMENTOS

O farmacêutico como especialista do medicamento e agente de saúde pública é um profissional dotado de conhecimento e capacidades que lhe permitem uma atuação eficiente em qualquer etapa do ciclo do medicamento, de que é exemplo a produção. Desta forma, torna-se importante a presença de um farmacêutico no setor produtivo, para assegurar a qualidade dos produtos sem descorar a proteção da saúde pública.

Concluído o estágio, posso afirmar que a qualidade e excelência só existem se se construírem pilares fortes que as consigam sustentar, tais como boa gestão, interligação e cooperação entre departamentos e pessoas/equipas, proteção pessoal e acima de tudo o cumprimento das normas e Boas Práticas, princípios estes que transporei para a minha vida profissional.

A realização deste estágio foi uma experiência muito enriquecedora, tanto a nível profissional como pessoal, tendo superado as minhas expectativas, facto este que pode ser constatado pela prevalência de pontos fortes e oportunidades descritos no presente relatório.

Por último deixo um agradecimento ao Grupo Medinfar, à Farmalabor, a todos os seus colaboradores e em especial à secção de produção da unidade fabril, pelo acolhimento e pela constante preocupação e disponibilidade demonstradas para o enriquecimento da minha experiência e aprendizagem.

Agradeço ainda à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, nomeadamente à Comissão de Coordenação de Estágios, que tornou possível esta experiência de estágio em Indústria Farmacêutica.

BIBLIOGRAFIA

1 - **Medifar - O Grupo**. [Acedido a 18 de março de 2017]. Disponível em:
<http://www.medifar.pt/o-grupo/>

2 - **Cytothera** - [Acedido a 18 de março de 2017]. Disponível em:
<https://www.cytothera.pt/sobre-a-cytothera/quem-somos>

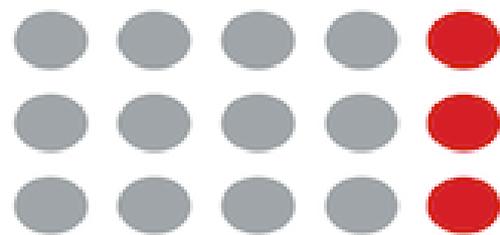
3 - **Medifar - Farmalabor** - [Acedido a 21 de março de 2017]. Disponível em:
<http://www.medifar.pt/2015/05/a-farmalabor-comemora-25-anos/#prettyPhoto>



PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia S. José



Farmácia
São José

ABREVIATURAS

ANF	Associação Nacional de Farmácias
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strenghts, weaknesses, opportunities and threats</i>

INTRODUÇÃO

A profissão farmacêutica, desde o aparecimento dos boticários, que em Portugal se pensa ter ocorrido no século XIII¹, até aos dias de hoje, tem sido alvo de profundas alterações, dado o avanço tecnológico e desenvolvimento social que se tem verificado.

A farmácia comunitária é um dos ramos da profissão farmacêutica onde se registam alterações que surgem da necessidade de adaptação aos “tempos modernos”. Um novo utente, preocupado com a sua imagem e bem-estar, além da dispensa de medicamentos prescritos, procura junto do farmacêutico um aconselhamento dirigido e personalizado. Esta realidade exige do farmacêutico uma atitude de pro-atividade e constante atualização de conhecimentos em áreas muito diversas e que vão além dos medicamentos, tais como nutrição e suplementação, puericultura, fitoterapia, dermofarmácia e cosmética, entre outras.

A par com a nova tendência de aconselhamento personalizado, torna-se também evidente a responsabilidade do farmacêutico no que diz respeito à manutenção da saúde pública, garantindo ainda o uso racional do medicamento. Para tal, é necessário estabelecer contacto com os utentes, criando uma relação de proximidade e confiança, e realizar o seu acompanhamento após a aquisição de medicamentos/produtos farmacêuticos.

Assim, o farmacêutico comunitário atual é um profissional com competências abrangentes e capaz de responder às necessidades da sociedade, exercendo as suas funções numa unidade de prestação de cuidados de saúde e serviços farmacêuticos, a farmácia.

Após cinco anos de estudo no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é chegado o momento de consolidar e colocar em prática os conhecimentos teóricos, práticos e laboratoriais adquiridos, iniciando-se uma nova etapa, o estágio curricular em farmácia comunitária. Surge então a oportunidade de conhecer a profissão e de desenvolver competências essenciais de um profissional desta área.

Neste âmbito, decidi candidatar-me a uma das vagas disponibilizadas pela farmácia S. José, onde pude estagiar no período entre 3 de abril e 28 de julho de 2017, sob orientação do diretor técnico, Dr. Paulo Monteiro, e de toda a equipa.

CONTEXTUALIZAÇÃO

A Farmácia S. José, uma das farmácias existentes na cidade de Coimbra e atualmente situada nas proximidades do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), destaca-se por ser uma farmácia que serve uma população muito heterogénea, no que diz

respeito a faixas etárias, níveis de literacia e extratos socioeconómicos, e também pela diversidade de produtos e serviços (consultas de nutrição, consultas de podologia, administração de vacinas e injetáveis, medição da pressão arterial, glicemia, colesterol total e triglicéridos) que tem ao dispor dos seus utentes. Além disso, apresenta uma equipa jovem, dinâmica, organizada e muito competente.

Todas estas características permitem que a farmácia alcance reconhecimento e que seja frequentemente procurada.

Tabela I – Esquematização da contextualização da Farmácia S. José.

Caracterização da Farmácia S. José	
Localização	Avenida Calouste Gulbenkian, lote 5, R/C 3000-092 Coimbra
Horário de Funcionamento	De segunda a sexta das 8h30 às 21h Sábados das 9h às 20h Nos dias de Serviço Permanente a farmácia permanece aberta durante 24h e o escalonamento das farmácias de serviço está exposto à entrada da farmácia.
Direção Técnica	Dr Paulo Monteiro
Farmacêuticos	Dra Ágata Teles, Dra Andreia Madanelo, Dra Joana Silva, Dra Marta Abreu, Dra Carla Oliveira, Dra Lígia Outor, Dra Carla Sousa.
Técnicos	Dra Maria Inês Reis, Dra Isabel Reis, Dra Susana Jesus, Dra Deolinda Silva, Dr João Pereira, Dr Pedro Marques
Técnico de Contabilidade	Dr Paulo Mora
Técnica Indiferenciada	D. Edite Pinto

ANÁLISE SWOT

Uma análise *SWOT* é uma ferramenta de análise composta por duas vertentes: uma interna, que contempla os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*), e outra externa, onde se integram as oportunidades (*Opportunities*) e fraquezas (*Threats*). Neste âmbito, apresentarei a análise *SWOT* do estágio curricular em farmácia comunitária por mim realizado, tendo em conta a minha opinião pessoal sobre os aspetos positivos e negativos, bem como das oportunidades e ameaças, por mim identificados.

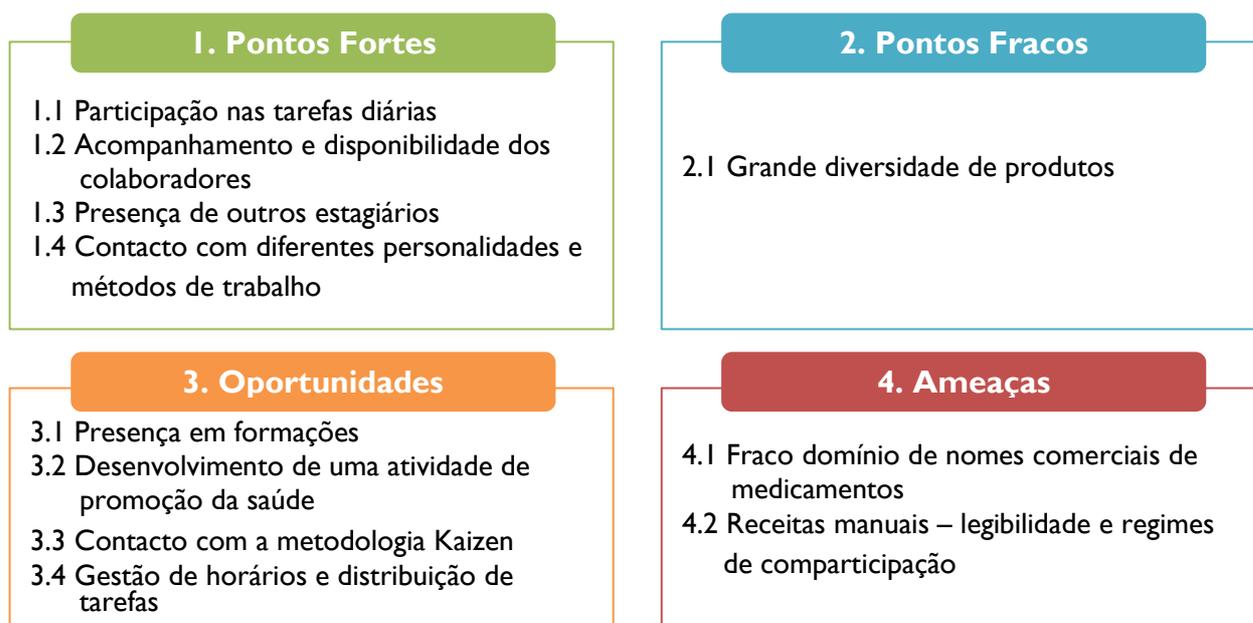


Figura 3 - Esquema da análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária.

I. Pontos Fortes

I.1 Participação em todas as tarefas desenvolvidas no dia-a-dia da farmácia

Um farmacêutico comunitário, além de todo o trabalho que desenvolve no atendimento e aconselhamento ao utente, é ainda responsável pelo trabalho de background que não está visível aos utentes da farmácia, mas que se torna indispensável para o bom funcionamento da mesma. Neste âmbito, destaco como ponto forte o facto de me ter sido permitido realizar um pouco de todas as tarefas que diariamente se sucedem na farmácia. De seguida farei um breve resumo de algumas das atividades desenvolvidas.

a) Receção e arrumação de encomendas

Diariamente chegam à farmácia inúmeros *backs* (designação atribuída aos recipientes onde são transportados os produtos farmacêuticos provenientes dos armazéns de distribuição) contendo medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Todos os elementos são transportados com a respetiva fatura ou guia de transporte, e é com esse documento que se faz a conferência da encomenda, ou seja, verifica-se se realmente chegaram à farmácia todos os produtos que foram faturados e nas quantidades indicadas. De seguida procede-se ao registo de entrada a nível informático dos produtos recebidos, para que constem no stock da farmácia, sendo que nesta fase é feita uma verificação dos prazos de validade dos produtos, os preços faturados pelos distribuidores/laboratórios e os preços a serem aplicados aos utentes. A arrumação das encomendas é o último passo e pode ser um processo manual, em que os produtos são colocados nos lineares à vista dos utentes (no

caso de produtos de dermocosmética ou medicamentos não sujeitos a receita médica) ou em locais mais reservados ou no frigorífico (no caso de medicamentos de frio). A Farmácia S. José está ainda equipada com um sistema mecanizado e automatizado de armazenamento e dispensa de alguns medicamentos, o qual se designa por *robot*.

b) Atendimento ao público

Diariamente, centenas de pessoas deslocam-se à farmácia para satisfazerem as suas necessidades de saúde e bem-estar. Na maioria dos casos, os utentes já vêm orientados com prescrição médica, que pode ser manual, electrónica materializada ou electrónica desmaterializada². Nos restantes casos o utente procura o farmacêutico para receber aconselhamento para resolução de problemas menos graves, evitando uma deslocação ao hospital ou centro de saúde, ou para aconselhamento de dermocosmética, puericultura ou de outra secção de saúde e bem-estar. Em qualquer um dos casos, o farmacêutico deve prestar os esclarecimentos necessários sobre os produtos dispensados e elucidar de forma clara o utente sobre algumas precauções a tomar, adaptando o discurso à receptividade e literacia demonstradas pelo utente. Além de transmitir informação, o farmacêutico deve ouvir atentamente o utente, pois só assim será possível identificar possíveis sintomas e preocupações adicionais. Por conseguinte, atinge-se um aconselhamento dinâmico e personalizado, fortalecendo-se ainda a relação de confiança entre o profissional de saúde e o utente.

A fase inicial de contacto com o atendimento ao público, na posição de estagiário, é constituída por momentos de observação de atendimentos. Esta etapa é crucial para compreender os vários momentos de um atendimento, saber qual a melhor forma de lidar e comunicar com os utentes e para visualizar o modo de funcionamento do sistema informático, o *Sifarma2000*[®].

Após a fase de observação, os estagiários são incentivados a concretizar atendimentos de forma autónoma, apenas com alguma supervisão até atingirem a completa autonomia. No entanto, há que destacar que sempre que surgia alguma dúvida, o que era frequente por ainda nos encontrarmos em período de aprendizagem e por termos pouco contacto com os produtos disponíveis, esta era rapidamente esclarecida por algum dos colaboradores mais experientes. Desta forma, era garantido um aconselhamento adequado, ao mesmo tempo que se transmitia segurança ao utente.

c) Elaboração de manipulados

A evolução da indústria e o desenvolvimento da tecnologia farmacêutica verificados nas últimas décadas têm vindo a reduzir a necessidade de preparação de medicamentos manipulados ao nível da farmácia de oficina.

Embora com uma menor frequência, a Farmácia S. José ainda recebe solicitações para a elaboração de manipulados, nomeadamente para situações de ajustes de doses para uso pediátrico ou de associações de produtos que não existem comercializadas pela sua baixa rentabilidade ou estabilidade reduzida.

Antes de se iniciar a preparação do manipulado, verifica-se a existência de todos os materiais e matérias primas necessárias para a elaboração do produto. De seguida, procede-se ao registo informático do manipulado, bem como de todos os materiais a utilizar, através do software *SoftGaleno*[®], um programa que facilita toda a gestão em torno da formulação de manipulados.

Após a obtenção da ficha de preparação, com toda a informação relativa à manipulação, incluindo o preço final do manipulado, inicia-se a fase de manipulação nas instalações existentes para esse efeito, garantindo-se sempre a qualidade do manipulado e a segurança do doente.

Neste âmbito, tive a oportunidade de realizar vários manipulados, sempre sob supervisão da farmacêutica responsável pela manipulação, nomeadamente papéis farmacêuticos de oxibutinina (ajuste para dose pediátrica), álcool 60% boricado à saturação, a associação de ATL creme gordo com ácido salicílico e ácido láctico, a associação de vaselina e enxofre bem como cápsulas de ivermectina (Ver Anexo 2).

d) Gestão de stocks - compras

Outra das tarefas realizadas com elevada frequência, e que tive a oportunidade de executar, é o planeamento de compras. É feita uma avaliação das necessidades de produtos, por laboratório, tendo em conta o stock existente e as vendas nos últimos 3 meses. Com o resultado desta análise, concretiza-se a encomenda ao laboratório ou a um distribuidor, através da plataforma informática, por contacto telefónico ou e-mail com os respetivos delegados.

Ainda no âmbito da gestão de stocks, é de referir a ocorrência de devoluções, que, genericamente, se verificam no caso de serem enviados à farmácia produtos não encomendados ou produtos danificados, quando os prazos de validade dos produtos enviados são curtos ou quando a farmácia devolve ao laboratório os produtos fora do prazo

de validade, para que sejam destruídos de forma segura e através de procedimentos adequados.

e) Conferência e faturação de receituário

Diariamente são dispensadas inúmeras receitas manuais e, nestes casos, o procedimento a adotar exige a impressão no verso da receita do documento de faturação contendo: identificação da farmácia, número da receita, identificação do organismo de participação, número de venda, operador responsável pela venda, data da venda e os medicamentos dispensados com o respetivo Preço de Venda ao Público (PVP), participação e valor a pagar pelo utente. Junto à identificação do organismo surge um conjunto de 3 números separados por barras que corresponde, da esquerda para a direita a: número da receita no lote (numerado de 1 a 30, uma vez que cada lote possui um máximo de 30 receitas), número de lote em que a receita se insere e número de série do mês.

As receitas dispensadas num dia são revistas no dia seguinte pelos estagiários, que verificam se a prescrição está válida (identificação do doente e regime de participação, vinheta do médico, justificação para receita manual, máximo de 4 unidades prescritas e até 2 unidades por medicamento, data, validade e assinatura do médico) e se os medicamentos dispensados estão em conformidade com a prescrição (princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e dimensão da embalagem). Caso seja detetada alguma não conformidade, esta é registada na folha de rosto do lote correspondente, identificando o número da receita em causa.

Após esta primeira verificação, as receitas são conferidas pelo farmacêutico responsável, que resolve as falhas detetadas. No final de cada mês, realiza-se a faturação do receituário. Em primeiro lugar é emitido o Verbete de Identificação de Lote, onde consta a identificação da farmácia, o mês e o ano, o organismo, o número do lote, o número de receitas do lote, o número de etiquetas e a discriminação, por receita e o total, dos valores relativos ao PVP, do valor pago pelo utente e do valor da participação. De seguida são emitidas, por organismo, as Relações Resumo dos Lotes e a Fatura Mensal de Medicamentos, ou Guia de Fatura no caso do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

As receitas, acompanhadas dos respetivos documentos de faturação são enviadas por correio até ao dia 5 do mês seguinte para o Centro de Conferência de Faturas do SNS. Para os restantes organismos de participação, os documentos são enviados à Associação Nacional de Farmácias (ANF), que procede à posterior distribuição pelas respetivas entidades, até ao dia 10 do mês seguinte.

Esta é uma das tarefas de *backoffice* com maior destaque, uma vez que o objetivo final é o reembolso dos valores das participações à farmácia.

A realização desta atividade permitiu-me ir conhecendo os vários regimes de participação e complementaridades, e foi fundamental para que durante o atendimento estivesse atenta à prescrição e identificasse possíveis erros/falhas na prescrição.

f) Gestão e registos de psicotrópicos

De entre todos os produtos que são dispensados na farmácia, há um grupo de medicamentos que exige um controlo mais apertado, os psicotrópicos.

Uma vez que esta tarefa é ocasional e de extrema responsabilidade, não tive oportunidade de a realizar, no entanto a farmacêutica responsável encarregou-se de apresentar uma explicação de todo o processo.

Assim, e de forma resumida, o procedimento adotado é o seguinte:

- mensalmente os distribuidores enviam à farmácia a lista dos psicotrópicos entregues durante esse mês na farmácia;
- até ao 8.º dia do mês seguinte, a farmácia envia ao INFARMED a digitalização de todas as receitas manuais de psicotrópicos dispensadas, anexando ainda a listagem das saídas deste grupo de fármacos;
- trimestralmente é enviado ao distribuidor o duplicado das requisições que lhe foram efetuadas;
- no final do ano realiza-se um balanço dos movimentos dos psicotrópicos registados, que é posteriormente enviado por e-mail ao INFARMED.

Refira-se ainda que todos os documentos são arquivados na farmácia por um período de 3 anos.

1.2 Acompanhamento e disponibilidade para esclarecimento de dúvidas por parte de todos os colaboradores

A equipa de trabalho da farmácia S. José é constituída por profissionais competentes, experientes, perspicazes, atenciosos e que demonstram elevado rigor científico. Refiro ainda que outra das características que está patente em todos os elementos é a constante disponibilidade para ajudar e ensinar os estagiários, mesmo quando estão a meio de alguma tarefa, e a preocupação que demonstram para que aprendamos sempre mais.

Este é sem dúvida um dos pontos fortes do estágio, uma vez que sem o auxílio desta equipa não teria sido possível desenvolver as minhas competências pessoais e profissionais enquanto futura farmacêutica.

I.3 A presença de outros estagiários com quem partilhar ideias e esclarecer dúvidas

Uma das características associadas à Farmácia S. José é o elevado número de estagiários que aceita. Na minha opinião, e com base na experiência que pude vivenciar, classifico essa característica como um ponto forte, uma vez que, por sermos vários estagiários em simultâneo, conseguimos ter momentos de partilha de conhecimentos e esclarecimento de dúvidas durante a execução de tarefas.

I.4 Contacto com diferentes personalidades e métodos de trabalho, o que ajuda na construção do nosso próprio método de trabalho e organização

A Farmácia S. José é composta por uma equipa fixa de 15 pessoas, cada uma com a sua personalidade, método de trabalho e organização. O facto de, ao longo do estágio, poder ter acompanhado, durante algum tempo, cada um desses profissionais é um ponto forte a destacar na medida em que me permitiu perceber com quem mais me identificava e assim construir o meu próprio método de trabalho. Além disso, toda a convivência e partilha durante estes 4 meses foram essenciais para o meu crescimento como pessoa e como futura profissional.

2. Pontos Fracos

2.1 Grande diversidade de opções de um mesmo produto impede que o aconselhamento ao utente seja focado

A farmácia S. José tem conquistado ao longo dos anos o reconhecimento pelo trabalho que desenvolve, sendo uma farmácia conhecida por “ter sempre tudo”. Isto deve-se ao facto de haver realmente uma grande aposta na diversidade de produtos que são colocados à disposição dos utentes. Apesar de esta ser uma excelente estratégia de promoção da farmácia, para um estagiário que inicia o seu contacto com o atendimento ao público torna-se uma desvantagem, na medida em que dificulta o direcionamento e rápida decisão no aconselhamento.

Outra situação que pude verificar no âmbito da diversidade de produtos disponíveis e falta de experiência, é que associado ao facto de querermos mostrar as várias opções ao utente, este fica confuso e acaba por sair da farmácia sem produto, ou seja, sem uma solução para o problema que apresentava.

3. Oportunidades

3.1 Assistir a formações e conhecer com mais detalhe certas gamas de produtos

Num mercado farmacêutico que se caracteriza por uma evolução e desenvolvimento contínuos, são frequentes as retiradas de produtos do mercado, por razões de vária ordem, e também a introdução de novos produtos. Esta situação exige por parte dos farmacêuticos uma constante atualização de conteúdos e conhecimento de portfólios de produtos dos vários laboratórios. Desta forma, e sendo a Farmácia S. José detentora de uma grande diversidade de produtos, a formação dos colaboradores torna-se essencial para que os aconselhamentos efetuados sejam versáteis, credíveis e sustentados por informação científica correta e atualizada.

Assim, tenho a destacar as oportunidades que me foram concedidas por poder assistir a formações ministradas por delegados de informação médica de vários laboratórios nas instalações da farmácia e em auditórios privados em hotéis e Centros de Conferências. Estas sessões informativas a que tive o privilégio de assistir foram uma ferramenta essencial na minha formação e processo de aprendizagem, contribuindo para o enriquecimento do meu aconselhamento ao utente.

3.2 Desenvolvimento de uma atividade de promoção da saúde, da farmácia e de produtos

No decorrer do estágio, eu e outra colega estagiária tivemos a ideia de celebrar o início do verão com um dia dedicado à promoção da atividade física e dos cuidados a ter com o sol. Foi então sugerida ao diretor técnico e à restante equipa a realização da atividade, mostrando-se os mesmos muito receptivos à ideia. Seguiu-se um período de planeamento cuidadoso que culminou com a realização do “Welcome Summer” no dia 21 de junho, um dia com demonstrações de zumba, degustação de chás frios e promoções de solares e produtos de dieta na farmácia acompanhados de aconselhamento personalizado (Ver Anexo 3).

3.3 Contacto com a metodologia kaizen, ainda em fase de implementação

Kaizen é uma palavra de origem japonesa (kai = mudar e zen = melhor) que se traduz na prática de melhoria contínua, tendo em vista o aumento da produtividade e a redução dos custos. A aplicação desta metodologia implica o envolvimento de todos os colaboradores, que devem cooperar em equipa para que se consiga uma empresa competitiva.³

Na farmácia S. José foi iniciada a tentativa de implementação desta metodologia, verificando-se a realização de reuniões semanais com todos os colaboradores onde são abordados temas como a introdução ou retirada de produtos no mercado, procedimentos a adotar, vendas, entre outros. Neste âmbito, tive a oportunidade de assistir a estas reuniões bem como dinamizar, em parceria com duas estagiárias, uma das reuniões no mês de julho.

3.4 Gestão de horários e distribuição de tarefas entre os estagiários

No seguimento do ponto forte já mencionado relativamente ao elevado número de estagiários, refiro ainda que esta situação me proporcionou a oportunidade de exercitar *soft skills* como o trabalho de equipa, dada a necessidade de cooperação e partilha de conhecimentos e responsabilidades para a execução das tarefas sugeridas. A coordenação foi outra das *soft skills* aperfeiçoadas, uma vez que, e de forma a evitar a perturbação do normal funcionamento da farmácia, foi necessária a comunicação dentro do grupo de estagiários para se definir os ajustes de horários e a distribuição das tarefas a executar diariamente.

4. Ameaças

4.1 Fraco domínio de nomes comerciais de medicamentos

Ao longo da formação académica, somos confrontados com nomes de princípios ativos no âmbito de várias unidades curriculares, sendo essas substâncias abordadas em várias vertentes.

Chegados ao estágio somos expostos a uma realidade onde os nomes comerciais se sobrepõem às designações dos princípios ativos e na maioria dos casos os nomes não têm qualquer relação de similaridade. Esta situação, por vezes, dificulta uma resposta mais célere às questões colocadas pelos utentes, nomeadamente sobre qual a ação de um determinado medicamento.

Esta é uma ameaça que apenas se desvanecerá com treino e manuseamento dos medicamentos disponíveis na farmácia.

4.2 Receitas manuais - legibilidade e regimes de participação

A evolução da prescrição médica no sentido da desmaterialização de receitas tem sido profícua na medida em que reduz a probabilidade de erro de interpretação da prescrição e dispensa de medicamentos. No entanto, ainda se verifica uma grande afluência de receitas manuais à farmácia.

Durante o estágio, tive oportunidade de dispensar medicamentos prescritos em receita manual e pude constatar a dificuldade sentida na interpretação da caligrafia de alguns médicos. Daqui se segue que existe uma maior probabilidade de erro no ato da dispensa caso não se consiga identificar corretamente o medicamento em causa, a sua dosagem ou mesmo a dimensão da embalagem. Este tipo de erros, além de terem um efeito direto e, por vezes, deletério ao nível do utente, acarretam complicações no âmbito das participações atribuídas pelo Serviço Nacional de Saúde, que podem ser recusadas em caso de erro na dispensa.

Outro dos problemas decorrentes da dispensa de receitas manuais está relacionado com falhas na identificação dos regimes de participação e planos de complementaridade, o que pode prejudicar o utente no que diz respeito ao montante final a pagar.

CASOS CLÍNICOS

Durante a minha curta experiência em atendimento ao público, pude aperceber-me de que cada atendimento é único, seja pelo tipo de utente que temos à nossa frente ou seja pelo problema que nos é exposto.

Os casos clínicos apresentados em seguida são baseados em casos reais, que foram resolvidos com os produtos disponíveis na farmácia S. José no momento do atendimento.

- 1) Um senhor, na casa dos 40 anos, dirigiu-se à farmácia a solicitar uma solução eficaz para conseguir descansar à noite. Refere ainda o nome de um composto, uma benzodiazepina, que lhe tinha sido indicado por um amigo.

Aconselhamento:

Em primeiro lugar, expliquei ao senhor que uma benzodiazepina apenas podia ser dispensada sob prescrição médica e que não seria uma boa opção como primeira escolha, uma vez que causa habituação e pode ter efeitos secundários notáveis como a sonolência.

Após este primeiro esclarecimento, coloquei algumas questões ao senhor, para tentar perceber ao certo qual seria o problema, ou seja, se era dificuldade em adormecer ou se o problema eram os despertares noturnos, e ainda se haveria alguma situação anormal e ocasional que pudesse estar na origem do problema.

Ao longo da conversa pude perceber que o senhor se encontrava numa situação de stress profissional mas que seria algo passageiro. Assim, sugeri ao senhor a administração de

Valdispert Stress[®], um medicamento que associa a valeriana, utilizada para alívio de tensão nervosa ligeira e perturbações do sono, ao extrato de lúpulo, com propriedades ansiolíticas, soníferas e calmantes. Referi que poderia tomar até 3 comprimidos por dia, não excedendo os 6 meses de tratamento. Caso não sentisse melhoras ao fim de 2 semanas, deveria consultar um médico ou farmacêutico para se proceder a uma reavaliação da situação.⁴

- 2) Uma senhora, jovem, dirigiu-se à farmácia e explicou o seu problema, dizendo que os sintomas que apresentava lhe indicavam o início de uma infeção urinária, nomeadamente o prurido vaginal, ardor durante a micção e ligeiro aumento da frequência das micções.

Aconselhamento:

Os sintomas descritos pela utente sugeriam efetivamente uma infeção urinária e, nesse caso, aconselhei a senhora a dirigir-se ao hospital para que fosse confirmado o diagnóstico e para que lhe fosse prescrito um antibiótico, uma vez que esse tipo de medicamento não pode ser cedido na farmácia sem receita médica.

No entanto a senhora referiu que de momento não se conseguia deslocar ao hospital e pediu algo que pudesse aliviar o desconforto.

Nesta situação, e de entre algumas opções ao dispor, aconselhei o Roter Cystiberry[®], um dispositivo médico com extrato de arando utilizado no tratamento aos primeiros sintomas e prevenção de infeções urinárias. A composição deste dispositivo tem propriedades antiaderentes que vão evitar a adesão das bactérias ao trato urinário que são assim eliminadas na urina. O alívio dos sintomas de infeção é sentido 1 a 4 horas após a toma. Em fase de tratamento, a utente deve tomar 2 cápsulas por dia, de 12 em 12 horas durante 15 dias.⁵ Caso os episódios de infeções urinárias sejam frequentes, a utente pode optar por fazer a prevenção destas situações através da administração de 1 cápsula por dia durante 30 dias, 3 a 4 vezes ao ano.

Associado ao Roter Cystiberry[®], sugeri ainda a aquisição de um gel de lavagem íntima, com pH adequado à mucosa vaginal e reforcei os conselhos mais usuais de aumentar a ingestão de água, evitar reter a urina durante longos períodos e urinar após as relações sexuais, promovendo assim a excreção de bactérias que possam ter penetrado na uretra.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E AGRADECIMENTOS

O paradigma da farmácia comunitária está a mudar, deixando-se de lado a visão de que na farmácia apenas se vendem “caixinhas”. Cada vez mais as pessoas confiam nos seus farmacêuticos e pedem aconselhamento sobre várias situações, sendo muitas vezes o primeiro auxílio procurado pelo utente para resolução de pequenos problemas, de forma a evitar uma deslocação ao hospital e o pagamento de taxas moderadoras que não param de aumentar. Assim o farmacêutico torna-se responsável por usufruir desta relação de confiança estabelecida entre profissional-utente para promover, junto da população, a saúde e bem-estar e o uso racional de medicamentos.

Concluída a elaboração da análise SWOT, pode-se verificar a clara prevalência de pontos fortes e oportunidades em detrimento de pontos fracos e ameaças, o que me leva a concluir que a realização deste estágio foi profícua para o meu crescimento e enriquecimento enquanto futura farmacêutica e enquanto pessoa. Desenvolvi competências de organização, aconselhamento, relacionamento interpessoal e comunicação e ainda adquiri e aprofundei conhecimentos na área do medicamento.

Na minha opinião, e considerando a minha experiência de estágio, apesar do curso de Ciências Farmacêuticas formar profissionais em diversos ramos da área do medicamento, existem conhecimentos que só se adquirem com a prática da atividade farmacêutica.

Resta-me agradecer imenso a toda a equipa pelo tempo, paciência, carinho, apoio, auxílio, palavras certas e motivação que me foram dispensados. Todas as pessoas que tive oportunidade de conhecer, todos os momentos passados, todas as conversas partilhadas e todos os conhecimentos transmitidos fizeram deste estágio uma experiência que não mais esquecerei e que levarei para a vida, relembrando com saudade.

Agradeço também à Faculdade de Farmácia, representada pela Comissão de Coordenação do Estágios Curriculares, a oportunidade que me foi concedida, a realização do estágio curricular na Farmácia S. José.

O investimento no conhecimento nunca é em vão e há que aprender sempre mais para conquistar esta profissão.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - **Ordem dos Farmacêuticos.** - [Acedido a 18 de julho de 2017]. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1900

- 2 - **INFARMED - Normas de Dispensa.** [Acedido a 21 de julho de 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790

- 3 - **Metodologia Kaizen.** - [Acedido a 23 de julho de 2017]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>

- 4 - **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Valdispert Stress®.** [Acedido a 5 de agosto de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=582521&tipo_doc=rcm

- 5 - **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Roter Cystiberry®.** [Acedido a 5 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.roter.pt/nl/roter-cystiberry®>



PARTE III

Monografia

“Investigação e Desenvolvimento de Medicamentos: Iniciativas para a Inovação”



RESUMO

O processo de desenvolvimento de novas terapêuticas, cujo foco é o paciente, é desenhado de forma a que se obtenham medicamentos seguros, eficazes e que estes sejam disponibilizados aos doentes num espaço de tempo o mais curto possível.

Na sequência da lacuna que se verifica, a nível mundial, entre o desenvolvimento do conhecimento científico e a sua aplicação clínica, os governos e comunidades académicas estão a unir esforços na criação de iniciativas que promovam a aplicação da inovação no desenvolvimento de novas terapêuticas.

Visando a contextualização da necessidade de inovação, a primeira parte desta monografia consiste na descrição do processo de desenvolvimento de um medicamento, da legislação aplicada e do estado atual deste processo, abordando aspetos como o investimento realizado, pipelines, áreas de investigação mais desenvolvidas, empresas em destaque e em particular a situação dos ensaios clínicos.

De seguida, serão apresentadas algumas das iniciativas estabelecidas para a aceleração do processo de inovação, nomeadamente a *Critical Path Initiative*, nos Estados Unidos da América, e a *Innovative Medicines Initiative*, na Europa.

Ao longo do trabalho é ainda exposto o caso de uma iniciativa, a *DELPHI Initiative*, desenvolvida por uma empresa farmacêutica em particular, a Novartis.

A abordagem destas iniciativas inclui a descrição do modo como surgiram, bem como a identificação das áreas de atuação definidas em cada uma.

Palavras-chave:

Critical Path Initiative, DELPHI, Desenvolvimento e Investigação, Ensaios Clínicos, Innovative Medicines Initiative, Inovação, Medicamento, Saúde.

ABSTRACT

The development process of new therapies, whose focus is the patient, is designed to obtain more safe and effective products, that are made available to patients in the shortest time possible.

Following the worldwide gap between scientific knowledge and its application in the clinical environment, governments and academic communities are combining efforts to create initiatives that promote the application of innovation in the development of new drugs and therapies.

Aiming at contextualizing the need for innovation, the first part of this monograph consists of a description of the development process of a new drug, the regulations associated and the current state of this process around the world, focusing aspects like the investments made by the industries, product pipelines, areas with more investment and the current situation of clinical trials.

In the following part, there will be presented some of the initiatives for the implementation of innovation that were created by the regulatory and health authorities, like the Critical Path Initiative, in the United States of America and the Innovative Medicines Initiative in Europe.

Throughout the work, is also exposed the particular case of DELPHI, an initiative created by a pharmaceutical company, Novartis.

The approach to these initiatives includes the description of how they came about, as well as the identification of the areas of action defined in each one.

Key words:

Critical Path Initiative, DELPHI, Development and Investigation, Clinical Trials, Innovative Medicines Initiative, Innovation, Drug, Health,

ABREVIATURAS

AACT	<i>Aggregate Analysis of ClinicalTrial.gov</i>
ABDD	<i>Antibacterial Drug Development</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CDISC	<i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>
CPI	<i>Critical Path Initiative</i>
CTTI	<i>Clinical Trials Transformation Initiative</i>
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IMI	<i>Innovative Medicines Initiative</i>
NAS	<i>New Active Substance</i>
NME	<i>New Molecular Entity</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
UE	União Europeia
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

I. O MEDICAMENTO

O medicamento, entendido como um produto, mais ou menos elaborado, utilizado para o tratamento de doenças e/ou alívio de sintomas, surge nos primórdios da civilização.

Com o avanço do tempo, e com o conseqüente desenvolvimento tecnológico e científico, um medicamento passa a ser definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.¹

2. INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO MEDICAMENTO

O processo de Descoberta e Investigação de Novos Medicamentos é complexo, moroso (duração média de 10 a 15 anos), dispendioso e constituído por várias etapas. Numa fase inicial, procede-se à seleção e validação de um alvo, que está envolvido no processo patológico em estudo, usualmente proteínas presentes no organismo humano relacionadas com a doença ou proteínas encontradas em microrganismos que estão na origem da patologia em causa.. De seguida, e partindo de um conjunto de 5000 a 10000 compostos, são realizados testes (como por exemplo técnicas de varrimento de larga escala ou design computacional) com o objetivo de descobrir compostos químicos ou biológicos com a capacidade de ligação ao alvo já definido. Assim, é identificado o composto candidato, ou seja, aquele que reúne 4 propriedades essenciais: comprovada atividade farmacológica *in vitro* e *in vivo*, perfil de segurança atrativo, suscetibilidade de veiculação através de uma forma farmacêutica e o facto de pode ser facilmente produzido em larga escala.

Já identificado o composto candidato, este é sujeito a um conjunto de ensaios, tendo em vista a obtenção de informação sobre a sua farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e eliminação) e perfil de segurança para uma indicação específica. A condução destes Estudos Pré-clínicos, que podem durar até 4 anos, implica a introdução da substância em estudo num sistema biológico vivo, *in vitro* ou *in vivo* (modelos animais), para confirmar a sua ação e garantir que a sua aplicação em humanos é segura.²

Toda a informação recolhida até esta etapa é compilada num documento único, que na Europa recebe a designação de Dossier de Produto de Investigação Medicinal (IMPD – *Investigational Medicinal Product Dossier*). Este documento é sujeito a aprovação pelas comissões de ética e entidades regulamentares dos países envolvidos nos ensaios clínicos. A

nível dos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration*(FDA) requer um documento equivalente, que recebe a designação de *Investigational New Drug Application* (IND).³

Verificando-se a aprovação destes documentos, e após registo na base de dados europeia (*EudraCT Database*) inicia-se a etapa de investigação clínica, sob a forma de ensaios clínicos.

De acordo com a diretiva 2001/20/CE⁴ do Parlamento Europeu, um ensaio clínico é “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva inocuidade e/ou eficácia.”.

Um ensaio clínico divide-se em quatro fases:^{5,6,7,8}

- fase I – nesta fase, que dura aproximadamente 1 ano, o medicamento em estudo é administrado a um conjunto de 20 a 100 indivíduos saudáveis, tendo em vista a obtenção de informação sobre parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos, tolerabilidade e segurança do fármaco, ou seja, identifica-se a dose mínima necessária para obter o efeito desejado e a dose máxima a ser administrada sem que se verifiquem efeitos nocivos.

- fase II – a segunda fase dos ensaios clínicos, com uma duração média de 2 anos, centra-se na avaliação da eficácia do fármaco, sendo este administrado a um grupo de 100 a 500 doentes. Simultaneamente é reunida mais informação sobre a segurança do composto e qual a forma farmacêutica mais eficaz para a veiculação do mesmo.

- fase III – a penúltima fase tem como objetivo a confirmação da eficácia e segurança, bem como a demonstração dos reais benefícios do fármaco em estudo. Para esta etapa, cuja duração pode ultrapassar os 4 anos, são recrutados entre 1000 a 5000 indivíduos com a doença. Na maior parte dos casos, é nesta etapa que se realizam os ensaios comparativos da molécula em estudo com placebos ou com outros ativos já existentes e em aplicação no tratamento da patologia em causa

A taxa de sucesso em cada fase vai reduzindo, passando de 70% na primeira fase para 33% na segunda e apenas 25% a 30% dos fármacos em análise conseguem superar a fase III.

A informação recolhida durante as 3 primeiras fases de ensaios clínicos é compilada num documento que recebe a designação de *Registration Dossier* ou *Dossier de Autorização de Introdução no Mercado* (AIM), que é posteriormente avaliado pelas Autoridades de Saúde dos diversos territórios em que se pretende comercializar o novo medicamento. Este documento contém informação sobre a eficácia e segurança do composto, que suporta a indicação terapêutica pretendida para o mesmo. Para assegurar que os doentes de todo o

mundo têm acesso a este medicamento inovador, o dossier é personalizado para cumprir as exigências das autoridades de saúde de vários países.

A última fase, a fase IV, decorre após aprovação e consequente entrada no mercado do fármaco. Esta etapa, também designada por estudos de segurança pós comercialização, visa a monitorização contínua da relação risco-benefício e a identificação dos efeitos adversos menos frequentes e pode demorar mais de 10 anos até ser concluída.

3. LEGISLAÇÃO

Os ensaios clínicos, por serem uma atividade que envolve testes em seres humanos, podem colocar em risco valores éticos e morais em vigor na sociedade atual. Assim, esta atividade é alvo de uma extensa e rigorosa regulamentação, verificando-se a existência de legislação específica para a sua implementação. Desta forma, é garantida a segurança e proteção da vida e saúde humanas, bem como a confidencialidade da informação gerada.

Todas as regras aplicáveis na condução de ensaios clínicos podem ser encontradas no Eudralex, um documento europeu, organizado em 10 volumes, onde estão compiladas todas as normas pelas quais se rege o setor de produtos medicinais na União Europeia. O último volume é direcionado para a temática dos Ensaio Clínicos e está dividido em 6 capítulos: candidatura e formulário de candidatura, relatórios de segurança, qualidade do produto de investigação, inspeções, informação adicional e legislação.^{9,10}

No capítulo 3 encontram-se descritas as *Good Manufacturing Practices (GMP)*, aplicadas no âmbito da elaboração de produtos medicinais para investigação. Refira-se que o seu cumprimento permite assegurar que os resultados dos ensaios clínicos não são afetados por falhas de segurança, qualidade ou eficácia resultantes de problemas na produção dos medicamentos.

Atualmente a diretiva europeia em vigor, apresentada no último capítulo do Eudralex, é a Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001, alterada por Regulamento (CE) n.º1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006 e por Regulamento (CE) n.º596/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de junho de 2009. Prevê-se, no entanto, até ao final deste ano, a entrada em vigor da nova legislação criada em 2014, *Clinical Trials Regulation (CTR) EU No 536/2014*. Esta nova legislação assume a disposição legal de regulamentação, garantindo-se assim que a condução de ensaios clínicos se rege por regras idênticas em todos os Estados Membro da União Europeia.^{11, 12}

Neste âmbito, identificam-se como principais características da nova regulamentação:

- Simplificação do procedimento de aplicação através de um ponto de entrada único, o portal UE;
- Preparação e submissão de um único conjunto de documentos na submissão, definida no anexo I da regulamentação;
- Procedimento harmonizado de avaliação das candidaturas para ensaios clínicos, que são divididas em 2 partes, onde a primeira é avaliada pelo conjunto dos estados membro envolvidos e a segunda é avaliada por cada estado membro em separado;
- Estabelecimento de prazos para avaliação das candidaturas para ensaios clínicos;
- Envolvimento das Comissões de Ética nos processos de avaliação, de acordo com as leis nacionais do Estado Membro em causa e cumprindo os prazos definidos na regulamentação;
- Extensão do princípio do acordo tácito a todo o processo de autorização que, sem comprometer a segurança, vai atribuir aos promotores uma maior confiança em termos legais;
- Simplificação dos procedimentos de relatórios, evitando que os promotores submetam informação idêntica em separado a vários organismos e diferentes Estados Membro;
- Aumento da transparência a nível dos ensaios clínicos e dos seus resultados;
- Fiscalizações em Estados Membro e países terceiros, de forma a garantir a supervisão e cumprimento das regras apresentadas na nova regulamentação.

No caso de ensaios clínicos a decorrer fora da União Europeia (UE) mas mencionados em candidaturas efetuadas na UE, estes serão sujeitos a requisitos no âmbito regulamentar equivalentes aos existentes na UE.

O cumprimento da legislação acima mencionada permite assegurar todos os direitos, segurança e bem-estar dos participantes, constituindo essa mesma legislação as *Good Clinical Practice (GCP)*.¹³

4. VISÃO DO MERCADO¹⁴

Dados estatísticos atuais revelam que, em 2015, e considerando o top 500 de empresas farmacêuticas, foram gastos em Investigação e Desenvolvimento (I&D) cerca de \$147,2bn. A previsão feita para o ano de 2016 apontava para um investimento de \$151,6bn e para 2022 prevê-se que o valor atingido seja de \$180,6bn.

Relativamente ao top 3 das empresas que representam um maior volume de investimento em I&D, verifica-se que este é liderado pela Novartis, à qual se seguem a Roche e a Pfizer, perfazendo as 2 primeiras um investimento de \$8,5bn.

Nos últimos anos, os dados de tendências disponibilizados e os comentários das empresas farmacêuticas têm suportado a visão de que o centro das indústrias, no que diz respeito a vendas, investimento em I&D e foco de mercado, se tem deslocado dos Estados Unidos e Europa para os mercados emergentes a nível mundial, tais como Rússia, China e Índia. A *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA) tem alertado para o facto da Europa continuar em queda atrás dos Estados Unidos no que concerne a aspetos de competitividade da indústria farmacêutica, ainda que também os Estados Unidos estejam a enfrentar os seus próprios desafios. Entre os anos de 2003 e 2014, verificou-se uma proximidade constante entre os investimentos em I&D realizados por parte da Europa e dos Estados Unidos. No entanto, previa-se a alteração desta tendência no ano de 2015, com a Europa a investir 31,500 milhões de euros, face aos 42,407 milhões de euros investidos pelos Estados Unidos.

A nível de alocação do investimento nas várias fases que compõem o processo de I&D, dados analisados em 2014 pela EFPIA demonstram a seguinte distribuição média:

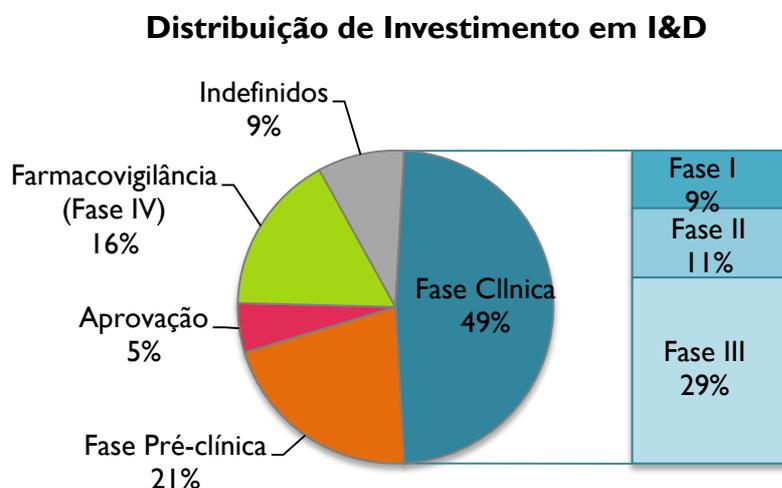


Figura 4 - Distribuição do investimento pelas várias etapas que constituem o I&D, de acordo com dados de 2014 dos membros da PhRMA. Fonte: Adaptação da representação gráfica apresentada na página oficial da EFPIA, disponível em: <https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/allocation-of-rd-investments/>.

O Top 3 das indústrias com mais produtos em desenvolvimento é constituído pela GlaxoSmithKline, seguida da Novartis e Astrazeneca.

O ano de 2015 foi marcado pelo aumento considerável do *pipeline* de I&D, transversal a todas as fases do desenvolvimento, e com impactos diferentes nos vários grupos terapêuticos.

O número total de substâncias ativas em desenvolvimento registadas em janeiro de 2016, tendo em conta todas as fases do processo (pré-clínica, clínica, de registo e outras já lançadas mas atualmente em desenvolvimento para novas indicações) foi de 13718, um aumento de 11,5% face a janeiro de 2015. Na área da oncologia, verificou-se um aumento de 15,9% no número de substâncias em desenvolvimento, perfazendo um total de 4176 produtos, o que revela que a oncologia é a área terapêutica que possui atualmente um maior foco de investigação. Por oposição, as áreas cardiovascular, anti-infecciosos e neurologia foram indicadas como sendo as áreas que sofreram menores taxas de expansão.

No seguimento do crescimento em I&D, prevê-se que nos 5 anos seguintes ao ano de 2016, serão lançadas em média 43 a 49 novas substâncias ativas por ano.

Refira-se ainda que o número de empresas com projetos de I&D ativos tem vindo a crescer, com um total de 3687 empresas em janeiro de 2016, mais 401 que no ano anterior.

O ranking de tipo de substância em estudo é liderado pelas pequenas moléculas de síntese química, que registaram um crescimento de 11,3% durante o ano de 2015, seguidas das substâncias biológicas, nomeadamente anticorpos, proteínas recombinantes e outras proteínas.

Numa fase mais tardia do processo de desenvolvimento de medicamentos, a partir da fase II, mantém-se a prevalência da oncologia como área terapêutica alvo de maior investimento, dado que um quarto do *pipeline* são fármacos a serem aplicados nessa área. Dentro desses, 25% destinam-se ao tratamento de leucemias.

Uma análise de pipelines por fases do processo de I&D relativa ao ano de 2015 revelou que a fase pré-clínica registou o maior aumento de pipeline (13,2%). No que diz respeito à fase clínica, ou seja, aos ensaios clínicos, as fases I e III foram alvo de um maior crescimento de pipeline. Quanto ao pipeline da fase II, apesar de este ter atingido o valor mais alto já registado, viu o seu crescimento abrandar face a anos anteriores.

Uma das etapas mais relevantes de I&D de produtos farmacêuticos são os ensaios clínicos, que acrescentam grandes encargos financeiros ao processo. Neste âmbito, e na sequência de um estudo apresentado em julho de 2014 foram evidenciados os valores para o top 3 das áreas terapêuticas com mais custos por fase, apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Encargos financeiros de ensaios clínicos, por área terapêutica e fase de ensaio.¹⁴

Custos de Ensaio por Área Terapêutica e Fase de Ensaio		
Fase de Ensaio Clínico	Área terapêutica	Encargo Financeiro
Fase I	Imunomodelação	\$6,6 milhões
	Oftalmologia	\$5,3 milhões
	Sistema Respiratório	\$5,2 milhões
Fase II	Hematologia	\$19,6 milhões
	Oftalmologia	\$17 milhões
	Sistema Cardiovascular	\$16 milhões
Fase III	Sistema Respiratório	\$52,9 milhões
	Oncologia	\$30,7 milhões
	Dor e Anestesia	\$25,2 milhões

Através dos dados disponibilizados pelo estudo, é possível concluir que os encargos financeiros aumentam à medida que se progride na investigação clínica, ou seja, a fase III dos ensaios clínicos é a que apresenta mais custos associados. Com este estudo foi ainda possível concluir que a área que exige maior volume de investimento está relacionada com o sistema respiratório, seguida pelas áreas de dor e anestesia e oncologia. Identificam-se ainda o Sistema Nervoso Central, a Dermatologia e o Sistema Genitourinário como sendo as áreas terapêuticas que apresentam menores custos associados a ensaios clínicos.

No ano de 2015, e de acordo com os Ensaio clínicos registados na plataforma ClinicalTrials.gov, cerca de 51,5% dos programas de investigação ativos estavam localizados na América do Norte. Dos restantes, 29,8% decorriam na Europa e 32,1% tinham lugar no Continente Asiático. Na sequência de uma análise mais detalhada, foi possível apresentar a informação sobre a distribuição dos ensaios clínicos por fases, nas 3 regiões do planeta onde este tipo de investigação predomina:

Tabela 3 - Distribuição de ensaios clínicos, por fase, a nível mundial (Dados de 2015).¹⁴

Ensaio Clínicos no Mundo						
Fase de Ensaio	Europa		América do Norte		Ásia	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Fase I	427	29,7%	644	42,9%	325	22,6%
Fase II	437	27,1%	971	60,1%	361	22,4%
Fase III	402	35,9%	634	56,6%	658	58,7%
Fase IV	161	26,5%	214	35,3%	191	31,5%

A partir da análise dos dados apresentados na tabela II, pode inferir-se que os ensaios clínicos de fase II são predominantes, o que pode estar relacionado com o “boom” de ensaios clínicos de fase I que se verificou no ano de 2014.

Ao nível de sucesso em etapas de investigação, as doenças infecciosas são a área de saúde que revela maiores taxas de sucesso, tanto em ensaios clínicos de fase II como fase III, com base em informação recolhida no período de 2010 a 2015.

Refira-se ainda que estão registados na plataforma ClinicalTrials.gov, de acordo com a última revisão de dados em junho de 2017, 251,657 ensaios clínicos a nível mundial, onde 70822 estão localizados na Europa, em particular 1543 em Portugal, e 104103 nos Estados Unidos.¹⁵

A investigação clínica é constituída pela sucessão de fases de ensaios clínicos, que implicam a administração de novas substâncias ativas a seres humanos. Assim, é possível depreender que estes procedimentos estão dependentes de inúmeras variáveis e, como tal, estão sujeitos a falhas. Neste âmbito, o *Center for the Study of Drug Development (CSDD)* de Tufts decidiu identificar e quantificar as razões que estão na origem das falhas ocorridas em ensaios clínicos com novos produtos, reunindo dados do período entre 2000 e 2009. Foram avaliados os processos de desenvolvimento de 812 compostos, que tiveram 1369 indicações falhadas, e estabeleceram as causas de falha de ensaios clínicos por fase de 410 compostos e 659 indicações. Através da análise dos resultados do estudo foi possível concluir que as causas de falha a nível de ensaios variam por classe terapêutica e por fase do estudo. No período considerado, entre 2000 e 2009, os ensaios clínicos iniciados que tiveram de ser suspensos registaram como motivação da interrupção 41,4% de falhas a nível de fase I, 52,3% de falhas na fase II e 61,1% na fase III. Foram também identificadas as áreas terapêuticas alvo de maior número de falhas por fase, nomeadamente antineoplásicos na fase I e II e sistema nervoso central na fase III.

Relativamente ao mercado de primeiros lançamentos de novas substâncias ativas (NAS), pode-se constatar, pelos dados apresentados na figura 5, que existe uma clara vantagem dos Estados Unidos face à Europa e Japão. Em 2015, 63% dos lançamentos de NAS ocorreram nos Estados Unidos, face aos 14% ocorridos na Europa.

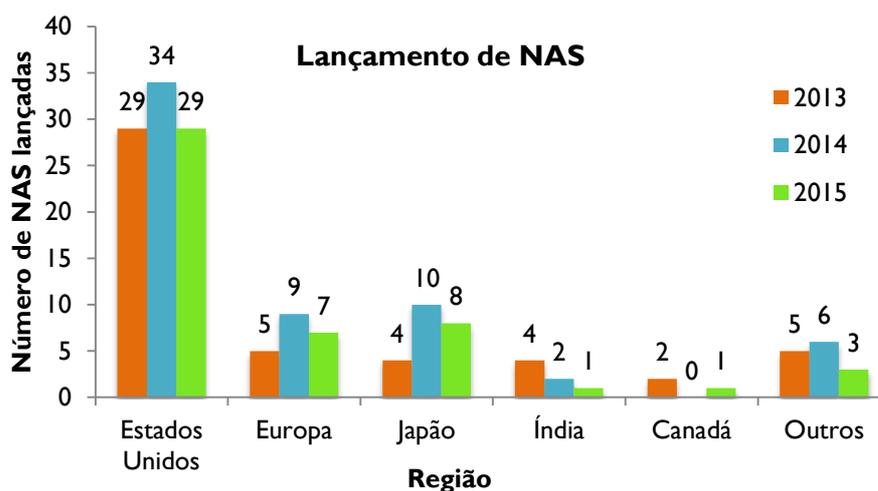


Figura 5 - Número de NAS lançadas a nível mundial nos anos de 2013 a 2015. Fonte: Adaptação da representação gráfica disponível na página 11 do livro “Parexel Biopharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2016/2017”.

Focando o caso particular da Europa, estudos apontam que foram investidos, pela indústria farmacêutica, 30,7 mil milhões de euros durante o ano de 2014 em I&D, prevendo-se ainda o valor de 31,5 mil milhões de euros para o ano seguinte. Concluiu-se ainda que entre 2010 e 2015, a taxa de crescimento em investimento foi de 2,5%.

Dados disponibilizados pela EFPIA em 2015, referentes a anos anteriores, permitem identificar a Suíça, Alemanha e França como os principais motores da I&D a nível europeu com investimentos de 6.525 milhões de euros, 6.216 milhões de euros e 4.564 milhões de euros, respetivamente.

Apesar de todo o investimento já aplicado, a indústria farmacêutica continua sem conseguir dar uma resposta eficaz a necessidades médicas essenciais, como a área terapêutica de oncologia. Daqui se segue que são necessárias medidas urgente para que se alcancem ganhos de eficiência.

5. ESTRATÉGIAS DE INOVAÇÃO EM I&D

A investigação científica na área da saúde, na tentativa de se desenvolverem novas terapêuticas eficazes para doenças que atingem a população e que estão associadas a elevadas taxas de mortalidade tem sido uma realidade constante e têm-se alcançado resultados promissores. No entanto, o desenvolvimento de novos produtos medicinais inovadores não tem acompanhado a evolução do conhecimento científico, uma vez que também as indústrias têm enfrentado desafios a nível de aumento de custos, complexidade e tempo que o processo de I&D exige. Os requisitos a nível regulamentar constituem outro

dos fatores que aumentam a complexidade e duração dos estudos, principalmente no que diz respeito à fase clínica.

Assim, e de forma a garantir que os doentes têm acesso a medicamentos inovadores em tempo útil, é necessário reverter esta tendência, ou seja, reduzir os tempos de desenvolvimento e aumentar as oportunidades de sucesso. Para isso, torna-se essencial o uso de novas ferramentas de pesquisa, abordagens exclusivas no que concerne ao recrutamento para ensaios clínicos e métodos mais sofisticados para recolha, análise e partilha de dados e informação.¹⁶

5.1 Critical Path Initiative (CPI), pela FDA

A FDA é uma agência federal inserida no Departamento de Saúde e Serviços Humanos nos Estados Unidos. É composta pelo Gabinete do Comissário e por 4 direções que supervisionam as principais funções da agência, nomeadamente Produtos Médicos e Tabaco, Alimentos, Operações Regulamentares Globais e Políticas e Operações.¹⁷

A missão da FDA, em parte consiste na proteção da saúde pública, garantindo a segurança e eficácia de medicamentos humanos e veterinários, produtos biológicos e dispositivos médicos. É ainda responsável por acelerar inovações que se mostram vantajosas no sentido de aumentar a segurança e eficácia dos medicamentos, ao mesmo tempo que permite que mais e melhor informação seja disponibilizada à população sobre o uso do medicamentos.

Apesar de ser apenas um dos vários intervenientes no processo de desenvolvimento, a FDA desempenha um papel fundamental. Os padrões da agência são muitas vezes utilizados como guias em programas de desenvolvimento, o que exige que a definição desses padrões seja rigorosa e de acordo com a informação científica mais atual.¹⁸

Neste âmbito, foi criada em 2004 a *Critical Path Initiative* (CPI), uma estratégia da FDA para introduzir inovação no desenvolvimento do medicamento, no que concerne aos processos de desenvolvimento, avaliação e produção. Em março desse ano, a FDA publicou um relatório intitulado “*Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*”, onde foram apresentadas as razões que estão na origem da lacuna entre o desenvolvimento científico e o lançamento de medicamentos inovadores. A informação partilhada constitui um alerta para a necessidade de uma ação coletiva para modernizar o desenvolvimento e, para isso, é pedido um esforço nacional para identificar as atividades relacionadas com o *Critical Path* que podem ser implementadas no sentido da inovação. Neste âmbito, a FDA define *Critical Path* como o percurso científico percorrido pela substância em estudo, desde a sua descoberta até alcançar o estatuto oficial de medicamento. Consequentemente, uma *Critical Path tool* é definida como qualquer método

científico ou técnico usado para prever a segurança e eficácia de um composto candidato, o que ajuda o promotor a decidir sobre quais são os compostos aptos a prosseguir para as etapas seguintes do desenvolvimento, avaliar se um composto é seguro e eficaz já em fase de ensaios em humanos ou para auxiliar a produção em larga escala dos produtos, assegurando a qualidade do produto final.¹⁹

Já em março de 2006, é divulgada a “*Innovation/Stagnation: Critical Path Opportunities List*”, uma lista onde são identificadas as áreas relacionadas com o desenvolvimento de produtos que necessitam de melhoria urgente, ou seja, apresenta 76 exemplos onde podem ser aplicadas as novas descobertas científicas para potenciar a precisão de testes utilizados para prever a segurança e eficácia de potenciais produtos.²⁰

5.1.1 Necessidade de inovação¹⁸

O processo de desenvolvimento de produtos é suportado por vários tipos de investigação (Fig. 6), sendo o primeiro a investigação básica, orientada para a biologia e processos envolvidos na patologia, e que fornece ainda bases para os outros 2 tipos. A investigação translacional tem como foco a transferência das descobertas da investigação básica para a avaliação clínica. Por último a investigação do *Critical Path*, ao estabelecer novas ferramentas de avaliação, vai aperfeiçoar o processo de desenvolvimento em si.



Figura 6 - Esquema dos tipos de investigação que suportam um processo de desenvolvimento de um medicamento. Fonte: Adaptação da representação esquemática disponível na página 6 do Relatório apresentado pela FDA em 2004, intitulado “*Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*”.

Para que se disponibilizem novos e melhores tratamentos aos doentes, além de se investir em investigação para avanços científicos, é também premente investir em inovações e pesquisa de ferramentas essenciais ao desenvolvimento dos medicamentos. Torna-se então necessária a criação de um novo kit de ferramentas contendo novos e poderosos métodos científicos e técnicos, tais como modelos preditivos animais ou por computador, biomarcadores para eficácia e segurança e novas técnicas e estratégias de avaliação clínica.

No que concerne ao desenvolvimento de medicamentos, é premente a aplicação de tecnologias como a genómica, proteómica, sistemas bioinformáticos e novas tecnologias de imagem, que fornecem os meios para detetar precocemente problemas de segurança, identificar os doentes mais suscetíveis de responder às terapêuticas e ainda levar a novos parâmetros clínicos.

Novas tecnologias como as terapias génicas e celulares, nanotecnologia, biomateriais e terapêuticas individualizadas implicam a criação de novas ferramentas e padrões para que o percurso do laboratório ao mercado seja curto e seguro.

5.1.2 Áreas em destaque para atuação

De acordo com os dados apresentados na lista publicada pela FDA em 2006, existem 6 áreas de atuação prioritárias, destacando-se 3 com maior número de medidas propostas:^{18,21,22}

- a) Desenvolvimento de melhores ferramentas de avaliação, como biomarcadores e novos ensaios.

Os problemas de segurança são uma das causas do prolongamento ou da interrupção de processos de desenvolvimento de medicamentos, muitas vezes em fases tardias de ensaios clínicos ou até mesmo após entrada no mercado. As limitações dos métodos utilizados atualmente não permitem a detecção precoce destes problemas, o que acarreta elevados custos para as empresas que estão a investir nos produtos.

A FDA já tem realizado esforços no sentido de definir métodos mais fiáveis para previsão e deteção precoce de eventuais problemas de segurança. Um dos exemplos apresentados refere que, no passado, a falta de previsão de metabolismo humano desfavorável para certos compostos levou a falhas dispendiosas em fases clínicas e à retirada de produtos do mercado. A FDA recomendou a utilização de linhas celulares humanas para a caracterização das vias metabólicas de fármacos, ou seja, um método *in vitro* para simular o metabolismo humano. Assim, era possível prever perfis metabólicos desfavoráveis, como por exemplo potencial de interação fármaco-fármaco, eliminando-se os compostos com problemas. Consequentemente, as falhas a nível clínico tendo por base interações de fármacos tornaram-se menos prováveis.

Os biomarcadores são entidades biológicas que podem ser utilizadas para medir respostas a agentes farmacológicos ou mesmo para identificar a ocorrência de funções normais ou patológicas num organismo.²³

Existem 3 tipos de biomarcadores relacionados com a doença, nomeadamente os preditivos, que prevêm o risco de aparecimento da doença, os de diagnóstico, que indicam a

presença da doença, e os de prognóstico, que fornecem indicações sobre a evolução da doença. Além destes, existem os biomarcadores relacionados com os fármacos, que indicam como é que o organismo vai responder a um determinado fármaco e se este será eficaz ou não.²⁴

Os biomarcadores, ao serem utilizados a nível do desenvolvimento de medicamentos, podem ser uma excelente ferramenta na determinação de doses eficazes, determinação da segurança de compostos e identificação de doentes suscetíveis ao tratamento em estudo.²⁵

A farmacogenómica e a proteómica são duas tecnologias emergentes e promissoras no que diz respeito à criação de biomarcadores para a identificação de doentes que respondam a fármacos, monitorizar respostas clínicas e para a investigação da eficácia dos compostos em estudo.¹⁸ A farmacogenética, um dos ramos da farmacogenómica, tem como objeto de estudo as variações na sequência de DNA, que estão relacionadas com a resposta a fármacos.²⁶

Apesar do elevado potencial destas tecnologias para a identificação de biomarcadores, existe uma lacuna entre a tecnologia usada atualmente e o nível tecnológico necessário para que sejam aplicadas no desenvolvimento de medicamentos. Esta falha deve-se essencialmente ao reduzido número de padrões aceites para a comparação de resultados, normalização e análise de dados, validação de resultados e interpretação biológica das alterações de genes ou mutações.

A FDA refere ainda que já existem padrões de RNA de tecido humano e controlos externos de RNA em desenvolvimento, no entanto é necessário investir em padrões para outras etapas, mais concretamente para análise e interpretação de dados de hibridização.

Por outro lado, o processo e os critérios para a qualificação de biomarcadores a serem utilizados no desenvolvimento de fármacos devem ser bem definidos. Assim, todas as partes interessadas, incluindo investigadores, indústrias e doentes, teriam uma ideia clara dos procedimentos a efetuar para adotar um novo biomarcador. Esta seria a organização necessária para estimular o desenvolvimento de biomarcadores e consequentemente reduzir o tempo de submissão de novos medicamentos.²¹

Atualmente a avaliação da distribuição de um fármaco no organismo é feita através da medição da sua concentração no sangue, o que não reflete a distribuição do fármaco em determinados tecidos alvo como tumores ou órgãos com défice de função. Por conseguinte, técnicas de monitorização da concentração de fármaco não invasivas, utilizando moléculas que podem ser detetadas através de técnicas de imagem, permitem aos promotores estabelecer relações entre a resposta farmacológica obtida e a concentração de fármaco no

alvo definido, bem como relações entre a toxicidade num órgão e a distribuição de fármaco nesse órgão.

Ainda no âmbito da investigação da segurança e eficácia de produtos, verifica-se a falta de métodos que facilitem a aplicação de informação obtida em modelos animais na previsão da experiência com o fármaco em estudo em humanos. O estabelecimento de correlações fiáveis entre a farmacocinética/farmacodinâmica animal e os resultados em humanos é um passo crucial para o aumento da segurança dos ensaios realizados em humanos e permitirá aos patrocinadores o investimento direcionado apenas para os compostos candidatos com maior probabilidade de eficácia em humanos.

b) Simplificação dos ensaios clínicos, modernizando os processos e aumentando assim a sua segurança e eficiência.

Os ensaios clínicos são uma das etapas cruciais no desenvolvimento de medicamentos, e apresenta inúmeras oportunidades de melhoria, no sentido de não se colocar em risco segurança dos doentes, de se definirem *endpoints* que reflitam as necessidades reais dos doentes e de se obterem dados fiáveis.

Cada vez mais se assiste à realização de ensaios clínicos cujo protocolo assenta na comparação entre 2 ou mais terapêuticas, em vez de se comparar a nova substância com um placebo. Presentemente têm surgido dúvidas relacionadas com questões estatísticas subjacentes ao design e análise de dados fornecidos por este tipo de ensaio. Nos ensaios contra placebos, a questão colocada é se o composto em estudo será superior ao placebo. Já em ensaios que comparam várias substâncias ativas, coloca-se a questão se será altamente improvável que o novo composto seja inferior às terapêuticas já existentes. Estes ensaios, designados por ensaios de não-inferioridade, colocam grandes desafios a nível de estatística. Assim, torna-se imprescindível alcançar o acordo e esclarecer os métodos estatísticos e os padrões a serem utilizados neste tipo de ensaios, de forma a facilitar o processo de desenvolvimento do produto.

Os ensaios de não-inferioridade baseiam-se em ensaios anteriores para estimar o efeito do comparador. No entanto, quando não existe informação suficiente para estimar esse efeito, a utilização de biomarcadores pode ser a chave para o sucesso do ensaio.

Os biomarcadores podem ainda ser aplicados em ensaios clínicos com o intuito de selecionar os doentes que apresentam mais suscetibilidade ao composto em estudo, ou seja, com elevada probabilidade de responderem à terapêutica testada.

Na lista de oportunidades da FDA surge uma hipótese de Design Adaptativo de Ensaios. Este conceito de ensaio clínico sugere que se procedam a adaptações do protocolo do

ensaio durante o desenrolar do mesmo, de acordo com marcos pré-definidos e sem comprometer o rigor científico do ensaio. Desta forma, os promotores poderiam reagir aos dados recolhidos durante o ensaio, por exemplo alterando a dimensão da amostra, parar um estudo precocemente por falha ou sucesso, entre outras medidas. No entanto, as potenciais alterações devem estar definidas no protocolo, o que requer a colaboração e acordo entre todas as entidades envolvidas (investigadores, promotores, autoridades regulamentares e doentes).²⁷

- c) Aproveitamento da bioinformática, como por exemplo, pela criação de um sistema informático de partilha e armazenamento de informação obtida nos estudos e para supervisão da segurança dos produtos regulados pela FDA.

A falta de uniformização na apresentação e disponibilização dos resultados dos ensaios, bem como a diversidade de programas informáticos utilizados para gerir essa informação, potencia a ocorrência de erros. Para tentar resolver esta situação, o *Clinical Data Interchange Standards Consortium* (CDISC) está a desenvolver o seu modelo de tabulação de dados para o registo das descrições de observações em ensaios clínicos. Além disso, o CDISC e a Health Level 7 estão a desenvolver em conjunto padrões que podem ser utilizados na troca, gestão e integração de informação de saúde a nível electrónico. De modo a expandir e aplicar este modelo, os promotores e a FDA são responsáveis pelo ajuste dos softwares e hardwares para que se apliquem os novos padrões. A padronização dos dados e informações vai permitir a criação de repositórios, facilitando meta-análises, prospecção de dados e modelação, para melhorar os protocolos e análises de ensaios clínicos.

Bases de dados, modelos e coleções de imagens podem ser utilizadas como controlos históricos por diversos promotores, em diferentes produtos, permitindo a redução da dimensão dos grupos de controlo em ensaios clínicos. Esta situação seria profícua em estudos de doenças raras, uma vez que neste caso é difícil reunir um grande número de doentes para estudar.

A simulação de ensaios clínicos é outra das oportunidades apresentadas. A modelagem *in silico* de ensaios pode auxiliar a previsão de modelos eficientes para projetos e desenvolvimento que reduzam número de testes e doentes e que melhorem as decisões sobre dosagens. Para isso, têm de ser identificadas as melhores ferramentas e as práticas mais adequadas.

Além das 3 áreas já destacadas, a FDA ainda menciona algumas medidas para: atualização da produção para o século XXI, através da implementação de novas tecnologias para auxílio dos processos de produção; desenvolvimento de produtos que suprimam as necessidades

mais urgentes a nível de saúde pública; foco em populações de risco, como a população pediátrica.

Para que esta iniciativa seja bem sucedida, existe ainda um longo caminho a ser percorrido no sentido da realização de investigação científica que conduza à modernização do processo de desenvolvimento de medicamentos. A FDA ressalva ainda que, para a concretização deste objetivo, é essencial um esforço concertado para melhorar o *Critical Path*, envolvendo todas as entidades com responsabilidade no processo, nomeadamente empresas, universidades, agências governamentais, investigadores e os próprios doentes.

5.1.3 Projeto de Ensaios Clínicos - Um exemplo

Os ensaios clínicos são uma ferramenta determinante para a avaliação do valor de uma nova terapêutica e, por isso, é essencial que o seu progresso acompanhe o conhecimento científico existente, sem comprometer a segurança e proteção dos doentes que estão envolvidos. Assim, esta é uma das áreas onde a CPI identificou oportunidades de atuação e, nesse sentido, foi criada uma parceria publico-privada entre a FDA e a *Duke University*, que recebeu a designação de *Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI)*. Esta iniciativa tem como objetivo principal a identificação de práticas que, ao serem aplicadas, permitem aumentar a qualidade e eficiência dos ensaios clínicos. A qualidade é definida como a capacidade de responder efetiva e eficazmente a questões sobre benefícios e riscos de produtos medicinais (terapêutica ou diagnóstico), e simultaneamente proteger os participantes do ensaio.

A Comissão Executiva da CTTI aprovou 2 conceitos de projetos, que têm vindo a ser concretizados em projetos ativos, nomeadamente a melhoria dos sistemas para reportar efeitos adversos graves aos investigadores clínicos e a monitorização de ensaios clínicos.²⁸

O relatório anual da CTTI de 2016 revelou que foram efetuadas algumas alterações de forma a incluir o acompanhamento da adoção das recomendações da CTTI na missão e plano estratégico da iniciativa, valorizando o papel de auxílio na tradução das recomendações para o impacto do mundo real.

O relatório anual descreve ainda a abordagem da iniciativa em 5 áreas estratégicas:²⁹

- Geração Sistemática de Evidência

a CTTI foca-se em transformar o modo e o tipo de informação que é gerada e incluída nos ensaios clínicos, com o intuito de aumentar o conhecimento e de criar investigação mais eficiente e economicamente mais viável.

A título de exemplo, através da *Aggregate Analysis of ClinicalTrial.gov (AACT)*, a CTTI fornece um conjunto de dados que podem ser utilizados para avaliar o estado dos

ensaios clínicos e as tendências ao longo do tempo. Esta base de dados apresenta ainda a vantagem de ser atualizada diariamente.

- Pacientes Como Parceiros

Foram desenvolvidas práticas e recomendações tendo em vista o envolvimento de grupos de doentes no desenvolvimento de ensaios clínicos.

- Eficiência e Qualidade de Ensaios Clínicos

As recomendações da CTTI vão de encontro à resolução de desafios no recrutamento, através do seu planeamento estratégico em fases precoces dos ensaios, mais precisamente durante o desenho de todo o protocolo em vez de ser realizado já durante a execução do ensaio. Esta abordagem permite aumentar o sucesso do recrutamento e reduzir a probabilidade de complicações a jusante.

- Preocupações a Nível de Saúde Pública

A CTTI concentra esforços ao nível de projetos direcionados para as necessidades urgentes e preocupantes na saúde pública, sendo uma delas o desenvolvimento de antibióticos, para a qual existem projetos para definir estratégias que tornem os ensaios mais viáveis e eficientes. Neste âmbito, um dos programas desenvolvidos, *Antibacterial Drug Development (ABDD)*, tem como objetivo acelerar o desenvolvimento de novos antibióticos, como forma de enfrentar a crise de saúde pública atual relacionada com as resistências bacterianas.

- Ensaios Clínicos Seguros e Eticamente corretos

A CTTI reconhece que numa investigação clínica, um dos aspetos primordiais é a segurança do participante. Assim, os projetos nesta área visam garantir a existência de medidas de garantia de segurança dos doentes, bem como garantir o cumprimento de todos os padrões éticos aplicáveis no âmbito da informação transmitida ao participante.

Apesar de todo o progresso já alcançado com esta iniciativa, a CTTI continua a comprometer-se em fazer mais e melhor tendo sempre em vista a melhoria dos ensaios clínicos.

5.2 DELPHI (Development, Excellence, Productivity, Innovation) Initiative, pela Novartis^{27, 30}

Em junho de 2005, a Novartis lançou a DELPHI (Development excellence, productivity and innovation) Initiative, uma estratégia para transformar o desenvolvimento de medicamentos através da integração de abordagens, *skills* e tecnologias inovadoras, em parceria com as autoridades de saúde e regulamentares. O objetivo principal desta estratégia

é a alteração do processo tradicional sequencial e multifásico de desenvolvimento para uma abordagem adaptativa, flexível e orientada por dados, com mais atividades paralelas que são sustentadas pelo uso de biomarcadores e técnicas de modelação.

Modelo Tradicional de Desenvolvimento VS Novo Modelo da DELPHI

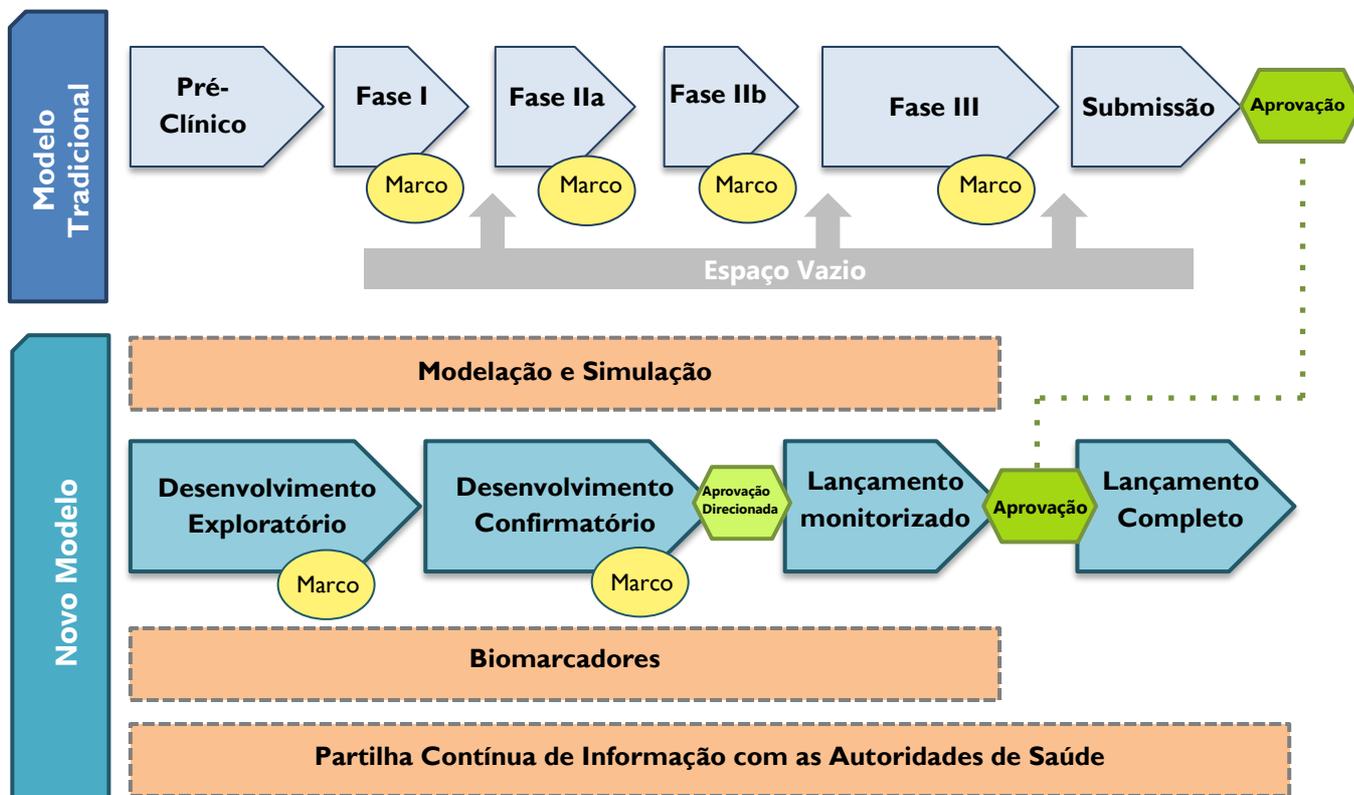


Figura 7 – Representação esquemática da transição do modelo de desenvolvimento, do tradicional para a proposta da DELPHI Initiative da Novartis. Fonte: Adaptação do esquema disponível na apresentação intitulada “Industry role in building clinical evidence”, realizada por James Shannon (Head of Global Development da Novartis) na AIFA Spring Conference, a 30 de março de 2007.

Assim, o novo modelo proposto (Fig. 7) sugere um processo de desenvolvimento dividido em 3 fases, a primeira de investigação e exploração, seguida de uma fase de confirmação e por último uma etapa de aprovação, que por sua vez se divide em 2 momentos.

Com esta iniciativa, a Novartis pretende acelerar os processos de desenvolvimento, mantendo o foco na segurança, reduzir os resultados inconclusivos e auxiliar na identificação dos doentes que apresentem uma melhor relação benefício/risco.

No âmbito da DELPHI foram definidos 8 objetivos: obter a dose correta, conseguir que todos os ensaios clínicos sejam conclusivos, minimizar os espaços em branco de forma a tornar o acesso a medicamentos pelo paciente mais rápido, direcionar os fármacos aos doentes, prever respostas positivas e negativas, prever problemas de segurança, promover a integração das autoridades de saúde na visão e objetivos da iniciativa e garantir bases de dados integradas e de fácil acesso.

Além destes objetivos, foram ainda definidos os principais aspetos que servirão de apoio à transformação do processo de desenvolvimento, nomeadamente: modelação e simulação, rápida seleção de compostos no humano, biomarcadores, designs inovadores de ensaios clínicos, avaliação integrada de segurança e gestão de risco, inovação técnica em I&D e produção por *Quality by Design* (abordagem aplicada para garantir a qualidade dos medicamentos, através da utilização de metodologias estatísticas, analíticas e de gestão de risco na conceção, desenvolvimento e produção de medicamentos³¹).

Relativamente aos ensaios clínicos, têm sido desenvolvidos workshops de metodologias de Design Adaptativo de Ensaios, pela EMA e FDA, e a Novartis já implementou *designs* adaptativos em vários programas de registo, tendo introduzido adaptações como a alteração da dose, população alvo, dimensão da amostra, entre outras.

Com a introdução do novo modelo de desenvolvimento, coloca-se um paradigma na aprovação, que passa a ser constituída por 2 passos, e que difere dos mecanismos de aprovação precoce já aplicáveis para alguns casos de medicamentos, como os que são aplicados em condições patológicas que colocam em risco a vida do doente. A divisão da etapa de aprovação tem o intuito de permitir que os doentes tenham acesso mais rápido e controlado a terapêuticas inovadoras, com base na utilização de biomarcadores qualificados, e simultaneamente incrementar a aprendizagem sobre a melhor forma de utilizar medicamentos no mundo real.

5.3 Alinhamento entre DELPhI e CPI da FDA³⁰

O objetivo comum às duas estratégias de modernização do processo de desenvolvimento de produto através da implementação de inovação científica e tecnológica implica um estreito relacionamento entre as duas em 4 áreas principais:

- utilização de biomarcadores como melhores ferramentas de avaliação - verifica-se a colaboração com a FDA para a validação de novos biomarcadores de segurança pré-clínica e co-desenvolvimento de fármacos e diagnósticos;
- simplificação de ensaios clínicos - aplicação de uma abordagem exploratória em ensaios clínicos iniciais e a implementação de ensaios com designs adaptáveis;
- Aproveitamento da bioinformática - através da utilização de modelação e simulação para uma melhor compreensão dos modelos de fármaco-doença e melhorar as tomadas de decisões no desenvolvimento;
- transferência da produção para o séc. XXI - para isso, verifica-se um trabalho cooperativo com a FDA para a identificação e avaliação de novos métodos de produção, projetados para garantirem a qualidade dos produtos produzidos.

Através da análise das iniciativas é possível inferir que o esforço de apenas uma entidade não é suficiente para que se altere o panorama atual. Para que as iniciativas alcancem o sucesso, tem de haver cooperação entre todas as entidades envolvidas no processo de desenvolvimento de medicamentos.

5.4 Innovative Medicines Initiative (IMI)

Em paralelo com a criação da CPI nos Estados Unidos, a Comissão Europeia lançou a *Innovative Medicines Initiative* (IMI), uma parceria público-privada entre a Comissão Europeia, em representação da União Europeia, e a EFPIA, em nome da indústria farmacêutica europeia. Esta iniciativa tem como objetivo principal a melhoria da saúde e, nesse sentido, são reunidos esforços para que se acelere o desenvolvimento e acesso dos doentes a medicamentos inovadores, principalmente em áreas onde ainda se verificam necessidades sociais ou médicas por satisfazer. Para isso, é facilitada a comunicação e interação entre os vários elementos envolvidos em investigação na área da saúde, nomeadamente universidades, indústrias farmacêuticas e de outros ramos, pequenas e médias empresas, organizações de doentes e as entidades reguladoras da área do medicamento.

Esta iniciativa foi lançada em 2008, tendo como foco principal as áreas de saúde relacionadas com diabetes, oncologia, condições neurológicas, tuberculose, infeção e inflamação e obesidade. Foram ainda propostos outros desafios no âmbito do desenvolvimento de fármacos como a segurança de medicamentos e vacinas, gestão de informação, sustentabilidade na produção de fármacos químicos, uso de células estaminais na descoberta de novas substâncias, o comportamento de fármacos no organismo humano, criação de uma plataforma a nível europeu para a descoberta de novos medicamentos e resistências bacterianas. Além de todos estes projetos de investigação, a iniciativa também suporta e promove projetos de educação e treino.³²

Dados os sucessos verificados com esta iniciativa, houve necessidade de se criar uma segunda fase da IMI, a IMI 2, que teve início em 2014 e que se prolongará por 10 anos. Esta nova fase mantém os moldes de funcionamento da primeira, ou seja, o estabelecimento de comunicação entre os vários intervenientes do processo, e está a ser construída com base nos sucessos e falhas da primeira experiência.

Foram identificadas as 4 principais áreas onde a aplicação de uma estratégia integrada terá alto impacto, ao aumentar a probabilidade de sucesso e reduzindo os custos globais de um novo medicamento:³³

a) Identificação de alvos e pesquisa de biomarcadores (eficácia e segurança)

Os principais problemas descritos em fases tardias do desenvolvimento relacionam-se com falhas de eficácia na passagem de modelos pré-clínicos para a fase clínica e com a existência de efeitos adversos que não foram previstos na fase pré-clínica. Assim, as parcerias estabelecidas nesta iniciativa visam aumentar o conhecimento ao nível dos mecanismos das doenças para facilitar a identificação de alvos e aplicar este mesmo conhecimento na identificação de novos biomarcadores preditivos de segurança e eficácia e biomarcadores que podem substituir marcadores usados em ensaios clínicos. Também serão feitos esforços no sentido do entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos adversos e desenvolvimento de metodologias que suportem a avaliação das respostas farmacocinética e farmacodinâmica a nível dos órgãos.

b) Adoção de designs inovadores de ensaios clínicos

Os ensaios clínicos integram uma das fases do desenvolvimento de um medicamento onde é alocada uma grande parte do investimento que é aplicado no processo.

Têm sido utilizados métodos estatísticos Bayesianos em ensaios clínicos tendo em vista a redução do número de doentes envolvidos e a redução da possibilidade de um paciente ser submetido a terapêuticas desfavoráveis.

Medicina de precisão é um conceito que tem vindo a ser explorado e que tem impulsionado a necessidade de desenvolvimento de novas formas de medida dos resultados obtidos centradas no paciente, novos paradigmas nos ensaios clínicos que suportem a avaliação da relação benefício/risco em pequenos grupos de doentes e o desenvolvimento de infraestruturas para a recolha e partilha de dados, juntamente com métodos de meta-análise para que se investiguem resultados em diferentes ensaios em diferentes locais.

Atualmente, as entidades reguladoras e agências de saúde avaliam o valor futuro que é esperado para um medicamento quando este é aplicado na prática clínica do mundo real, no entanto este passo prolonga o processo de desenvolvimento de medicamentos. Na era digital em que nos encontramos, o fácil acesso a *tablets* e *smartphones* cria uma excelente oportunidade para o desenvolvimento de novos métodos de recolha de dados de segurança e eficácia, baseados no registo e tratamento de resultados reportados pelos próprios doentes em tempo real. No entanto, esta oportunidade lança desafios ao nível da obtenção, validação e análise de dados, leis de privacidade e segurança de dados.

Em suma, verifica-se a necessidade de uma estratégia integrada focada no desenvolvimento de biomarcadores e *endpoints* centrados no paciente, designs inovadores

de ensaios clínicos, avaliação da relação benefício/risco centrada no paciente e vias regulamentares alternativas.

c) Medicamentos Inovadores

No âmbito da medicina preventiva, e uma vez que se assiste ao envelhecimento da população e ao aumento da incidência de doenças crónicas, torna-se imprescindível um investimento na descoberta de medicamentos de prevenção e tratamento de doenças como Alzheimer e osteoartrite. Daqui se segue a necessidade de cooperação entre indústrias, autoridades regulamentares e a Agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde para que se definam os *designs* dos ensaios clínicos para obtenção dos perfis de segurança e eficácia dos novos medicamentos e métodos de recolha de dados.

Além da prevenção, é também crucial estimular o investimento em investigação em áreas de saúde preocupantes tais como as resistências bacterianas e os acidentes vasculares cerebrais (AVC). Assim, as parcerias publico-privadas a estabelecer têm o intuito de facilitar o desenvolvimento de fármacos para áreas onde a falta de incentivos e o baixo retorno de investimento têm afetado negativamente o progresso.

d) Programas para estimular a adesão dos doentes

Atualmente, um dos maiores desafios que se coloca a nível de medicação é a falta de adesão dos doentes aos regimes terapêuticos prescritos, o que compromete a sua eficácia. Refira-se ainda, que esta situação tende a agravar-se dado o envelhecimento da população.

Neste âmbito, deve ser planeada uma abordagem que inclua serviços de apoio clínico, a educação dos doentes e o desenvolvimento de novos sistemas de administração.

De acordo com os dados apresentados no planeamento da IMI 2, existem 11 áreas de doença que têm sido consideradas prioritárias quer pelo sistema europeu de saúde quer pela própria indústria farmacêutica: resistências bacterianas, osteoartrite, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças neurodegenerativas, doenças do foro psiquiátrico, doenças respiratórias, doenças autoimunes, condições associadas ao envelhecimento, cancro e doenças órfãs.

Em cada uma das áreas, a investigação realizada no âmbito da IMI 2 será adaptada para fornecer ferramentas e capacidades para a superação dos desafios que constituem as maiores barreiras à criação de soluções de saúde efetivas.³³

A cooperação entre doentes, prestadores de cuidados de saúde, autoridades regulamentares e agências de avaliação de tecnologias em saúde será fundamental para a

construção de programas de adesão de sucesso, garantindo-se que os mesmos são adaptados ao utilizador final e que cumprem todos os requisitos regulamentares.

Desta forma, a Europa beneficiará com a disponibilização de medicamentos mais eficazes e a coordenação dos vários setores da indústria permitirá que os ensaios clínicos sejam mais fiáveis, rápidos e regulados. O facto de, com este projeto IMI 2, se abrirem portas à inovação vai proporcionar o aparecimento de novas oportunidades comerciais, de produtos e serviços. A partilha de conhecimento e a cooperação entre as várias entidades é outra das vantagens que esta iniciativa apresenta.³⁴

A IMI 2 vai garantir que a investigação é transformada em soluções que podem ser aplicadas para enfrentar os desafios em saúde atuais.

Esta iniciativa vai posicionar a Europa com um líder mundial no desenvolvimento de medicamentos enquanto mantém ou incrementa a investigação e atividade industrial em áreas de elevado interesse social, cria novas oportunidades de mercado e aumenta ainda a empregabilidade e o crescimento económico.

O setor do medicamento, caracterizado por um estado de mudança contínua, depende de excelência operacional em todas as fases do desenvolvimento do medicamento para que seja bem sucedido, desde as primeiras etapas de investigação até ao processo regulamentar e mercado. Assim, um dos pré-requisitos para a implementação da iniciativa com sucesso, é a incorporação de uma rede de profissionais bem treinados e familiarizados no geral com todo o processo de desenvolvimento do medicamento e em particular com as mudanças ocorridas em áreas específicas.³³

6. FUTURO: Mudanças no desenvolvimento e marketing até 2020

De acordo com a previsão da Novartis, até ao ano de 2020 o desenvolvimento e o marketing terão sofrido alterações profundas:

- alteração do paradigma de diagnóstico → tratamento para prevenção → prevenção;
- os conceitos de autodiagnóstico e diagnóstico remoto estarão na base da mudança na relação médico-paciente;
- tratamentos personalizados (populações alvo mais reduzidas e associações de fármacos personalizadas);
- desenvolvimento e aprovação de fármacos com base em biomarcadores (co-desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos, modelação e simulação, técnicas de imagem padronizadas)
- transferência direta de informação do paciente para a base de dados;

- partilha contínua de informação entre a indústria e as autoridades de saúde.

Se todas estas alterações de verificarem, estaremos perante uma evolução marcante e estimulante da ciência e tecnologia aplicadas à saúde.³⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O medicamento é uma ferramenta de saúde de extrema relevância, uma vez que a sua utilização permite a obtenção de resultados positivos ao nível de tratamento, diagnóstico ou aumento de bem-estar por alívio de sintomatologia. Assim, torna-se imperativo que a indústria farmacêutica se desenvolva tendo em conta o progresso científico e as necessidades da população, ultrapassando as barreiras colocadas pela conjuntura atual.

A FDA, através da CPI conseguiu identificar e priorizar os problemas mais urgentes a nível de desenvolvimento e as áreas que oferecem maiores oportunidades de rápida melhoria e benefícios para a saúde pública.²⁰

Além da América do Norte, também a Europa se tem evidenciado na implementação de inovação, através da IMI.

A Novartis, empresa do setor farmacêutico, tem-se destacado das restantes por apostar na criação da sua estratégia para acompanhamento do progresso, no entanto a execução dessa iniciativa exige a comunicação com outras entidades para que seja bem sucedida.

A união de esforços para a realização do objetivo comum a todas estas iniciativas, a inovação no desenvolvimento do medicamento, tem sido notável e imperativa na transferência da ciência do laboratório para o mercado, ou seja, na obtenção de tratamentos cada vez mais eficazes, seguros, com qualidade e disponibilizados em curtos espaços de tempo.

O crescimento e adaptação destas estratégias contribuirá para um futuro melhor da saúde da população mundial.

BIBLIOGRAFIA

1. **Decreto Lei N.º176/2006, 30 de agosto.** [Acedido a 15 de junho de 2017]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/10/Decreto-Lei-n.º-176-2006..pdf>
2. **EFPIA - Fase Pré-clínica do Desenvolvimento.** [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/clinical-trials/>
3. **FDA - IND Application.** [Acedido a 15 de junho de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/default.htm>
4. **Diretiva 2001/20/CE.** [Acedido a 23 de junho de 2017]. Disponível em: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-20-CE+de+4+de+Abril/446a71fe-289c-4e4b-b185-1f2af6c01527>
5. **Apifarma - Investigação e Desenvolvimento.** [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível em: <http://www.apifarma.pt/apifarma/areas/saudehumana/Paginas/DesenvolvimentoeAcessoàInovaçãoTerapêutica.aspx>
6. **FDA - Fase Clínica do Desenvolvimento.** [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm>
7. MAHAN, V. - **Clinical Trials Phases.** International Journal of Clinical Medicine (2014), 5, 1374-1383.
8. **Novartis - Processo de I&D da Novartis.** [Acedido a 7 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.novartis.com/our-work/research-development/our-process>
9. **Comissão Europeia - EudraLex-EU Legislation.** [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en
10. **Comissão Europeia - EudraLex-EU Legislation, Volume 10.** [Acedido a 24 de junho de 2017]. Eudralex, Volume 10. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en

11. **Regulamento UE de Ensaio Clínicos N.º536/2014.** [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en
12. **EFPIA - Regulamentação de Ensaio Clínicos.** [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/clinical-trials/clinical-trials-regulation-5362014/>
13. **EFPIA - Regulamentação e Fases de Ensaio Clínicos.** [Acedido a 24 de junho de 2017]. Disponível em: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/clinical-trials/>
14. PAREXEL International Corporation - **PAREXEL, Biopharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2016/2017.** Waltham, 2016. ISBN 978-0-9963462-2-1
15. **Plataforma on-line ClinicalTrials.gov.** [Acedido a 11 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>
16. **PhRMA - Perfil da Indústria 2016.** [Acedido a 29 de junho de 2017]. Disponível em: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-profile.pdf>
17. **FDA - U.S. Food and Drug Administration.** [Acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>
18. **FDA - Relatório de 2004: “Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products”.** [Acedido a 25 de junho de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm113411.pdf>
19. **FDA - Critical Path Tool.** [Acedido a 2 de julho de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/ucm077015.htm>
20. **FDA - Critical Path Initiative (CPI).** [Acedido a 1 de julho de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/ucm076689.htm>
21. **FDA - Lista de Oportunidades 2006: “Innovation/Stagnation: Critical Path Opportunities List”.** [Acedido a 25 de junho de 2017]. Disponível em:

- <https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077258.pdf>
22. **FDA - Critical Path 2010 Update.** [Acedido a 17 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/ucm204289.htm>
 23. **ROCHE - O que são biomarcadores.** [Acedido a 17 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/biomarcadores/o-que-sao-biomarcadores/>
 24. **ROCHE - Tipos de Biomarcadores.** [Acedido a 17 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/biomarcadores/doencas-e-farmacos/>
 25. **ROCHE - Biomarcadores no Desenvolvimento de Medicamentos.** [Acedido a 17 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/biomarcadores/desenvolvimento-de-medicamentos/>
 26. **ROCHE - Biomarcadores Genómicos.** [Acedido a 17 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/biomarcadores/biomarcadores-genomicos/>
 27. CIOPPA, G.; et al. - **Delivering on the eClinical Vision.** In: The eClinical Equation, 2006. [Acedido a 25 de junho de 2017]. Disponível em: http://www.touchophthalmology.com/sites/www.touchoncology.com/files/migrated/articles_pdfs/cioppa.pdf
 28. **FDA - Relatório: “Projects Receiving Critical Path Support Fiscal Year 2008”.** [Acedido a 1 de julho de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/UCM186110.pdf>
 29. **CTTI 2016 Annual Report.** [Acedido a 18 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.ctti-clinicaltrials.org/annual-reports/2016-annual-report>
 30. SHANNON, J.; CIOPPA, G. - **Industry role in building clinical evidence.** In: AIFA spring conference, Roma, 30 de março 2007.

31. **EMA - Quality by Design.** [Acedido a 20 de agosto de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000162.jsp&mid=WC0b01ac058076ed73
32. **IMI - Introdução da Innovative Medicines Initiative.** [Acedido a 16 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.imi.europa.eu/content/mission>
33. **IMI - “Strategic Research Agenda for Innovative Medicines Initiative 2.”, 2014.** [Acedido a 16 de agosto de 2017]. Disponível em: http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/IMI2_SRA_March2014.pdf
34. **IMI - Innovative Medicines Initiative 2.** [Acedido a 16 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.imi.europa.eu/content/imi-2>

Anexos

ANEXO I - Trabalho realizado no âmbito do Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica, na Farmalabor, entre janeiro e março de 2017.



FARMALABOR – Secção dos Sólidos



O processo de fabrico de comprimidos implica uma etapa de compressão, que pode, ou não, anteceder uma fase de revestimento. Na compressão, existem diversas variáveis que concorrem para o sucesso desta etapa, nomeadamente fatores relacionados com a formulação ou com a compressora (punções, matrizes e compressão). Neste âmbito, serão descritos de seguida os problemas que podem surgir nesta etapa de produção, apresentando-se ainda hipóteses de resolução/minimização desses problemas, com foco nos problemas que não implicam alterações do processo fornecido pelo detentor de AIM.

	Causas ?	Resolução 	Parâmetro da Fette
<p>BINDING</p> <p>O comprimido adere à matriz e a sua ejeção fica comprometida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Força de compressão elevada - Matriz com acabamento imperfeito - Material de granulação demasiado quente e adere às matrizes - Grânulos húmidos - Granulado grosseiro - Granulado abrasivo para as matrizes 	<ul style="list-style-type: none"> - Reduzir a força de compressão - Proceder ao polimento das matrizes, invertê-las ou substituí-las; alterar a zona de compressão. - Reduzir a temperatura do granulado - Secar corretamente o granulado (verificar humidade) - Reduzir a granulometria, se possível - Se for granulado grosseiro, reduzir a granulometria, se possível; usar matrizes resistentes à abrasão 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar os parâmetros 18 e 19 - NA; Ajustar os parâmetros 20 e 21 - NA - NA - NA - NA
 <p>CAPPING</p> <p>Um segmento superior ou inferior destaca-se na horizontal do corpo do comprimido.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Velocidade elevada - Pré-compressão não ajustada - Aprisionamento excessivo de ar no interior dos comprimidos - O punção inferior permanece abaixo da face da matriz durante a ejeção dos comprimidos. - Ajuste incorreto da peça de saída - Matrizes com acabamento imperfeito - Mistura fria 	<ul style="list-style-type: none"> - Reduzir a velocidade, aumentando o dwell time; Verificar a velocidade do fill-o-matic - Ajustar a pré-compressão - Ajustar zona de compressão - Verificar cam de expulsão; ajustar a peça de expulsão - Ajustar corretamente para facilitar a ejeção dos comprimidos. - Polir as matrizes e ver alternativas de outros metais - Comprimir à temperatura ambiente (consultar especificações do processo) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar os parâmetros 1, 18 e 19; ajustar o parâmetro 3 - Ajustar o parâmetro 19 - Ajustar os parâmetros 20 e 21 - NA - NA - NA - NA

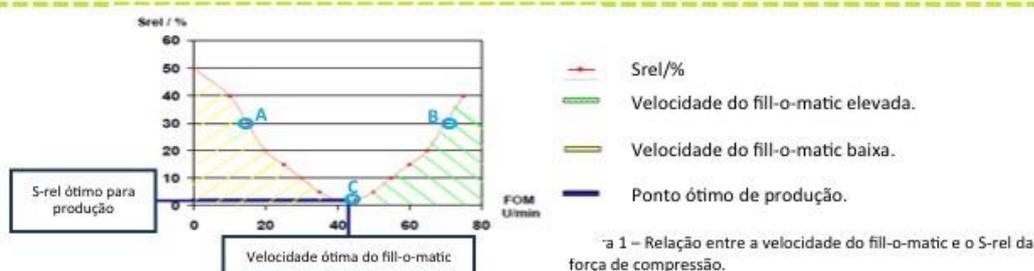
	Causas ?	Resolução 🔧	Parâmetro da Fette
 <p>CHIPPING Aparecimento de quebras nos bordos do comprimido durante a ejeção dos mesmos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Velocidade de compressão demasiado elevada - Desgaste da matriz - Adesão às faces dos punções 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar a velocidade de modo a aumentar o dwell time; verificar a velocidade do fill-o-matic - Fazer polimento da matriz, invertê-la ou substituí-la; alterar a zona de compressão; - Secar os grânulos corretamente (verificar humidade) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar o parâmetro 1; ajustar o parâmetro 3 - NA - NA
<p>CRACKING Verifica-se a presença de fraturas finas e pequenas na superfície superior ou inferior do comprimido e mais raramente na parte lateral do mesmo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Velocidade de compressão excessiva - O comprimido expande na ejeção devido ao ar que foi incorporado - Concavidade profunda pode originar cracking durante a ejeção dos comprimidos - Granulado frio - Grânulos de dimensão elevada 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar a velocidade de compressão, de modo a aumentar o dwell time; verificar a velocidade do fill-o-matic - Ajustar a força de pré-compressão; ajustar a altura da zona de compressão - Ajustar a peça de expulsão - Comprimir à temperatura ambiente (consultar especificações do processo) - Reduzir a granulometria, se possível. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar o parâmetro 1; ajustar o parâmetro 3 - Ajustar o parâmetro 19; ajustar os parâmetros 20 e 21 - NA - NA - NA
 <p>DUPLA IMPRESSÃO Verifica-se quando o punção com logotipo, após compressão desce e ao subir novamente para ejeção do comprimido roda sobre si mesmo e imprime nova marca no comprimido.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Livre rotação do punção (superior ou inferior) durante a ejeção do comprimido 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenir a rotação do punção (usar guia ao lado do punção) 	<ul style="list-style-type: none"> - NA

	Causas ?	Resolução 🔧	Parâmetro da Fette
 <p>LAMINAÇÃO</p> <p>Ocorre a separação do comprimido em uma ou mais camadas horizontais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rápida decompressão - Pré-compressão não ajustada 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar força de pré-compressão; - Ajustar velocidade, de modo a aumentar o dwell time; verificar a velocidade do fill-o-matic - Ajustar a força de compressão - Ajustar a zona de compressão - Ajustar a força de pré-compressão 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar o parâmetro 19 - Ajustar o parâmetro 1; ajustar o parâmetro 3 - Ajustar o parâmetro 18 - Ajustar os parâmetros 20 e 21 - Ajustar o parâmetro 19
 <p>MOTLING</p> <p>Termo usado para descrever uma desigual distribuição de cor no comprimido, com o aparecimento de pintas claras ou mais escuras.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mistura incorreta - Migração do corante para a superfície do granulado durante a secagem 	<ul style="list-style-type: none"> - Proceder à correta mistura do granulado e reduzir o tamanho dos grânulos (se necessário) de forma a evitar a segregação - Reduzir a temperatura de secagem do granulado e reduzir o tamanho de partícula, se possível 	<ul style="list-style-type: none"> - NA - NA
 <p>STICKING/ FILMING</p> <p>Ocorre quando uma pequena quantidade de material é removida da superfície do comprimido, ficando aderida à superfície do punção. É mais frequente ocorrer no punção superior.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa força de compressão - Velocidade de compressão elevada - Aprisionamento excessivo de ar no interior dos comprimidos - Condições de humidade da sala de compressão - Faces dos punções com rugosidades - Material do punção - Granulado húmido 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar a força de compressão - Ajustar a velocidade de compressão, de modo a aumentar o dwell time; verificar a velocidade do fill-o-matic - Ajustar a altura da zona de compressão - Ajustar a humidade da sala de acordo com as especificações do processo - Polir as faces dos punções - Revestir punções de forma a criar uma face suave e anti-aderente - Proceder a uma secagem adequada, verificando a humidade da mistura 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar o parâmetro 18 - Ajustar o parâmetro 1; ajustar o parâmetro 3 - Ajustar os parâmetros 20 e 21 - NA - NA - NA - NA

	Causas ?	Resolução 	Parâmetro da Fette
 <p>PICKING É um termo específico que designa o fenómeno de sticking quando o material removido da superfície do comprimido fica aderido ao punção no espaço do logotipo gravado.</p>	- Velocidade de compressão elevada	- Ajustar a velocidade de compressão, aumentando o dwell time; verificar a velocidade do fill-o-matic	- Ajustar o parâmetro 1; ajustar o parâmetro 3
	- A compressão aplicada é insuficiente, o que origina comprimidos mais frágeis	- Otimizar a força de compressão	- Ajustar o parâmetro 18
	- Aprisionamento excessivo de ar no interior dos comprimidos	- Ajustar a altura da zona de compressão	- Ajustar os parâmetros 20 e 21
	- Faces dos punções com rugosidades	- Polir as faces dos punções	- NA
	- Granulado quente	- Garantir que o granulado está à temperatura adequada e proceder ao seu arrefecimento se necessário (consultar processo)	- NA
	- Condições de humidade da sala de compressão	- Ajustar a humidade da sala de acordo com as especificações do processo	- NA
	- Material do punção	- Revestir punções de forma a criar uma face suave e anti-aderente	- NA
- Punções com letras gravadas, tais como B, A, O, R, P, Q, G	- Otimizar o design das letras para o maior possível	- NA	

Ajuste da velocidade do Fill-O-Matic

A velocidade do fill-o-matic (parâmetro 3) é um parâmetro que influencia as forças de compressão exercidas na formação dos comprimidos. Um deficiente ajuste da velocidade do fill-o-matic vai determinar a existência de variações no enchimento das matrizes e consequentemente variações nas forças de compressão aplicadas. Este fenómeno conduz a um aumento do desvio padrão relativo da força de compressão (S-rel – parâmetro 8), sendo possível o aparecimento de comprimidos com dureza e/ou espessura fora das especificações. Para se proceder ao ajuste do parâmetro 3, deve ter-se em consideração o seguinte gráfico:



Iniciando o processo de produção no ponto A, verifica-se que este não corresponde ao ponto ótimo de ajuste do S-rel. Assim, deve proceder-se ao aumento da velocidade do fill-o-matic. No entanto, mesmo após a aplicação deste incremento na velocidade, o valor de S-rel pode não ser alterado (ponto B), o que significa que o aumento da velocidade foi excessivo.

Daqui se conclui que o ajuste da velocidade do fill-o-matic deve ser concretizado através de aumentos graduais, que permitam reduções sucessivas no valor de S-rel até que este se aproxime do valor do ponto C (passagem de A para C).

VARIAÇÃO DE ESPESSURA	
Resolução	<p>Ajuste de espessura:</p> <p>a) espessura superior ao limite: aumentar a força de compressão (parâmetro 5) e verificar a dureza, friabilidade e desagregação.</p> <p>b) espessura inferior ao limite: diminuir a força de compressão (parâmetro 5) e verificar a dureza, friabilidade e desagregação.</p>

VARIAÇÃO DE DUREZA VARIAÇÃO DE PESO	
Causas	<ul style="list-style-type: none"> - Grânulos de dimensão elevada - Problemas de escoamento : “bridging” ou “rat holing”
Resolução	<ul style="list-style-type: none"> - Reduzir a granulometria, se possível - Associar dispositivos de vibração para facilitar o escoamento - Ajustar a velocidade de compressão (parâmetro 1) e ajustar a velocidade do fill-o-matic (parâmetro 3) <p>Ajuste de dureza:</p> <p>a) Dureza elevada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Introduzir 0 no parâmetro 32 (ajuste para desligar controlo de forças); - Diminuir o valor estabelecido no parâmetro 18 (altura cilíndrica de compressão) até obter a dureza pretendida; - Verificar o parâmetro 5 (força de compressão) e igualar os valores teóricos e reais; - Introduzir 1 no parâmetro 32 (ajuste para ligar controlo de forças). <p>b) Dureza baixa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Introduzir 0 no parâmetro 32 (ajuste para desligar controlo de forças); - Aumentar o valor estabelecido no parâmetro 18 (altura cilíndrica de compressão) até obter a dureza pretendida; - Verificar o parâmetro 5 (força de compressão) e igualar os valores teóricos e reais; - Introduzir 1 no parâmetro 32 (ajuste para ligar controlo de forças). <p>Ajuste de peso:</p> <p>a) peso elevado: diminuir a força de compressão (parâmetro 5) ou diminuir a altura cilíndrica de compressão (parâmetro 18).</p> <p>b) peso baixo: aumentar a força de compressão (parâmetro 5) ou aumentar a altura cilíndrica de compressão (parâmetro 18)</p>

Observações:
NA – Não Aplicável

ANEXO 2 - Fichas de registo de manipulados e produto final.

a) Papéis Farmacêuticos de Oxibutinina (Ditropan).

FARMÁCIA S. JOSÉ

Ficha de Preparação do Manipulado
Papéis de Oxibutinina 1 mg

Ciente: Santiago José Monteiro Antunes
 Forma Farmacêutica: PAPEL MEDICAMENTOSO
 Data de Preparação: 01/06/2017
 Nº Lote: 4.VI.17
 Prazo de Validade: 26/11/2017
 Registo Copiado: 1.333

Psicólogo:
 Cid. Total Medicamento: 1 X 60.00 uni
 Director Técnico: Dr. Paulo Monteiro
 Operador: Dra. Maria Abreu
 Médico:

Honorários: 4,89 € Valor Net: 69,03 €
 Factor Multiplicativo: 11,00 Valor IVA: 4,20 € Valor PVP: 74,13 €
 Valor Total: 74,13 €

Ditropan (L1 A7002) Preparação

Verificar o estado do material e conservação do material e laboratório.
 Publicar em abstracto no computador do Ditropan 5mg
 Pesar para cada papel medicamento a quantidade de pó correspondente a 1 mg de Oxibutinina (por cálculo no peso).
 Após cada pesagem definir adequadamente cada papel medicamento.
 Embalar e rotular.
 Limpar e encerrar o laboratório.

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Cor	Estranhada	<input checked="" type="checkbox"/>		
Odor	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>		

1/6/2017

Maria

FARMÁCIA S. JOSÉ Unip.
 Rua João de Sá, 103
 3000-070 Coimbra

METTLER TOLEDO

FARMÁCIA S. JOSÉ

Ficha de Preparação do Manipulado
Papéis de Oxibutinina 1 mg

Ciente: Santiago José Monteiro Antunes
 Forma Farmacêutica: PAPEL MEDICAMENTOSO
 Data de Preparação: 01/06/2017
 Nº Lote: 4.VI.17
 Prazo de Validade: 26/11/2017
 Registo Copiado: 1.333

Psicólogo:
 Cid. Total Medicamento: 1 X 60.00 uni
 Director Técnico: Dr. Paulo Monteiro
 Operador: Dra. Maria Abreu
 Médico:

Honorários: 4,89 € Valor Net: 69,03 € Valor PVP: 74,13 €
 Factor Multiplicativo: 11,00 Valor IVA: 4,20 € Valor Total: 74,13 €

Ditropan (L1 A7002) Preparação

Verificar o estado do material e conservação do material e laboratório.
 Publicar em abstracto no computador do Ditropan 5mg
 Pesar para cada papel medicamento a quantidade de pó correspondente a 1 mg de Oxibutinina (por cálculo no peso).
 Após cada pesagem definir adequadamente cada papel medicamento.
 Embalar e rotular.
 Limpar e encerrar o laboratório.

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Cor	Estranhada	<input checked="" type="checkbox"/>		
Odor	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>		

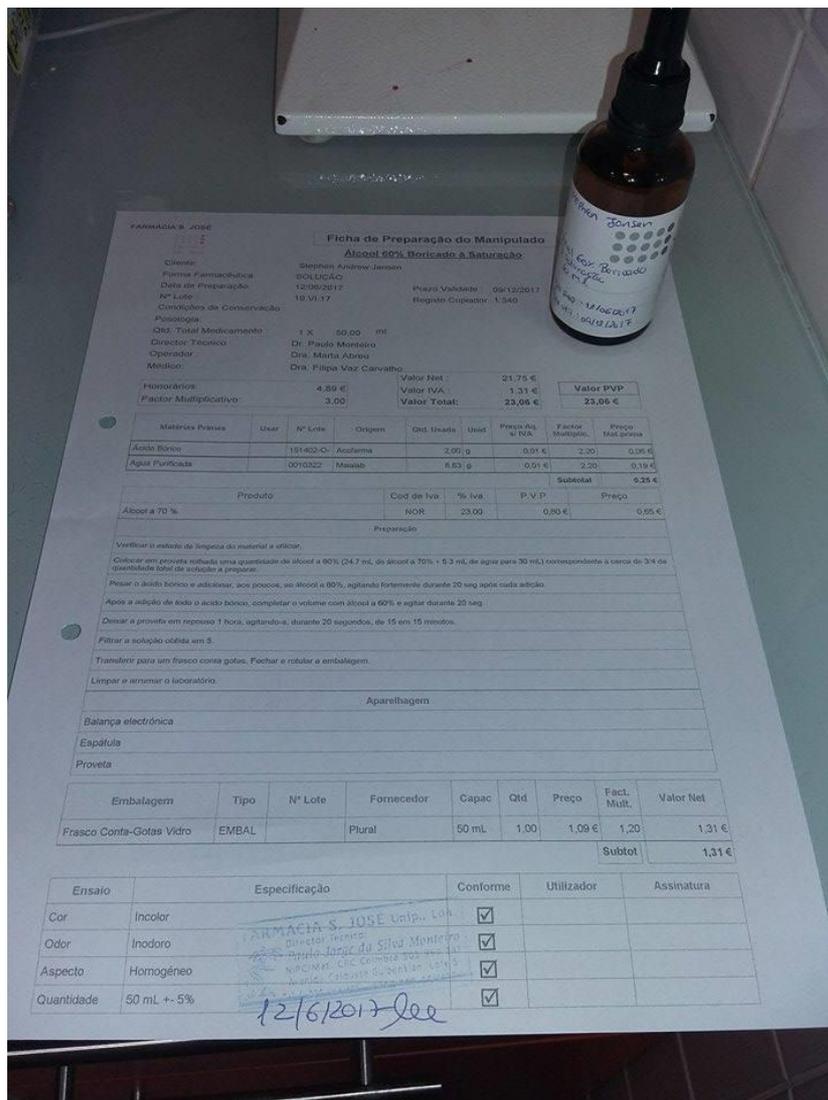
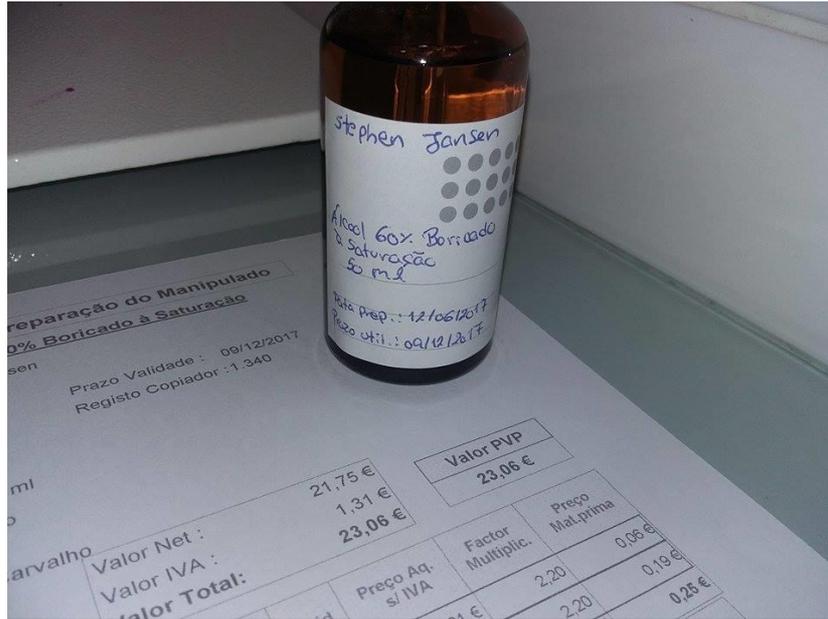
1/6/2017

Maria

FARMÁCIA S. JOSÉ Unip.
 Rua João de Sá, 103
 3000-070 Coimbra

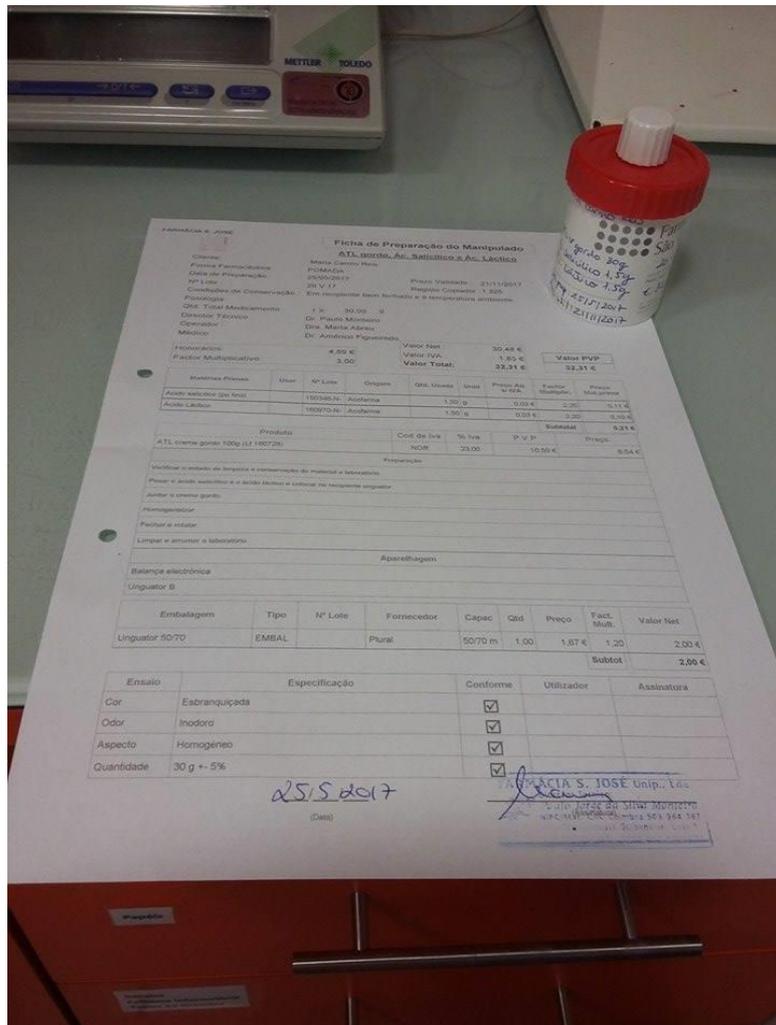
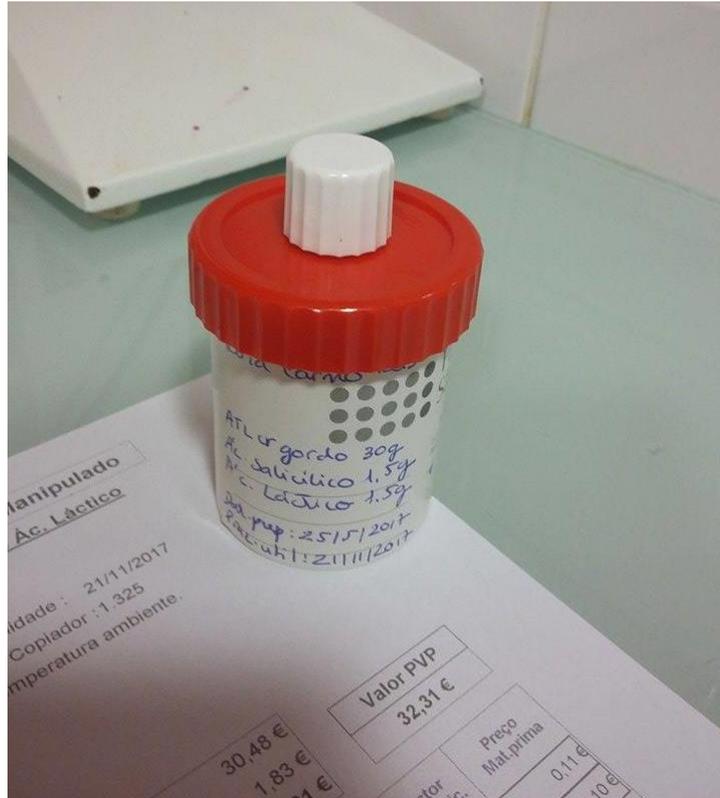
Santiago Antunes Farmácia São José
 30 Papéis Oxibutinina 1mg 4.VI.17
 Dat. prep: 1/6/2017
 P&Z-uh: 28/11/2017

b) Solução de Álcool 60% Boricado à Saturação.



Anexos

c) Preparação de ATL creme gordo 30g + Ácido Salicílico 1,5g + Ácido Láctico 1,5g.



ANEXO 3 - Panfleto de divulgação da atividade desenvolvida na farmácia, no âmbito da promoção da saúde junto da população.

Welcome Summer

21 de junho - Farmácia S. José

10h - Aula de Zumba
10h15 - Chá Refrescante
10h30 - Conselheira ISDIN
Fotoproteção (até às 18h)
17h - Chá das 5
18h - Aula de Zumba

ISDIN Solares 2=3

PROMO VERÃO
2 meses livre trânsito
60€

ELANCYL 25% desconto

Organização:
Farmácia São José

Em parceria e colaboração com a Administração e Lojistas do Centro Comercial Primavera - Celas, Coimbra.

Serviço desportivo de Coimbra