



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Pires Andrade

RELATÓRIOS DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA INTITULADA
“ASPETOS ÉTICOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS EM PEDIATRIA”

Referentes à Unidade Curricular "Estágio",
sob orientação da Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim
e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Pires Andrade

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Aspetos éticos nos Ensaio Clínicos em Pediatria” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Eu, Beatriz Pires Andrade, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014192796, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo dos Relatórios de Estágio e da Monografia intitulada “Aspetos éticos dos Ensaio Clínicos em Pediatria”, apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, Setembro de 2019

Beatriz Pires Andrade

(Beatriz Pires Andrade)

AGRADECIMENTOS

O culminar desta experiência impõe um sincero agradecimento às pessoas que tornaram tudo isto possível e que contribuíram de alguma forma para o sucesso do meu percurso académico.

Agradeço, desde já, à Professora Doutora Dulce Cotrim, por todo o apoio demonstrado, disponibilidade, orientação e por todos os conhecimentos transmitidos tanto enquanto professora como orientadora. Obrigada, termino esta etapa mais rica.

Aos membros da Farmácia da Conchada (Joana, Ricardo, Ana, Sofia, Lili e Sr. Victor) que tão bem me acolheram, que me abriram os braços para aqueles que foram 4 meses de aprendizagem, fazendo-me sempre sentir como elemento da equipa, confiando nas minhas capacidades. Obrigada por elevarem as expectativas daquilo que é a Farmácia Comunitária.

A toda a equipa do Business Department da Bluepharma (Margarida, Ana, Nancy, Tobias, Daniel, Diogo, Carlos, Helena e Catarina) que me proporcionaram conhecimentos na área do negócio, espírito de equipa, persistência, por me mostrarem que o trabalho de escritório pode ser dinâmico e divertido e por me deixarem um bichinho ainda mais acentuado na área do Business, a todos um muito obrigada.

Às minhas amigas da Faculdade (Jéssica, Rosa, Azevedo, Cátia, Marta e Gi) que me apoiaram ao longo de todo o percurso académico, sem o incentivo e toda a amizade delas seria tudo mais difícil. À minha amiga especial Mariana, que mesmo longe esteve sempre perto. Um sincero obrigada a todas.

Ao Diogo, que me acompanhou numa das fases mais intensas do meu percurso académico e provavelmente da minha vida até então, que nunca me deixou esquecer que esta monografia não se elaborava sozinha. Aqui está ela. Obrigada pelo incentivo, apoio, paciência, pelo amor e por estares lá todos os dias para mim.

Por fim, mas não menos importante, às pessoas que fizeram de mim aquilo que sou hoje, que me deram educação, carinho, valores e forças para acreditar e lutar pelos meus objetivos, estando sempre presentes nos piores e melhores momentos da minha vida sem nunca duvidar do que poderia alcançar. Às pessoas que sempre me apoiaram incondicionalmente. Sem vocês nada disto seria possível. Mãe, Pai, Mana, Mano e Avós esta conquista é dedicada a vocês.

Índice

Parte I-Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	10
Resumo.....	10
Palavras-Chave.....	11
Abstract.....	11
Keywords.....	11
1.Introdução.....	12
2.Farmácia da Conchada.....	12
3. Análise SWOT.....	13
3.1 Pontos Fortes.....	13
3.1.1 Etapas do estágio.....	13
3.1.2 Localização e instalações da farmácia.....	13
3.1.3 Equipa Técnica.....	14
3.1.4 VALORMED®.....	14
3.1.5 Receção de encomendas e armazenamento.....	14
3.1.6 Medição de parâmetros bioquímicos.....	15
3.1.7 Verificação de prazos de validade.....	15
3.1.8 Preparação de medicamentos manipulados.....	16
3.1.9 Dispensa de medicamentos para lares e instituições.....	16
3.1.10 Utentes fidelizados.....	16
3.1.11 Observação de atendimento.....	17
3.1.12 Formações.....	17
3.1.13 Atendimento.....	17

3.2 Pontos Fracos.....	18
3.2.1 Receitas Manuais.....	18
3.2.2 Prescrição por DCI e dispensa de medicamentos.....	18
3.2.3 Inexperiência Profissional.....	19
4. Oportunidades.....	19
5. Ameaças.....	20
5.1 Medicamentos esgotados.....	20
5.2 Grande quantidade de laboratórios de medicamentos genéricos.....	20
5.3 Alterações nos preços e participações.....	20
6. Resumo.....	21
7. Considerações Finais.....	22
Parte II- Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica	
Lista de Abreviaturas.....	24
Resumo.....	24
Palavras-Chave.....	24
Abstract.....	25
Keywords.....	25
I. Introdução.....	26
2. Bluepharma®.....	26
3. Análise SWOT.....	27
3.1 Pontos Fortes.....	27
3.1.1 Acolhimento.....	27
3.1.2 Ambiente de trabalho.....	27
3.1.3 Bluefun.....	28
3.1.4 Autonomia.....	28

3.1.5 Sistema de Controlo de Acesso.....	29
3.2 Pontos Fracos.....	29
3.1.2 Duração do Estágio.....	29
4. Oportunidades.....	29
5. Ameaças.....	30
6. Considerações finais.....	30
Parte III- Monografia intitulada “Aspetos éticos nos Ensaios Clínicos em Pediatria”	
Lista de Abreviaturas.....	32
Resumo.....	33
Palavras-Chave.....	33
Abstract.....	33
Keywords.....	34
1. Introdução.....	35
2. População Pediátrica.....	35
3. <i>Off-label</i>	36
4. Ensaios Clínicos.....	37
5. Etapas para participação em Ensaios Clínicos.....	37
6. Fases de um Ensaio Clínico.....	38
6.1 Fase I.....	39
6.2 Fase II.....	39
6.3 Fase III.....	40
6.4 Fase IV.....	40
7. Obtenção do Consentimento Informado.....	40
8. Regulação na União Europeia (EU) para ensaios clínicos.....	41
9. Legislação em vigor em Portugal.....	42

10. Iniciativas para desenvolvimento de novos EC em pediatria.....	43
11. Considerações éticas em ensaios pediátricos.....	45
12. Diretivas Éticas Internacionais para Investigação Biomédica em Seres Humanos (OMS).....	46
13. Requisitos Protocolo.....	47
14. Importância da realização de ensaios clínicos em pediatria.....	47
15. Impacto da legislação no desenvolvimento de novos produtos em pediatria.....	48
17. Conclusão.....	49
17. Referências Bibliográficas.....	51

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia da Conchada

LISTA DE ABREVIATURAS

CNP Código Nacional do Produto

DCI Denominação Comum Internacional

EC Estágio Curricular

FC Farmácia da Conchada

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM Medicamento Manipulado

IMC Índice de Massa Corporal

PA Pressão Arterial

PVF Preço de Venda à Farmácia

PVP Preço de Venda ao Público

SWOT Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats

(Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

UC Unidade Curricular

RESUMO

O Estágio Curricular (EC) em Farmácia Comunitária como parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é fundamental para a formação do farmacêutico recém formado.

O presente relatório tem como objetivo descrever e avaliar o estágio curricular em farmácia comunitária, realizado na Farmácia da Conchada (FC), na cidade de Coimbra. O relatório tem por base uma análise SWOT, sendo que deste modo contempla os Pontos Fortes, os Pontos Fracos, as Oportunidades e as Ameaças inerentes ao decorrer do estágio.

PALAVRAS-CHAVE

Estágio Curricular; Relatório de Estágio; Farmácia Comunitária

ABSTRACT

The Internship in Community Pharmacy, as an integral part of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences is fundamental for the training of the newly formed pharmacist.

This report aims to describe and evaluate the curricular internship in community pharmacy, at Conchada Pharmacy, in Coimbra. The report is based on a SWOT analysis, which takes into account the Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats inherent in the course of the internship.

KEYWORDS

Internship; Internship Report; Community Pharmacy

I. INTRODUÇÃO

O seguinte documento advém da realização do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária. A Farmácia Comunitária é muitas vezes o local de primeira escolha para os utentes quando se trata de obterem uma opinião profissional, deste modo, é fundamental uma boa preparação técnica e científica para culminar num bom desempenho profissional.

Segundo o artigo 44º da diretiva europeia 2005/36/CE de 7 de setembro de 2005 o título de formação do farmacêutico aprova uma formação de pelo menos 5 anos, dos quais, no mínimo 4 meses são dedicados à realização do EC em farmácia comunitária.

O intuito do desenvolvimento do EC baseia-se na adequação que deve existir entre os conteúdos programáticos abordados durante todo o curso com a vertente prática profissional. O farmacêutico, na farmácia comunitária, tem um papel de grande relevo pois é o elo de ligação entre o utente e o medicamento, sendo que tal importância se reflete também na responsabilidade pelo aconselhamento ao doente, promoção de adesão à terapêutica e pelo uso racional dos medicamentos, nunca esquecendo de toda a ética e deontologia profissional.

No decorrer de todo o estágio há uma aprendizagem constante e uma consolidação de conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares (UC) lecionadas durante o decorrer de todo o percurso académico.

2. FARMÁCIA DA CONCHADA

A Farmácia da Conchada localiza-se na Rua da Saragoça nº 82, Coimbra. Padece de um horário de funcionamento a decorrer desde as 8h30 até às 20h, de segunda a sexta e das 9h às 13h ao sábado. A FC faz parte do Grupo de Farmácias de Coimbra.

A direção técnica é assumida pelo Drº Ricardo Gonçalves, sendo que o bom funcionamento da farmácia é assegurado por diferentes profissionais qualificados como farmacêuticos, técnicos de farmácia e pessoal devidamente habilitado em coadjuvação com o diretor técnico.

A farmácia é composta por diversas áreas, como a área destinada ao atendimento ao público, um gabinete de atendimento personalizado, um gabinete de direção técnica, um laboratório, que permite a realização de medicamentos manipulados (MM), um armazém, instalações sanitárias e um gabinete de descanso.

A área referente ao atendimento é uma área ampla, com bastante luminosidade, com linhas modernas e acolhedoras que permitem um agradável ambiente. Toda esta área contém um conjunto de lineares que permitem a exposição e promoção dos diversos produtos de uma forma explícita e intuitiva, sendo que estes estão subdivididos em categorias como: higiene oral e capilar, puericultura, dermocosmética, suplementos alimentares entre outras.

O gabinete de atendimento personalizado permite um atendimento mais discreto assim como a realização de diversos procedimentos como a medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos.

3. ANÁLISE SWOT

3.1 PONTOS FORTES

3.1.1 Etapas do estágio

Como seria expectável o estágio realizou-se em diversas etapas, sendo que se iniciou com tarefas de mais fácil execução. Numa fase inicial procederam-se a diversas tarefas de back-office: armazenamento dos produtos nos respetivos locais, realização de manipulados, receção de encomendas, organização dos lineares e gôndolas, medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos, organização do receituário, realização de devoluções e guias de transferência, permitindo assim a familiarização com o espaço físico assim como com o software utilizado: SoftReis ®. Consoante a autonomia demonstrada as tarefas passaram a realizar-se de uma forma individual, gradual e autónoma.

3.1.2 Localização e instalações da farmácia

A Farmácia da Conchada está localizada na Conchada, ocupando um lugar de destaque numa zona habitacional com áreas de comércio. A população alvo revelou-se ser de uma faixa etária mais elevada, daí o relevo da sua localização, pois muitos destes utentes não teriam facilidade de se deslocarem a outras farmácias mais distantes para adquirirem a medicação necessária.

As instalações são modernas e profissionais contendo tudo o que é necessário para um bom funcionamento da mesma assim como um bem estar profissional e do utente (havendo acessibilidade para portadores de deficiências).

3.1.3 Equipa técnica

A FC é constituída por uma equipa técnica devidamente qualificada de 7 elementos dinâmicos e profissionais que promovem um excelente ambiente de trabalho em equipa. Todos os elementos têm funções específicas que desempenham com rigor, com vista a obter o melhor desempenho e bom funcionamento da FC.

A equipa revela simpatia, profissionalismo, companheirismo, entreatura e ética sendo que todos estes fatores contribuem para uma ótima integração do estagiário, sendo todos bastante prestáveis e acessíveis não criando constrangimento para expor dúvidas ou questões.

3.1.4 VALORMED®

A FC trabalha em parceria com a sociedade VALORMED®. A VALORMED® tem por base a recolha de medicamentos fora da validade ou sem uso, bem como embalagens vazias de modo a gerir estes resíduos. Resulta da colaboração entre a Indústria Farmacêutica, Distribuidores e Farmácias. Foi constatado, durante o EC, que os utentes da FC estão sensibilizados para esta ação promovida pela farmácia, revelando consciencialização por parte da população para a eliminação correta dos resíduos.

3.1.5 Receção de encomendas e armazenamento

Um bom funcionamento da farmácia depende de várias funções back-office sendo de elevada importância, especialmente numa fase inicial, a receção de encomendas e armazenamento. Estas funções permitem adquirir conhecimentos de acordo com os artigos mais vendidos na farmácia e ajuda o estagiário a ambientar-se ao espaço e aos locais onde se encontram os produtos armazenados.

As encomendas aquando da entrega na farmácia fazem-se acompanhar de uma fatura, por vezes um original e um duplicado, contendo informações como: nome da farmácia, data e número de fatura, código nacional do produto (CNP), preço de venda à farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP), a quantidade de cada produto e o valor total faturado. Na receção de encomendas têm de ser verificados os prazos de validades, os PVP e tem de ser acertados os preços dos medicamentos ou produtos que não contém PVP, tendo em conta a margem para a farmácia. É uma função que requer rigor pois um engano pode levar à alteração de stocks ou a uma marcação incorreta dos preços. Posteriormente à receção, todos os produtos são arrumados nos respetivos locais.

3.1.6 Medição de parâmetros bioquímicos

A Farmácia da Conchada detém de ferramentas que possibilitam a vigilância e monitorização dos seus utentes, especialmente relevante para os que padecem de patologias como hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia. Durante o decorrer do estágio houve oportunidade de fazer a medição de parâmetros bioquímicos como pressão arterial (PA), glicémia, assim como parâmetros antropométricos: altura, peso e índice de massa corporal (IMC). A prestação destes serviços permitiu uma melhor consolidação de conhecimentos previamente adquiridos.

3.1.7 Verificação de prazos de validade

De modo a garantir a qualidade dos produtos e a segurança dos doentes a FC faz, mensalmente, a Verificação dos prazos de validade dos produtos em stock. Posto isto, os produtos com prazo de validade expirado ou perto de expirar são devolvidos aos armazenistas, disto podem resultar três situações: emissão de nota de crédito, envio de um produto igual mas dentro do prazo de validade ou devolução não aceite com uma nota do motivo pelo qual a devolução foi rejeitada.

3.1.8 Preparação de medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados (MM) utiliza, geralmente, técnicas laboratoriais simples porém a qualidade e segurança destes tem de ser assegurada pelo farmacêutico. O laboratório é o local onde se realizam as operações de preparação de MM.

Apesar das prescrições das receitas de medicamentos manipulados terem vindo a diminuir, durante o EC foi possível desempenhar um papel ativo na preparação dos mesmos.

3.1.9 Dispensa de medicamentos para lares e instituições

A Farmácia da Conchada tem a responsabilidade de fornecer medicação individualizada para os utentes de instituições e lares. Este protocolo permitiu uma maior familiarização com os nomes comerciais e respetivas dosagens sendo que também auxiliou na prática ao acompanhamento farmacoterapêutico, mesmo este não sendo feito de uma forma presencial.

3.1.10 Utentes fidelizados

A fidelidade de um utente pode ser adquirida por diversos fatores, sendo que está muitas vezes dependente do grau de satisfação deste relativamente ao serviço prestado aquando do seu atendimento.

Na Farmácia da Conchada é notório o elevado número de utentes que é fidelizado à farmácia, frequentando o espaço mensalmente, semanalmente e, alguns utentes, mesmo diariamente. A fidelização destes utentes para além de contribuir para um crescimento de vendas e para uma mais fácil gestão de stocks, permite também o conhecimento da terapêutica por eles utilizada, podendo ser feito um acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes de uma forma mais dinâmica.

3.1.11 Observação de atendimento

O atendimento é uma das tarefas com mais importância e responsabilidade realizada pelo farmacêutico na farmácia comunitária. A observação *à priori* do atendimento revela-se uma fase muito importante durante o estágio curricular pois, deste modo, o estagiário percebe de uma forma mais realista o grau de contacto que existe com o público, a forma como deve estar perante o utente e como deve agir de acordo com as diversas situações que vão surgindo. A explicação de algumas etapas durante o atendimento permitiu um assimilar de conhecimentos importantes.

3.1.12 Formações

Durante o decorrer do EC, para além de todos os conhecimentos passados pelos colegas da farmácia, diversas formações foram desenvolvidas com o intuito de conhecer melhor alguns dos novos produtos que iriam ser recebidos na farmácia. Deste modo, os funcionários ficam com uma perspectiva mais clara dos produtos, o que lhes permite um maior *à vontade* e conhecimento no aconselhamento.

3.1.13 Atendimento

Após observação dos atendimentos e familiarização com o software, iniciou-se uma nova etapa: atendimento acompanhado por um dos profissionais experientes. Após vários atendimentos realizados de forma acompanhada e consoante a autonomia demonstrada iniciou-se a fase de atendimento de forma autónoma. Mesmo nesta fase a equipa esteve sempre na retaguarda e demonstrou-se sempre disponível para auxiliar em qualquer questão que surgisse criando um *à vontade* para colocar questões sempre que necessário.

Com a coadjuvação de toda a equipa foram inculcados valores imprescindíveis como a ética profissional, simpatia, educação, honestidade, boa postura e preocupação com o utente. Todas estas características estavam presentes nos elementos que compõem o quadro técnico da FC refletindo-se um atendimento diferenciado e exemplar.

3.2 PONTOS FRACOS

3.2.1 Receitas Manuais

As receitas manuais apresentam uma dificuldade acrescida aquando do seu aviamento, especialmente para um estagiário, pois nem sempre a caligrafia é legível, tornando a sua leitura dificultada. Apesar das receitas desmaterializadas serem as de maior incidência ainda há situações em que podem ser prescritas receitas manuais como: falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio e até 40 receitas por mês.

Estas receitas necessitam de uma atenção maior por parte do farmacêutico pois uma compreensão inadequada da mesma leva a que haja uma cedência de medicação incorreta.

3.2.1 Prescrição por DCI e dispensa de medicamentos prescritos

A prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) ainda causa alguma relutância a alguns utentes na hora de decidirem se optam pelo medicamento genérico ou pelo medicamento de marca, devido à incompreensão deste tipo de prescrição. Cabe ao farmacêutico explicar ao utente que tem o direito de opção face a que medicamento escolher, salvo exceções impostas pelo prescriptor. No caso de doentes fidelizados este processo torna-se mais fácil pois pode-se recorrer ao sistema informático de modo a aceder-se à informação sobre a medicação regularmente administrada.

Por outro lado, e enquanto estagiário, nem sempre é fácil saber que nome comercial corresponde à DCI prescrita, isto dificulta a prática na medida em que aumenta, por vezes, o tempo dispensado no atendimento.

3.2.2 Inexperiência profissional

A inexperiência profissional é o principal entrave quando se começa o contacto com a área profissional. O trabalho de um farmacêutico é envolto numa grande responsabilidade, dado que, qualquer erro cometido pode ter impacto no utente ou na boa gestão da farmácia. Numa fase inicial há uma insegurança acrescida devido a esta inexperiência, que se vai ultrapassando com a evolução, iniciativa para realizar tarefas e com o apoio da equipa que nos rodeia.

4. OPORTUNIDADES

A realização do estágio curricular possibilita o contacto com a área farmacêutica, neste caso, mais especificamente com a área da Farmácia Comunitária. Este contacto para além de todo o conhecimento científico que vai fornecer ao estagiário é uma via de contacto com outras vertentes da área, como delegados de informação médica, distribuidores entre outros profissionais com os quais se contacta durante esse período.

A oportunidade de interação com os utentes é uma mais valia no que se trata de desenvolver competências comunicacionais, sendo que um acompanhamento assíduo ao utente, seja pela medição de parâmetros bioquímicos ou pelo acompanhamento farmacoterapêutico potencia a confiança do farmacêutico na população. O aconselhamento de medidas não farmacológicas, tanto a nível da alimentação como do exercício físico, é também de extrema importância pois providenciam um aumento da qualidade de vida do utente reforçando a preocupação por parte do farmacêutico com a saúde e bem estar, colocando-se à disposição da comunidade.

A farmácia comunitária providencia conhecimentos técnicos importantes assim como interpessoais, revela como o farmacêutico se deve posicionar perante a sociedade e os seus utentes.

5. AMEAÇAS

5.1 Medicamentos esgotados

O utente, alheio ao circuito do medicamento, tem dificuldade em compreender o porquê dos medicamentos rateados ou esgotados e que isto é alheio à farmácia. Esta situação torna difícil a resposta às necessidades dos utentes assim como transmite insegurança a alguns deles porque, por vezes, não conseguem adquirir o medicamento naquela farmácia mas dirigem-se a outra e se essa tiver em stock disponibiliza o mesmo, não havendo, por vezes, uma compreensão por parte do utente do porquê desta situação pondo em causa a credibilidade do farmacêutico.

5.2 Grande quantidade de laboratórios de medicamentos genéricos

Ao longo dos últimos anos tem havido um aumento acentuado dos laboratórios a produzirem genéricos para um mesmo medicamento. A nível logístico numa farmácia não é possível ter todos os medicamentos de todos os laboratórios o que nem sempre permite satisfazer as necessidades dos utentes.

5.3 Alterações nos preços e participações

Dado que muitas vezes os utentes não compreendem que a mudança de preços dos medicamentos não dependem da farmácia isto resulta, por vezes, em fragilidades na relação utente farmacêutico. Para além de dificultar o desempenho do farmacêutico pode também prejudicar financeiramente a farmácia.

6. RESUMO

PONTOS FORTES

- Etapas do estágio;
- Localização e instalações da farmácia;
- Equipa Técnica;
- VALORMED®;
- Receção de encomendas e armazenamento;
- Medição de parâmetros bioquímicos ;
- Validação de prazos de validade;
- Preparação de medicamentos manipulados ;
- Dispensa de medicamentos para lares (Residências Montepio);
- Utentes Fidelizados;
- Observação de atendimento;
- Formações;
- Atendimento

PONTOS FRACOS

- Receitas manuais;
- Prescrição por DCI e dispensa de medicamentos prescritos;
- Inexperiência profissional;

OPORTUNIDADES

- Contacto com a área farmacêutica;
- Intervenção direta com os utentes;
- Acompanhamento farmacoterapêutico:
- Aconselhamento;

AMEAÇAS

- Falta de confiança nos estagiários;
- Medicamentos esgotados ;
- Grande quantidade de laboratórios de medicamentos genéricos;
- Alterações nos preços e comparticipações

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O farmacêutico comunitário desempenha um papel crucial na comunidade que o rodeia, sendo por vezes a primeira linha a quem os utentes recorrem quando precisam de uma opinião técnico-científica. A relação que este desenvolve com o utente é o centro da atividade na farmácia comunitária, de modo, a transmitir segurança e confiança ao utente.

O estágio curricular em farmácia comunitária é uma etapa fundamental no percurso de um futuro farmacêutico. O desenvolvimento prático permite consolidar conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Para além de todos os conhecimentos técnico-científicos a vertente ética é também bastante trabalhada. Deste modo, o estágio permite trabalhar diferentes características: amabilidade, simpatia, carinho, apoio, dedicação, sendo também estas bases essenciais para um farmacêutico desempenhar a sua atividade profissional com competência.

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma®

LISTA DE ABREVIATURAS

IF Indústria Farmacêutica

BD Business Development

I&D Investigação e Desenvolvimento

MFDS Ministry of Food and Drug Safety

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

MOH Ministry of Health

SFDA Saudi Food and Drug Authority

FDA Food and Drug Administration

SGI Sistema de Gestão Integrado

GMP Good Manufacturing Practices

EMA European Medicines Agency

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RESUMO

Enquanto recém formado em Ciências Farmacêuticas, o estagiário deve contactar com as diferentes valências que a área tem para oferecer. A indústria farmacêutica (IF) é uma área em constante expansão, que permite ao estagiário desenvolver diferentes competências.

Com este relatório pretende-se realizar uma análise SWOT do decorrer do estágio curricular em Indústria Farmacêutica, mais especificamente na Bluepharma®, de modo a analisar diferentes aspetos relevantes para a aprendizagem do estagiário.

PALAVRAS-CHAVE

Indústria Farmacêutica; Estágio Curricular, Relatório de Estágio

ABSTRACT

As a recent graduate in Pharmaceutical Sciences, the trainee should contact with the different valences that the area has to offer. The pharmaceutical Industry is a constantly expanding area that allows the trainee to develop different competencies.

This report intends to carry out a SWOT analysis of the course of the Pharmaceutical Industry internship, at Bluepharma®, in order to analyze aspects relevant to the trainee's learning.

KEYEORDS

Pharmacy Industry; Internship; Internship Report

I. INTRODUÇÃO

Sendo a indústria farmacêutica (IF) uma das áreas na qual o farmacêutico pode desenvolver a sua vida profissional, o estágio nesta área é importante para aprofundar os conhecimentos sobre a mesma. Para o sucesso de uma empresa é necessário que os diversos departamentos que a constituem trabalhem em sincronismo de modo a harmonizar todo o trabalho desenvolvido.

Dado que a Bluepharma® desempenha a sua atividade também a nível internacional em parceria com empresas farmacêuticas de grande volume é de referenciar a importância do Departamento de Business Development (BD), sendo que é este que analisa e proporciona oportunidades de negócio para a empresa.

O estágio curricular decorreu durante três meses nesse mesmo departamento sendo que foram fornecidas uma variedade de ferramentas de grande utilidade para o desenrolar do estágio.

2. BLUEPHARMA®

A Bluepharma® é uma empresa Farmacêutica portuguesa, com sede em Coimbra. Conta já com 18 anos de funcionamento, em que concentra os seus esforços no fabrico, investigação, desenvolvimento e comercialização de medicamentos. Tem estabelecidas parcerias com centros de investigação locais e internacionais e com empresas farmacêuticas multinacionais¹.

A atividade da Bluepharma® centra-se em três áreas distintas:

- Produção de medicamentos próprios e para terceiros;
- Investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos;
- Comercialização de medicamentos genéricos¹.

O portfólio da Bluepharma® conta com uma variedade de produtos que se debruçam sobre diversas áreas como: Metabolic Disorders, Cardiovascular System, Anti-infectives for system use, Oncology, Musculoskeletal Disorders, Central Nervous System, Oromucosal Delivery e Complex Injectables.

As instalações têm certificado EU-GMP. Está registrada no Iraque, Jordânia, Taiwan, Curdistão, Emirados Árabes Unidos e Vietnam. É inspecionada também pela MFDS (FDA da Coreia), ANVISA (Brasil), MOH Líbia, SFDA (Arábia Saudita) e pela FDA (EUA).

A Bluepharma® apresenta uma grande experiência internacional, distribuindo medicamentos em todo o mundo, principalmente nos Estados Unidos da América, Europa, Médio Oriente, África e Ásia².

O departamento de BD é onde se analisam as oportunidades de negócio, de forma integrada, ciente dos custos e orientada para os resultados. A Bluepharma procura licensing-in, transferência de tecnologia e acordos de distribuição, sendo que oferece licensing-out, fabrico por contrato, desenvolvimento de produto e serviços de I&D².

3. ANÁLISE SWOT

3.1 PONTOS FORTES

3.1.1 Acolhimento

Com o objetivo de integrar novos colaboradores/estagiários, a Bluepharma® organiza diversas atividades como formações, apresentação nos diversos departamentos, visita a toda a empresa entre outras sendo que o departamento responsável por desenvolver estas atividade é o de Recursos Humanos.

3.1.2 Ambiente de trabalho

Tanto a nível de espaço físico como de relações interpessoais a Bluepharma® caracteriza-se por apresentar um ambiente no qual é agradável trabalhar.

O espírito de trabalho, entreaajuda, cooperação são características que o departamento de Business Development apresenta, o que permite desenvolver um trabalho mais célere entre os diferentes profissionais que constituem o BD.

3.1.3 Bluefun

A fim de promover as relações entre colaboradores, espírito de equipa, cooperação e comemorar os sucessos atingidos ao longo do ano, a Bluepharma® organiza um evento de verão denominado Bluefun. Esta atividade funciona como um team building em que se realizam atividades radicais em equipa, feitas de forma aleatória de modo a ver heterogeneidade de departamentos por equipa, sunset party entre outras atividades lúdicas.

O reflexo de uma empresa é principalmente os seus funcionários, posto isto, promover o convívio e trabalho em equipa é essencial para uma harmonização entre colaboradores e consequentemente para o sucesso da empresa.

3.1.4 Autonomia

A realização de tarefas de uma forma autónoma é imprescindível para o desenvolvimento de espírito crítico e de uma aprendizagem mais coesa. No decorrer do estágio foram dadas informações e conceitos imprescindíveis para a realização das tarefas pretendidas sendo que posteriormente havia oportunidade de realizar as tarefas de uma forma autónoma, o que contribui para que houvesse uma melhor perceção das dificuldades na realização de cada tarefa.

Apesar de toda a confiança depositada no desenvolvimento das diversas tarefas, havia sempre disponibilidade para esclarecer qualquer dúvida que pudesse surgir.

3.1.5 Sistema de Controlo de Acesso

Todos os colaboradores padecem de um cartão de identificação, com a respetiva fotografia, nome, departamento e cargo que desempenham nesse departamento. O cartão é utilizado para fazer as picagens de ponto, permitir acesso aos setores respetivos ao departamento do funcionário (havendo restrição de acesso a outros setores que não seja necessário aquele colaborador ter acesso) e acesso à cantina. Deste modo, o sistemas permite um maior controlo permitindo que a integridade dos dados que são considerados confidenciais seja mantida.

3.2 PONTOS FRACOS

3.2.1 Duração do Estágio

O estágio teve a duração de 3 meses, de maio a julho. Perto do término deste período é quando realmente o estagiário se começa a sentir mais ambientado e com maior à vontade na realização de tarefas. Posto isto, a duração do estágio curricular em indústria seria mais produtiva e traria maior aprendizagem e assimilação de conhecimentos se fosse mais longa.

4. OPORTUNIDADES

Durante o decorrer do estágio, sendo parte integrante da semana de integração, diversas formações internas foram lecionadas com o intuito de acolhimento e enquadramento dos novos colaboradores/estagiários na rotina da empresa.

Primeiramente foram abordados conceitos base da rede interna como o *Outlook*, *Cisco Jabber* e o *Helpdesk*. Posteriormente formações mais concretas foram ministradas: Sistema de Gestão Integrado (SGI), Evolução da Bluepharma, Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares, Melhoria Contínua, Sistemas de Informação e GMP.

É de elevada importância a realização deste tipo de formações, visto que, permitem adquirir conhecimentos de valor acrescentado para o decorrer da vida profissional não só na Bluepharma® como na restante IF.

5. AMEAÇAS

Sendo que a Bluepharma é uma empresa com grande atividade a nível internacional a diferença entre as normas e legislações dos países com os quais trabalha e traça negócios pode trazer problemas ou questões acrescidas que o departamento de BD tem de ter em conta aquando da discussão e realização de negócios.

A nível de formação académica o MICE oferece contacto com as diferentes valências que a área tem para oferecer, porém a formação na área da indústria farmacêutica é ainda um pouco reduzida.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após o término do estágio curricular na Bluepharma considero que o decorrer destes três meses foram muito enriquecedores e gratificantes, tanto a nível pessoal como profissional.

O estágio em Indústria Farmacêutica permitiu-me consolidar conhecimentos proporcionados pelo MICE mas acima de tudo arrecadar novos conhecimentos técnico-científicos na área do business. Para além disso foram-me transmitidos valores de trabalho, de modo a perceber a importância que tem o trabalho de equipa especialmente num departamento como o Business Development.

Com o decorrer do estágio aprendi, não só, conhecimentos essenciais para o meu futuro profissional, uma perceção real do funcionamento da Indústria Farmacêutica, como também vontade de aprender cada vez mais sobre a área de modo a desenvolver competências mais específicas na área do desenvolvimento de negócio.

Parte III - Monografia intitulada “ASPETOS ÉTICOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS EM PEDIATRIA”

LISTA DE ABREVIATURAS

EC Ensaio Clínico

AIM Autorização de Introdução no Mercado

CEIC Comissão de Ética para Investigação Clínica

EMA Agência Europeia do Medicamento

PUMA Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico

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

ICH Conferência Internacional de Harmonização

CMUH Comité dos Medicamentos para Uso Humano

ME Medicamento Experimental

NIHR National Institute for Health Research

MCRN Medicines for Children Research Network

CRN Children Research Network

PSG Paediatric Specialty Group

EuPFI The European Pediatric Formulation Initiative

GRIP Global Research in Pediatrics

SIMMCri Simpósio Internacional por Melhores Medicamentos para Crianças

OMS Organização Mundial de Saúde

RESUMO

A Investigação Clínica é um dos pilares em que o desenvolvimento da Ciência e do conhecimento na área da saúde assenta. Com ela foi possível uma evolução ao longo dos anos de modo a descortinar quais os medicamentos podem ser utilizados em humanos, em que dosagens, de modo a que, para além de terem efeito terapêutico não acarretem reações adversas para o consumidor.

Ao longo dos anos apareceu a necessidade de regulamentar a realização dos ensaios clínicos, de modo a proteger o direito e o bem estar dos participantes e a obter dados clínicos com elevada qualidade científica.

Durante o desenvolver do enquadramento legal dos ensaios clínicos foi, paralelamente, evoluindo o enquadramento ético. Este conceito deve estar intrínseco a todos os aspetos da atividade humana, mais especificamente e de acordo com o tema abordado nesta monografia, nos ensaios clínicos realizados em crianças dado que são uma população muito vulnerável, sendo que se entende por vulnerabilidade a capacidade de não conseguir defender os seus próprios interesses.

PALAVRAS-CHAVE

Ensaio Clínicos; Pediatria; Ética

ABSTRACT

Clinical Research is one of the pillars on which the development of science and knowledge in health is based. With it has been possible an evolution over the years to uncover which drugs can be used in humans, at what dosages, so that, besides having a therapeutic effect do not cause adverse reactions to the consumer.

Over the years the need has arisen to regulate the conduct of clinical trials in order to protect the rights and welfare of participants and to obtain clinical data of high scientific quality.

During the development of the legal framework for clinical trials, the ethical framework has evolved in parallel. This concept must be intrinsic to all aspects of human activity, more specifically and in accordance with the theme addressed in this monography, in clinical trials conducted on children as they are very vulnerable population, and vulnerability means being unable to defend their own interests.

KEYEORDS

Clinical Trials; Pediatrics; Ethic

I. Introdução

Os ensaios clínicos (EC) são utilizados para testar um novo medicamento antes de este ser introduzido no mercado de modo a que a sua qualidade, eficácia e segurança seja devidamente verificada³.

Durante vários anos não existiu a obrigatoriedade de se desenvolverem EC em pediatria sendo que, os medicamentos existentes eram adaptados à população pediátrica através da correlação de doses que se achava ser ideal para o doente em causa, resultando num uso *off-label* dos mesmos⁴.

No que se refere à da população pediátrica a realização de ensaios clínicos tem assumido um papel cada vez mais relevante, tendo-se tornado obrigatórios desde 2007 aquando da introdução de um novo medicamento no mercado, porém, levanta diversas questões éticas subjacentes. Esta regulamentação garante que os medicamentos usados em pediatria são sujeitos a pesquisa ética e de qualidade e que o seu uso é apropriadamente autorizado⁵.

Os ensaios clínicos em pediatria devem ser concebidos tendo em conta as especificidades desta população, evitando que se sujeitem a ensaios clínicos desnecessários.

Esta monografia pretende abordar algumas dessas questões éticas, expondo as diferentes vertentes que se colocam quando se abordam ensaios clínicos em pediatria, assim como as comissões e entidades que regulamentam a realização dos ensaios clínicos.

2. População Pediátrica

A população pediátrica não é uma população homogénea podendo ser dividida, com base na idade, em diferentes subpopulações. O seu desenvolvimento fisiológico e cognitivo varia nas diferentes subpopulações sendo que podem ser agrupados da seguinte forma:

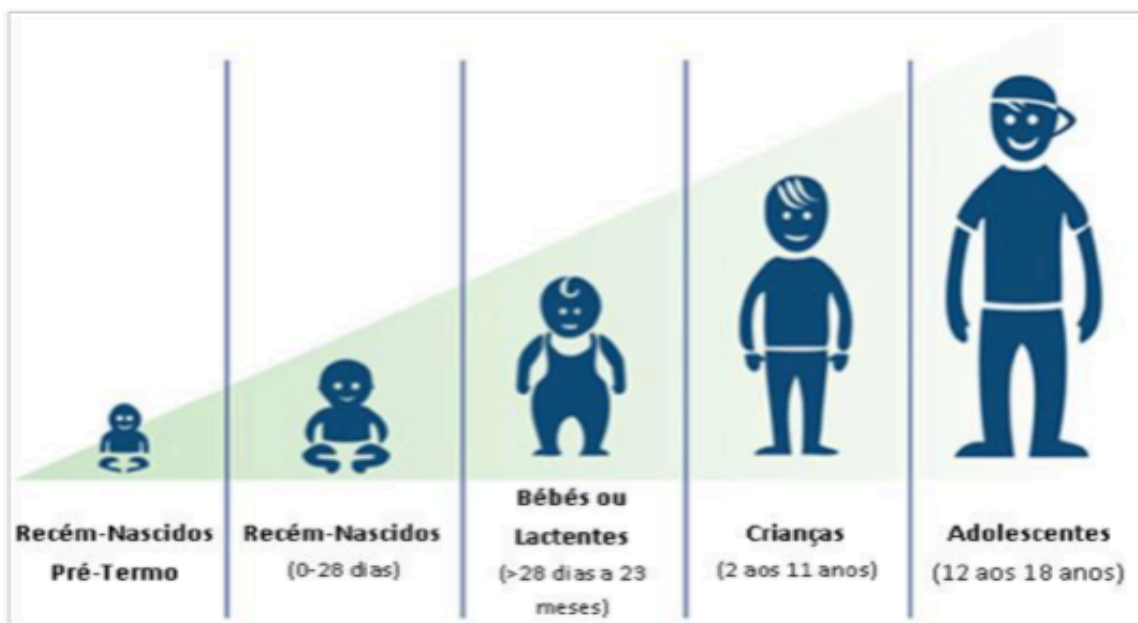


Figura I- Classificação da população pediátrica, proposta pela ICH e aceite pela FDA⁶.

A ocorrência de patologias específicas de cada idade, que diferem da dos adultos, justifica o desenvolvimento e investigação de medicamentos específicos para esta população. Sendo que os medicamentos pediátricos deverão ser desenvolvidos de acordo com o seu período de desenvolvimento, parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do fármaco.

3. Medicamentos *Off-label*

Quando é feito o pedido de autorização no mercado deverão ser apresentados os seguintes parâmetros: modo, a frequência e a dose de administração, assim como a indicação e a população a quem se destinam. Por vezes, quando existe necessidade de prescrever com alguma alteração em alguma das características para que o medicamento foi aprovado pela entidade reguladora esse uso é considerado um uso *off-label*. Como existe falta de medicamentos indicados para pediatria pois há dificuldade na realização de EC em crianças há uma necessidade acrescida do uso *off-label* especialmente no que respeita à dose, frequência e via de administração.

4. Ensaio clínico

Os ensaios clínicos podem-se caracterizar como sendo estudos realizados no ser humano destinados a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos de um ou mais medicamentos experimentais, assim como, identificar possíveis efeitos adversos e analisar a absorção, distribuição, o metabolismo e a eliminação dos mesmos¹¹. São realizados em colaboração entre médicos, promotores e doentes. Os promotores são geralmente laboratórios farmacêuticos que devem controlar a eficácia e a segurança dos novos medicamentos no âmbito dos ensaios clínicos antes de obterem a autorização de introdução no mercado para esses medicamentos⁷.

Para além do grau de eficiência do medicamento, os ensaios clínicos, indicam também a população de doentes para a qual o medicamento se destina e a dose que permite obter efeitos mais adequados para a patologia em causa⁷.

A nível nacional a autoridade que regulamenta a realização de ensaios clínicos é o Infarmed, sendo que este se regula pela Lei nº 21/2014, 16 de abril, denominada por Lei da Investigação Clínica, alterada pela Lei nº 73/2015, 27 de julho⁸.

5. Etapas para participação em Ensaio Clínico

A primeira etapa para quem pondera participar num ensaio clínico consiste numa entrevista individual onde são transmitidas as informações relevantes acerca do ensaio: objetivo, doença em estudo, novo medicamento e os exames previstos a serem realizados no decorrer do ensaio. Se a decisão for de participar no ensaio, o indivíduo terá de assinar um consentimento esclarecido⁷.

Numa segunda etapa, diversos exames físicos são efetuados de forma a concluir se o voluntário é elegível para participar no ensaio clínico a que se propõe⁷.

Posteriormente, inicia-se a fase da realização do ensaio clínico propriamente dita, em que o voluntário irá tomar o medicamento em estudo de acordo com a prescrição do médico e diversos exames serão feitos ao longo do ensaio para garantir que o estado de saúde do participante assim como o estudo das suas funções físicas e observação das suas reações ao medicamento⁷.

Aquando do término do EC é realizado um exame final que vai permitir ao médico responsável pelo estudo fazer uma comparação entre o estado de saúde no início do estudo e no fim⁷.

6. Fases de um Ensaio Clínico

De modo a que os Ensaio Clínicos sejam realizados através de um processo uniforme, existem várias fases de investigação.

Os testes de medicamentos começam por uma extensa fase de estudo laboratoriais que podem envolver testes em modelos biológicos, denominada fase pré-clínica. Se a pesquisa laboratorial for bem sucedida os dados obtidos são enviados para as autoridades competentes de modo a obter autorização para continuar as pesquisas em humanos. Uma vez aprovados os testes em humanos começam as 4 fases do ensaio clínico. Cada fase é considerada um ensaio em separado e após conclusão de uma fase, os investigadores são obrigados a submeterem os resultados às autoridades competentes para aprovação antes de passarem à fase seguinte⁹.

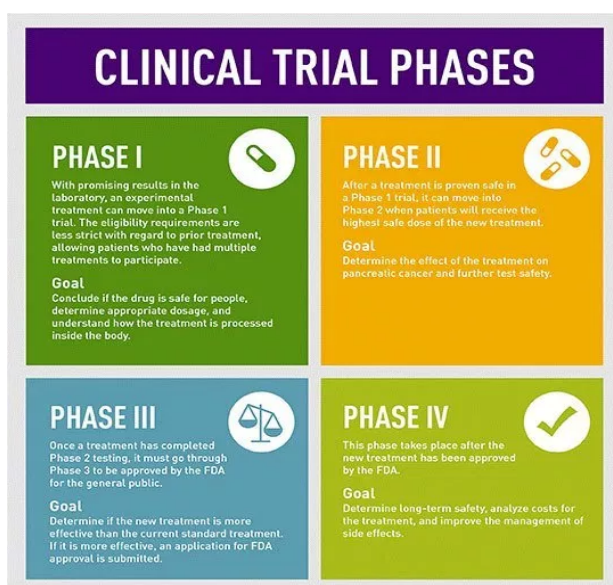


Gráfico I - Classificação das diferentes fases do Ensaio Clínico¹⁰.

6.1 Fase I

Os ensaios clínicos de fase I são frequentemente realizados num pequeno grupo de voluntários saudáveis (20 a 100). O estudo destina-se a determinar os efeitos do medicamento ou dispositivo em seres humanos, incluindo como é absorvido, metabolizado e excretado. Esta fase também investiga os efeitos colaterais que ocorrem quando os níveis de dosagem são aumentados⁹.

6.2 Fase II

Se os ensaios da Fase I mostrarem um perfil de segurança aceitável, os medicamentos da investigação passarão para a Fase II⁹.

Os ensaios da Fase II geralmente envolvem um número de participantes um pouco maior que a Fase I e incluem os doentes que têm a doença. Os ensaios de Fase II envolvem testes adicionais de segurança e começam a testar a eficácia do medicamento (por exemplo, se o medicamento tem um efeito positivo sobre a doença)⁹.

Diferentes quantidades de fármaco são frequentemente dadas durante esta fase de modo a perceber que dosagem é necessária para alcançar o efeito desejado para o fármaco em estudo.

Alguns ensaios da Fase II têm um grupo de participantes a tomar placebo de modo a provar a eficácia do medicamento. Em alguns casos, esses estudos são “cegos”, o que significa que nem os doentes nem os investigadores sabem quem recebeu o medicamento experimental e quem recebeu o placebo, isto permite que os investigadores forneçam à empresa farmacêutica responsável pelo estudo e à autoridade competente informações comparativas sobre a segurança e eficácia do medicamento em teste⁹.

Cerca de um terço dos medicamentos experimentais completam com sucesso os estudos de Fase I e Fase II⁹.

6.3 Fase III

Os testes desenvolvidos em fase III apresentam um maior número de doentes submetidos aos testes. Esta fase pode durar vários anos, o que proporciona à empresa e à autoridade uma compreensão mais completa da eficácia, benefícios e do leque de possíveis reações adversas do medicamento⁹.

Cerca de 70% a 90% dos medicamentos que entram na Fase III completam com sucesso essa fase de testes. Aquando da conclusão da Fase III a empresa farmacêutica responsável pode solicitar a aprovação para comercializar o medicamento no âmbito de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM)⁹.

6.4 Fase IV

Os estudos realizados durante a fase IV são desenvolvidos após um medicamento ter sido aprovado para venda ao consumidor, geralmente denominados de ensaios de vigilância pós comercialização. As empresas nesta fase tem como objetivos comparar um medicamento com outros medicamentos já existentes no mercado, monitorizar a eficácia a longo prazo e o impacto do medicamento na qualidade de vida de um paciente e determinar o custo de uma terapia medicamentosa em relação a outras terapias⁹.

Estes estudos podem resultar na retirada do medicamento do mercado ou restrições de uso podem ser colocadas no produto, dependendo dos resultados do estudo⁹.

7. Obtenção de Consentimento Informado

A definição de consentimento informado de acordo com o Regulamento (EU) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 16 de Abril de 2014 relativa aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, expressa no artigo n.º 2, alínea n.º 21 é “A expressão livre e voluntária por parte de um sujeito do ensaio da sua vontade de participar num ensaio clínico específico, depois de ter sido informado de todos os aspetos do ensaio clínico que sejam relevantes para a sua decisão de participar, ou, no caso de um menor ou de um sujeito incapaz, uma autorização ou a concordância do seu representante legalmente autorizado sobre a sua inclusão no ensaio clínico”¹¹.

Cabe ao representante legal consentir ou não a inclusão de um menor num ensaio clínico, porém é permitido ao menor, de acordo com a sua maturidade, o direito de não querer participar.

8. Regulação na União Europeia (EU) para ensaios clínicos

O regulamento que estabelece as regras relativas ao desenvolvimento de medicamentos para uso humano, a fim de dar respostas às necessidades terapêuticas da população pediátrica, em conformidade com a Diretiva 2001/20/CE é o Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n. o 1768/92, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n. o 726/2004³.

De modo a garantir que todos os critérios éticos e regulamentares sejam respeitados foi instituído um Comité Pediátrico, este tem diversas competências, como por exemplo:

- a) Apreciar o conteúdo de todos os planos de investigação pediátrica e emitir parecer³;
- b) Apreciar as isenções e os diferimentos e emitir parecer³;
- c) Emitir parecer acerca da conformidade do pedido de introdução no mercado com o respetivo plano de investigação pediátrica, a pedido do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CMUH) ou de uma autoridade competente³;
- d) A pedido do CMUH ou de uma autoridade competente, apreciar quaisquer dados produzidos em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado e emitir parecer sobre a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento para efeitos da sua utilização na população pediátrica³;
- e) Prestar aconselhamento sobre o conteúdo e formato dos dados a recolher³;
- f) Prestar apoio e aconselhamento³;
- g) Prestar assistência científica à elaboração de quaisquer documentos relacionados com o cumprimento dos objetivos do presente regulamento³;
- h) Dar aconselhamento sobre quaisquer questão relacionada com os medicamentos para uso pediátrico³;
- i) Criar um inventário específico das necessidades em matéria dos medicamentos e atualiza-lo regularmente³.

9. Legislação em vigor em Portugal

Lei n.º 21/2014, 16 de abril de 2014 Aprova a Lei da investigação Clínica revogada pela lei n.º 73/2015, de 27 de julho.

Sem prejuízo do disposto no n.º 3, que se refere ao primado da pessoa humana, para além de outros requisitos impostos por lei, um estudo clínico só pode ser realizado em menores quando, cumulativamente¹¹:

a) For obtido o consentimento informado do menor com idade igual ou superior a 16 anos e do seu representante legal ou, no caso de o menor ter idade inferior à referida, do seu representante legal, o qual deve refletir a vontade presumível do menor, podendo, em ambos os casos, o consentimento ser revogado a todo o tempo, sem prejuízo para o menor¹¹;

b) O menor tiver recebido informações sobre o estudo clínico e os respetivos riscos e benefícios, adequadas à sua capacidade de compreensão¹¹;

c) O investigador ou, se for esse o caso, o investigador principal respeitar a vontade expressa do menor que seja capaz de formar uma opinião e avaliar as informações de se recusar a participar ou de se retirar do estudo clínico a qualquer momento¹¹.

2 - O estudo clínico com intervenção só pode ser realizado em menores quando, cumulativamente:

a) Se verificarem os requisitos referidos no número anterior¹¹;

b) Tiver uma relação direta com o quadro clínico do menor ou, pela sua natureza, apenas possa ser realizado em menores e comporte benefícios diretos para o grupo de participantes, sendo essencial para validar dados obtidos em estudos realizados em pessoas capazes de dar o consentimento informado ou obtidos através de outros métodos de investigação¹¹;

c) Tiver sido concebido para prevenir a doença ou o mal-estar, reabilitar, para minimizar a dor, o mal-estar, o medo ou qualquer outro risco previsível relacionado com a doença e com o grau de sofrimento desta, devendo o limiar do risco e o grau de sofrimento serem especificamente fixados e objeto de permanente verificação¹¹.

De acordo com a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) o menor adquire autonomia de uma forma progressiva ao longo dos anos, sendo que crianças com idade inferior a 5 anos não tem capacidade de consentir, o representante legal assume o encargo de consentir a participação no EC assim como toda a responsabilidade¹².

Deve ser obtido o assentimento do menor juntamente com o consentimento dos representantes legais se a criança tiver idade compreendida entre os 5 e os 16 anos¹².

No caso de o menor apresentar idade igual ou superior a 16 anos este deve consentir a sua participação no ensaio clínico, juntamente com os seus representantes legais¹².

Em qualquer um dos casos, a recusa da criança deve ser vinculativa, sendo que a participação não deve acontecer mesmo que o representante legal dê o consentimento para tal. Os investigadores devem avaliar a capacidade de autonomia do menor a recrutar para o EC, tendo uma responsabilidade ética com a obtenção do consentimento¹².

Para que um EC seja conduzido em Portugal, é necessária a aprovação do INFARMED, e o parecer favorável da CEIC. O primeiro avalia e delibera sobre os riscos e benefícios e o segundo é responsável pelo parecer ético e científico.

10. Iniciativas para desenvolvimento de novos EC em pediatria

Diversas iniciativas foram criadas para o desenvolvimento de ensaios clínicos em pediatria:

- **International Alliance for Better Medicines for Children** (Shangai, junho de 2006);

A International Alliance for Better Medicines for Children tem como objetivos trabalhar pelo acesso a medicamentos seguros e eficazes para todas as crianças em todo os países do mundo, definir uma lista global de medicamentos essenciais para crianças com base nas

necessidades específicas de saúde da população pediátrica, promover a formação dos profissionais de saúde (pediatras, farmacologistas), definir padrões globais para o teste de medicamentos pediátricos e para a realização de ensaios clínicos éticos e seguros apoiando a capacidade reguladora nacional de autorização de mercado, aquisição e distribuição de medicamentos, vigilância de falsificações e autorização de ensaios clínicos¹³.

- **The Global Alliance for Pediatric Pharmacology**

Em julho de 2008, em Toronto, numa reunião com farmacologistas pediátricos de mais de 30 países e 5 continentes tornou-se aparente que diversos estudos sobre medicamentos pediátricos estavam a ser conduzidos duplicando estudos realizados em outros lugares. Isto também é válido para estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos bem como para o desenvolvimento de formulações pediátricas. Encontrar maneiras simples de informar o mundo sobre os dados existentes pode economizar tempo e facilitar esforços¹⁴.

- **Medicines for Children Research Network (MCRN)**

O National Institute for Health Research (NIHR) Medicines for Children Research Network recrutou mais de 45.000 crianças e jovens para o seu portfólio de estudos desde que foi criado em 2005. Além disso mais de 50.000 crianças foram recrutadas para o portfólio do NIHR Paediatric (non-medicines) Specialty Group (PSG) durante 2012/2013. Ambos os elementos da Children Research Network (CRN) do NIHR trabalham em estreita colaboração com pesquisadores clínicos, crianças, famílias, instituições de caridade e financiadores da indústria farmacêutica, com a finalidade de reduzir os obstáculos à realização de ensaios clínicos envolvendo crianças¹⁵.

- **The European Pediatric Formulation Initiative (EuPFI)**

O objetivo da EuPFI é acelerar o desenvolvimento de melhores e mais seguros medicamentos para crianças, identificando e definindo questões e desafios que o desenvolvimento de formulações pediátricas pode acarretar. Fornece financiamento, experiência e recursos para apoiar na resolução dos problemas associados ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos¹⁶.

- **Global Research in Pediatrics (GRIP)**

A GRIP tem como objetivo criar um rede entre os princípios pediátricos internacionais destinada a estimular e facilitar o desenvolvimento e uso seguro dos medicamentos para crianças. Esse objetivo é conseguido através de um programa de treino dirigido a todos os profissionais de saúde interessados e pelo uso integrado das capacidades de pesquisa existentes, reduzindo assim a fragmentação e duplicação de atividades. O GRIP Consortium está envolvido na revisão das bases metodológicas para a condução de ensaios clínicos em pediatria¹⁷.

- **DURG-LA**

O DURG-LA tem como objetivos contribuir para o intercâmbio de informações sobre os medicamentos, desenvolver projetos de pesquisa sobre o uso de medicamentos, colaborar com as autoridades de saúde e sistemas segurança social para obter um uso mais adequado dos medicamentos. Para isso desenvolve cursos, eventos e projeto¹⁸.

II. Considerações éticas em ensaios pediátricos

O desenvolvimento de ensaios clínicos em pediatria acarreta considerações éticas específicas, trazendo benefício direto para o grupo sendo que a Convenção de Oviedo¹⁹ veio admitir também a possibilidade de benefício indireto.

Os voluntários participantes nos ensaio clínicos são crianças saudáveis sendo que as formulações utilizadas no decorrer do ensaio clínico são formulações são específicas para a população em estudo.

Os dados dos participantes dos ensaios clínicos estão devidamente protegidos, sendo utilizados somente para o ensaio clínico em causa, não podendo vir a tornar-se públicos.

A repetição de ensaios deve ser evitada de modo a que as crianças não sejam sujeitas a ensaios desnecessários, assim como o volume de sangue necessário recolher em cada ensaio deve ter sido em conta de acordo com a população pediátrica que se tem em estudo.

Reações adversas que ocorram durante o decorrer do ensaio clínico tem ser imediatamente comunicadas ao investigador, de modo a haver um controlo e registo de todas as reações que possam ocorrer na investigação de um certo medicamento.

Para os ensaios clínicos realizados existe uma base de dados internacional, sendo uma plataforma para registo e divulgação dos estudo clínicos, que promove a interação entre os diferentes parceiros na área da investigação clínica, facilitando e incentivando o desenvolvimento de investigação de elevada qualidade em benefício dos doentes.

A publicação dos ensaios clínicos é uma obrigação ética por parte dos investigadores de modo a contribuir para o conhecimento médico e científico.

12. Diretivas Éticas Internacionais para Investigação Biomédica em Seres Humanos (OMS)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou diretivas éticas na investigação clínica em seres humanos.

As crianças não serão incluídas em investigações suscetíveis de ser igualmente levadas a cabo em adultos, sendo que o propósito da investigação é obter conhecimento relevante para as necessidades de saúde da criança.

Os dois pais têm de dar consentimento, assim como o consentimento da criança deve ser tido em conta na medida das suas capacidades, dado que a recusa da criança em participar na investigação tem de ser respeitada.

O risco apresentado pelas intervenções sem a intenção de beneficiar a criança tem de ser baixo e proporcional à importância do conhecimento a adquirir. As intervenções que visem proporcionar benefício terapêutico sejam vantajosas como as alternativas disponíveis.

O ensaio não pode ser efetuado noutros grupos menos vulneráveis (adultos), nem em grupos capazes de consentimento informado. Sempre que possível recrutar os grupos pediátricos menos vulneráveis (crianças mais velhas).

I3. Requisitos Protocolo

Diversos requisitos são tidos em conta na realização de um EC. A proteção dos seus participantes é um desses requisitos fulcrais, devendo a relação risco benefício ser mínima. Desta forma o medo, a dor e a ansiedade devem ser reduzidos e manuseados adequadamente.

No caso da participação de menores em ensaios clínicos esta só deve acontecer com justificação científica para a inclusão das mesmas.

Os ensaios pré-clínicos devem apresentar evidência científica e experimental, segurança e avaliação do benefício esperado assim como os critérios de inclusão e exclusão devidamente definidos.

Outro requisito a ter em conta é que, a formulação que vai ser experimentada deve ser apropriada aos diferentes grupos pediátricos. Sendo que se deve ter em conta que a investigação infantil é essencial para o progresso da saúde e bem estar infantil.

I4. Importância da realização de ensaios clínicos em pediatria

A população pediátrica difere da população adulta tanto nas características anatómicas como fisiológicas. O baixo número de pacientes e o pequeno mercado dedicado a medicamentos para a população pediátrica acarreta dificuldades na realização de ensaios clínicos destinados a este grupo populacional.

Muitos dos medicamentos introduzidos no mercado não foram testados na população pediátrica, sendo assim, a inexistência de informação acerca da dosagem adequada a administrar aumenta o risco de reações adversas ou, por outro lado, o tratamento pode até mesmo ser ineficaz devido ao efeito de subdosagem³.

Mesmo que a extrapolação, a modelagem e a simulação sejam cada vez mais desenvolvidos a nível da pediatria para otimizar os dados disponíveis e reduzir o número de crianças necessárias em EC a pesquisa clínica é de extrema importância²⁰, de modo a que exista uma garantia de que os medicamentos utilizados no tratamento da população pediátrica são seguros e de elevada qualidade³.

15. Impacto da legislação no desenvolvimento de novos produtos em pediatria

Desde a implementação da lei em 2007 até 2015, 238 novos medicamentos destinados à população pediátrica e 39 novas formas farmacêuticas apropriadas para crianças foram aprovadas na UE ²⁰.

O aumento do número de medicamentos disponíveis para crianças está ilustrado na figura abaixo, sendo que o número de medicamentos/indicações a receber autorização destinado a essa população foi mais do dobro no segundo período de referência: 68 comparado com 31 ²⁰.

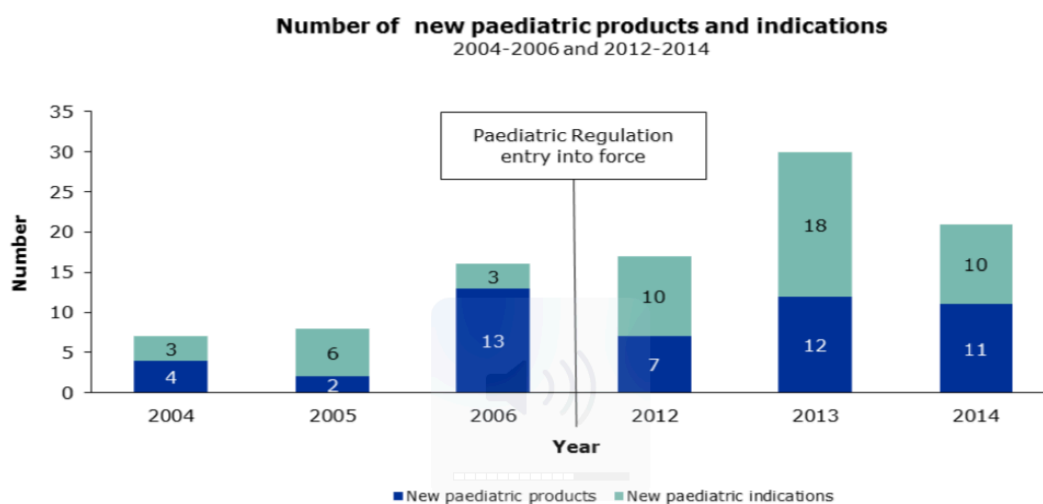


Gráfico II- Número de medicamentos autorizados para crianças em 2004-2006 e 2012-2014 (novos produtos pediátricos e novas indicações pediátricas)²⁰.

A regulação pediátrica teve um impacto positivo no desenvolvimento de fármacos para pediatria e tornou-se parte integrante do desenvolvimento farmacêutico na União Europeia e é tida em conta desde o início do ciclo de vida de cada medicamento²⁰.

16. Conclusão

A grande maioria do desenvolvimento de medicamentos é focado na população adulta, negligenciando a população pediátrica.

Nos últimos anos diversas medidas foram implementadas de modo a que se conseguisse um aumento do desenvolvimento dos medicamentos para uso pediátrico. A implementação da obrigatoriedade da realização de investigação direcionados à população pediátrica aumentou o número de ensaios clínicos que por consequência, proporcionou uma melhoria das terapias que são utilizadas em crianças. Porém, ainda há muitos medicamentos que tem um uso *off-label* em pediatria sendo que, com a introdução de novos medicamentos devidamente autorizados para uso pediátrico esta utilização inadequada irá tender a diminuir⁴.

Para além da falta de percepção da importância da realização de ensaios clínicos em crianças, existe um desconhecimento sobre os possíveis problemas tanto de segurança como de eficácia na utilização de medicamentos *off-label*. Sendo que, o conhecimento da população adulta, especialmente enquanto pais, acerca dos riscos que as crianças correm ao tomarem medicamentos *off-label* é baixa⁴.

Apesar do aumento da consciencialização da importância da medicina na população pediátrica ainda há muito para alterar no paradigma actual da sociedade.

A investigação em pediatria é essencial para o progresso da saúde e bem estar infantil.

A adaptação dos dados obtidos em ensaios com populações adultas, para a criança, não é científica nem ética, pelos seguintes motivos:

- As crianças não são pequenos adultos e a população pediátrica é muito heterogênea, o recém-nascido de termo difere do pré-termo, do de baixo-peso ou do de muito baixo peso. De igual modo o lactente diferente da criança em idade pré-escolar e escolar;
- A patologia das crianças é distinta da dos adultos, existindo mesmo doenças muito raras denominadas doenças órfãs, sendo que a farmacocinética de muitos medicamentos varia com a idade da criança. As terapêuticas especificamente dirigidas à população pediátrica devem ir ao encontro das suas necessidades, reconhecer as posologias eficazes, vias de

administração eletivas, evitar efeitos adversos sendo que o uso de fórmulas para adultos é inadequada ao seu metabolismo específico;

- A investigação em pediatria pode ajudar a compreender muitas patologias do adulto, permitindo a sua prevenção;
- É necessário conhecer as repercussões do medicamento experimental (ME) no crescimento e desenvolvimento da criança.

17. Referências Bibliográficas

1-BLUEPHARMA- **Quem Somos**. [Acedido a 25 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>

2-BLUEPHARMA- **Desenvolvimento de Negócio**. [Acedido a 25 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/bdbusiness.php>

3-REGULAMENTO (CE) Nº1901/2006 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) nº1768/92, a Diretiva 2001/20/CE e o regulamento (CE) nº726/2004., (2006). [Acedido a 12 de março de 2019]. Disponível na internet: <https://publications.europa.eu/pt/publication-detail/-/publication/2b688364-769b-4529-ab41-ba530e266466/language-pt>

4-UNIÃO EUROPEIA. Comissão Europeia -**Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors - Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use.** Revisão 1,18 setembro 2017. [Acedido a 13 de março de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf

5- PORTUGAL. Assembleia da República - Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro - **Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, conformando-o com a Lei n.º 2/2013, de 10 de janeiro, que estabelece o regime jurídico de criação, organização e funcionamento das associações públicas profissionais.**Diário da República n.º 173/2015, Série I de 2015-09-04. [Acedido a 16 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/70186240>

6-Rocchi, F. e Tomasi, P. (2011). **The Development of Medicines for Children: Part of a Series on Pediatric Pharmacology**, Guest Edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. *Pharmacological Research*, 64(3), pp. 169-175.

7-MSD- **O que são Ensaio Clínicos?**[Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://msd.pt/ensaios-clinicos/o-que-sao-ensaios-clinicos/>

8-INFARMED- **Ensaio clínicos**. [Acedido a 12 de fevereiro de 2019].Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>

9-CENTER WATCH- **Overview of Clinical Trials**. [Acedido a 22 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview.aspx/>

10-PANCAN- **Clinical Trial Awareness Month 2018**. [Acedido a 20 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.pancan.org/press-releases/press-release-january-10-2018-clinical-trials-awareness-month/>

11-INFARMED- **Lei nº 21/2014, de 16 de abril, Aprova a Lei da Investigação Clínica, Capítulo I, Artigo 2º e Artigo 7º**. [Acedido a 20 de março de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-BI_Lei_21_2014_1alt.pdf

12-PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Documento Orientador CEIC sobre Consentimento Informado (CI) para participação em ensaios clínicos em pediatria**. [Acedido a 30 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+Orientador+CEIC+sobre+Consentimento+Informado+%28CI%29+para+participa%C3%A7%C3%A3o+em+ensaios+cl%C3%ADnicos+em+pediatria/15385b28-a792-4f2b-9a57-efc184f7951c>

13-PPAG- **International Alliance for Better Medicine.** [Acedido a 26 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ppag.org/index.cfm?pg=IABM>

14-KorenG., Rieder. M. J, MacleodS., **The Global Alliance for Pediatric Pharmacology.** January 2009, Paediatric Drugs 11(1):4-5

15-Nuffield Biomedics- **What do you consider to be the main obstacles to recruiting children to research? How might these be overcome?** [Acedido a 26 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/NHRClinicalResearchNetworkChildren.pdf>

16-EuPFI- **About us.**[Acedido a 26 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.eupfi.org>

17-CVBF- **Grip- Global Research in Pediatrics.** [Acedido a 26 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.cvbf.net/grip-global-research-in-paediatrics-2/>

18-DURG-LA- **Objetivos de la red DRUG-LA.**[Acedido a 26 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.durg-la.uab.es/bin/view/Home/ObjetivosDurgLa>

19-UBI- **CONVENTION POUR LA PROTECTION DES DROITS DE L'HOMME ET DE LA DIGNITÉ DE L'ÊTRE HUMAIN À L'ÉGARD DES APPLI- CATIONS DE LA BIOLOGIE ET DE LA MEDICINE: CONVENTION SUR LES DROITS DE L'HOMME ET DE LA BIOMÉDECINE.**[Acedido a 2 de setembro de 2019]. Disponível na Internet:https://www.ubi.pt › Entidades › Resolucao_AR_2001_01

20-UNIÃO EUROPEIA. Agência Europeia do Medicamento - **10-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation**. EMA/231225/2015, 15 de agosto de 2017. [Acedido a 20 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf