



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Graciela Torres Sá Gomes

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de medicamentos e ensaios clínicos para pediatria: medidas regulamentares e seu impacto” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Maria Paula Lamela e do Professor Doutor João José Martins Simões Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Graciela Torres Sá Gomes

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de medicamentos e ensaios clínicos para pediatria: medidas regulamentares e seu impacto” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria Paula Lamela e do Professor Doutor João José Martins Simões Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Graciela Torres Sá Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014193599, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de medicamentos e ensaios clínicos para pediatria: medidas regulamentares e seu impacto” 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, 2 de setembro de 2019.

Graciela Torres Sá Gomes

(Graciela Torres Sá Gomes)

Quero agradecer...

Aos meus pais,

Pois esta vitória pertence-lhes de igual forma. O meu mérito é a forma singela de recompensar todos os anos de investimento na minha educação, sem que nada alguma vez me faltasse. Obrigada por apoiarem os meus sonhos, e serem os primeiros a acreditar no meu potencial. A ti mãe, que és quem mais admiro no mundo, espero continuar a orgulhar-te e honrar os teus sacrifícios em prol do que hoje sou.

À minha irmã,

Obrigada pela proteção de irmã mais velha, pelo exemplo e pelo amor. Foste e sempre serás a melhor amiga que a vida me deu. Eu sei que nunca te disse, mas sempre quis ser como tu. E na tentativa de ser igual a ti, acabei por me encontrar.

Ao João,

Meu confidente, namorado, melhor amigo de faculdade e de tudo o resto. Sempre presente ao longo deste percurso, contigo partilhei todas as épocas de exames e desassossegos de faculdade. Obrigada pelo apoio incondicional, e por acreditares em mim, até mais que eu própria. Estes verdes anos foram mais felizes e gloriosos contigo a meu lado.

Aos meus amigos de faculdade,

Sem os quais este percurso não teria sido a mesma aventura. Obrigada pela folia, pela partilha, pelo companheirismo e pela entreeajuda. O coração aperta na hora da despedida, por saber que os encontros tornar-se-ão mais difíceis. Mas quando a amizade é verdadeira, resiste à distância e ao tempo. Anseio pelo regresso a Coimbra, para que possamos reviver e construir novas memórias. A vocês, que entraram na minha vida e que nela sei que permanecerão; *vocês sabem quem são.*

Ao Professor Doutor João José Sousa,

A quem tenho grande estima e admiração. Agradeço pela confiança, flexibilidade e pelo alento que me foi endereçado nos meus momentos de dúvida. Obrigada por me fazer crescer enquanto aluna, e por toda a inspiração em termos profissionais.

À equipa da Farmácia Avenida,

A quem agradeço a formação, paciência e ensinamentos. Todos vocês honram ao mais alto nível a profissão farmacêutica, e espero um dia equiparar-me à competência do vosso trabalho.

À equipa da Farmácia Hospitalar do KBD e à Darinka,

Que me acolheram como família. Tornaram o meu programa Erasmus uma das experiências culturais, profissionais e, acima de tudo, pessoais mais enriquecedoras da minha vida. Obrigada por fazerem da Croácia a minha segunda casa, onde espero um dia poder regressar.

A Coimbra,

A cidade que arranca os meninos dos braços dos pais e os transforma em seres adultos. Cheguei só e perdida, agora vê-me partir um pouco mais crescida, apaixonada, independente e sonhadora.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.”*

- Ricardo Reis

ÍNDICE

PARTE I – Monografia

Desenvolvimento de medicamentos e ensaios clínicos para pediatria: medidas regulamentares e seu impacto

ABREVIATURAS.....	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Definição de população pediátrica e sua subdivisão.....	13
1.2. Desafios no desenvolvimento de medicamentos para finalidades pediátricas.....	14
2. ENSAIOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS DESENVOLVIDOS EM PORTUGAL.....	16
3. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR.....	16
3.1. ICH.....	17
3.2. Iniciativas regulamentares na Europa.....	17
3.2.1. O Regulamento Pediátrico.....	17
3.2.1.1. Comité Pediátrico.....	18
3.2.1.2. Planos de Investigação Pediátrica	18
3.2.1.2.1. Incentivos e recompensas	19
3.2.1.2.1.1. Recompensa por cumprimento de obrigação	19
3.2.1.2.1.2. Medicamentos órfãos.....	20
3.2.1.2.1.3. Um novo tipo de AIM.....	20
3.2.1.2.1.4. Outros.....	21
3.2.1.2.2. Deferrals	21
3.2.1.3. Waivers	22
3.3. Estrutura dos PIPs	23
3.4. Calendarização dos PIPs e pedidos de isenção.....	25
3.4.1. Verificação de cumprimento.....	27
3.5. Relatório dos 10 anos da implementação do RP	27
4. EXEMPLOS DE SUCESSO	30
5. CONCLUSÃO	35
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E WEBGRÁFICAS.....	37

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária
Farmácia Avenida

ABREVIATURAS.....	45
1. INTRODUÇÃO	46
2. A FARMÁCIA AVENIDA	47
3. ANÁLISE SWOT	48
3.1. Pontos fortes.....	48
3.1.1. Capacidade e apetência para indicação farmacêutica.....	48
3.1.2. Apetência para o atendimento ao público.....	49
3.1.3. À vontade na preparação de medicamentos manipulados.....	49
3.1.4. Conhecimento sobre parâmetros bioquímicos, outros testes e a sua aplicação .	50
3.1.5. Conhecimento científico de fármacos e de fitoterapia.....	51
3.1.6. Versatilidade na execução de tarefas.....	51
3.1.7. Celeridade e assertividade com os colaboradores.....	53
3.2. Pontos fracos.....	53
3.2.1. Conhecimento limitado do Sifarma 2000®	53
3.2.2. Falta de contacto prévio com farmácia de oficina	54
3.2.3. Deficiente domínio no que concerne ao aconselhamento em algumas áreas.....	54
3.2.4. Nomes comerciais de fármacos e reconhecimento visual das embalagens	54
3.3. Oportunidades.....	55
3.3.1. Dinamização do ponto de venda	55
3.3.2. Diversidade em produtos de puericultura	56
3.3.3. Confiança depositada pelos membros da equipa	57
3.3.4. Foco em objetivos comerciais do grupo HealthPorto.....	57
3.3.5. Abordagem e filosofia <i>Kaizen</i>	57
3.3.6. Formações em escolas primárias e ateliers de verão	57
3.4. Ameaças	58
3.4.1. Equipa grande.....	58
3.4.2. Iliteracia em saúde da população	58
3.4.3. Exigência, por parte da população, da dispensa de MSRM não participados e de MSRM no geral	59
3.4.4. Desconfiança face ao serviço prestado pelo estagiário	59
3.4.5. Medicamentos esgotados e rateados.....	59

3.4.6. Receitas médicas manuais.....	60
3.4.7. Pouco investimento no “Espaço Animal”	60
4. CASOS CLÍNICOS	61
4.1. Caso I – Medicamentos de Uso Veterinário.....	61
4.2. Caso II – Halitose.....	61
5. CONCLUSÃO	63
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E WEBGRÁFICAS	64

1 2



9 0

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

PARTE I – MONOGRAFIA

**DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS E
ENSAIOS CLÍNICOS PARA PEDIATRIA:
MEDIDAS REGULAMENTARES E SEU IMPACTO**



ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
API(s)	Princípio(s) Ativo(s), do inglês <i>Active Pharmaceutical Ingredient(s)</i>
AR(s)	Autoridade(s) reguladora(s)
CE	Comissão Europeia
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CHMP	Comité dos Medicamentos para Uso Humano, do inglês <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DM2	diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2
EUA	Estados Unidos da América
FF	Forma Farmacêutica
FI	Folheto Informativo
GLP-1	peptídeo 1 semelhante ao glucagom, do inglês <i>glucagon like peptide 1</i>
HbA1c	Hemoglobina Glicada
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IMC	índice de massa corporal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEA	Perturbações no Espetro do Autismo
PIP(s)	Plano(s) de Investigação Pediátrica
PDCO	Comité Pediátrico, do inglês <i>Paediatric Committee</i>
PUMA	Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico, do inglês <i>Paediatric-Use Marketing Authorisation</i>
RAM(s)	Reação(ões) Adversa(s) a Medicamento(s)
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RP	Regulamento Pediátrico
SPC	Certificado Complementar de Proteção, do inglês <i>Supplementary Protection Certificate</i>
SSM	Síndrome de <i>Smith-Magenis</i>
UE	União Europeia

RESUMO

Apesar de, na atualidade, existir um vasto número de fármacos desenvolvidos para o tratamento de diversas doenças humanas, a verdade é que ainda existe um longo caminho a percorrer para colmatar a falta de opções farmacológicas direcionadas e estudadas com vista a serem utilizadas, da forma mais célere possível, na população pediátrica. Esta população, vista como vulnerável face aos adultos, foi até recentemente excluída de ensaios clínicos e, como tal, a segurança e eficácia da maioria dos medicamentos não foram ainda estabelecidas. Hoje em dia sabe-se que, a exclusão das crianças da investigação clínica, não terá sido a abordagem mais sensata para a proteção da sua saúde.

Esta monografia pretende elucidar acerca das medidas regulamentares atualmente implementadas na União Europeia (UE), com especial ênfase para o Regulamento Pediátrico (RP), dada a sua importância para a obtenção de indicações e medicamentos de uso pediátrico, e que considera os Planos de Investigação Pediátrica (PIPs) como parte integrante da documentação exigida para obtenção de Autorizações de Introdução no Mercado (AIMs). Por último, serão considerados exemplos de medicamentos e indicações pediátricas, recentemente considerados como eficazes e seguros pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), em consequência da implementação deste regulamento.

Palavras-chave: pediatria, ensaios clínicos pediátricos, planos de investigação pediátrica, regulamento pediátrico, prescrição *off-label*, Agência Europeia do Medicamento, Comité Pediátrico.

ABSTRACT

Although there are currently many drugs developed for the treatment of multiple human diseases, truth is that there is still a long way to go in order to address the lack of targeted and studied pharmacological options to be used in the paediatric population. This population, seen as vulnerable when compared to adults, has been excluded, until recently, from clinical trials and, as such, the safety and efficacy of most medicines have not yet been established. It is now known that excluding children from clinical research has not been the wisest approach for protecting their health.

This monograph aims to clarify the regulatory measures currently implemented in the European Union, with emphasis on the Paediatric Regulation, given its importance in obtaining indications and drugs for paediatric use, and which considers the Paediatric Investigation Plans (PIPs) as part of the required documentation for the Marketing Authorization Application. Finally, the outcomes of the regulation implementation will be approached, in matter of successful plans that conducted to positive decisions on safety and efficacy of paediatric drugs and indications, recently evaluated by the European Medicines Agency (EMA).

Keywords: paediatrics, paediatric clinical trials, paediatric investigation plans, paediatric regulation, off-label prescription, European Medicines Agency, Paediatric Committee.

I. INTRODUÇÃO

De um ponto de vista retrospectivo, poder-se-á dizer que as crianças têm sido órfãs terapêuticas, pela falta de desenvolvimento de moléculas cuja finalidade seja a utilização em pediatria ou, tão somente, pelo escasso decorrer de ensaios clínicos que incluam esta mesma população [1]. Tal acontece, não só por questões éticas e legais, mas também pela dificuldade inerente à ontogenia, que inclui uma diversidade de alterações anatómicas e fisiológicas, desde o nascimento, até ao culminar da idade adulta [2].

É ultrapassado pensar que medicamentos que tenham obtido Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e cujo perfil de segurança esteja bem estabelecido para a população adulta, possam ser utilizados de forma proporcional na pediátrica, uma vez que as crianças não se tratam de adultos em ponto pequeno e, como tal, não respondem de forma proporcional a tratamentos farmacológicos [3]. Posto isto, e tendo sempre como primordial aspeto a segurança, foi necessário desenvolver, ao longo de décadas, estratégias que permitam a utilização de tratamentos farmacológicos eficazes, adaptados às características desta população especial [2]. Tais estudos pretendem a adaptação de formulações, dosagens, vias de administração, caracterização da eficácia dos princípios ativos (APIs), entre outros, considerando as diferenças metabólicas, a imaturidade orgânica e o desenvolvimento gradual dos mesmos, com o objetivo de obter os melhores *outcomes* clínicos para cada faixa etária, e com o mínimo de toxicidade. Considera-se que, esta população, depreende-se com inúmeras vulnerabilidades, devido ao contínuo processo de desenvolvimento e crescimento a que é sujeita. Como tal, foi necessário apostar modelos animais juvenis, combinando os dados desses estudos com os dados existentes na população adulta e as informações, embora que limitadas, da farmacologia clínica ao nível pediátrico. Assim, resultaram avanços significativos ao nível da construção de modelos preditivos computacionais (*Model and Simulation, M&S*) [4]. O objetivo final desta abordagem será a diminuição da sujeição das crianças a ensaios clínicos considerados como desnecessários, dada a evolução da tecnologia e das ferramentas de previsão do comportamento farmacocinético e farmacodinâmico das moléculas em estudo; assim, as considerações éticas ficarão circunscritas aos ensaios considerados como inevitáveis.

Contudo, a falta de ensaios clínicos desenvolvidos neste âmbito é ainda um problema da atualidade que leva a que, muitas vezes, haja necessidade de que a prescrição médica seja feita “*off-label*”, e baseada somente na experiência adquirida por meio de estudos em seres adultos [1, 5]. Isto significa que determinada forma de utilização não consta nas especificações da licença do produto aquando da obtenção da AIM e, como tal, não vem descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou no Folheto Informativo (FI). Tal decisão recai na responsabilidade do médico prescritor, que se defronta com a decisão paradoxal entre

privar a criança a um tratamento ou dar hipótese a uma possível solução, não obstante sem evidência científica, que poderá salvar a vida da mesma [1]. Por outro lado, a utilização deste método é autolimitada e imperfeita, uma vez que, entre outras razões:

- Só permite a inclusão de fármacos com vários anos de comercialização;
- A extrapolação dos resultados obtidos por meio de estudos em seres adultos é considerada como ultrapassada, no sentido em que não garante eficiência e segurança terapêutica proporcional para a população pediátrica [1];
- O risco associado a este método pode não compensar o benefício terapêutico;
- E a notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (RAMs), decorrente do uso *off-label* dos mesmos é, tendencialmente, feita em menor escala [1, 5].

Mas, no âmbito desta monografia, a razão mais impactante recai na complacência e falta de criticismo da utilização deste método, deixando a população pediátrica em desvantagem [1], pela falta de cooperação e investimento da indústria farmacêutica para que surjam alternativas devidamente equacionadas. A falta de intervenção farmacêutica deve-se, em parte, ao baixo interesse de investimento neste mercado que, apesar de potencialmente rentável, é dotado de imprevisibilidade, dificuldade de *design* e execução de ensaios clínicos (a parte mais dispendiosa de todo o processo de Investigação e Desenvolvimento (I&D)), e questões éticas controversas [3].

Com vista a contornar todos estes obstáculos, foi necessária a intervenção das agências regulamentares, que não só criaram as boas práticas e diretivas para a condução de ensaios clínicos em pediatria, como foram importantes na inversão do paradigma: de salvaguardar as crianças da investigação – para proteger as crianças através da mesma [6].

1.1. Definição de população pediátrica e sua subdivisão

Define-se por “população pediátrica” como o conjunto de indivíduos de idades compreendidas entre os zero e os (dezasseis ou) dezoito anos [7]. Como tal, é possível a segmentação da população em subgrupos, mais semelhantes entre si mas, não obstante, que nunca permitem uma clara segregação das características anatómicas e metabólicas, cognitivas e psicossociais [7]. A posição adotada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) [8] estabelece que a idade cronológica, como fator de segmentação dos subgrupos, poderá não ser o critério mais apropriado, importando também considerar, entre outros, o desenvolvimento fisiológico, a maturação orgânica, fisiopatologia e história natural da doença ou condição [9].

Note-se que a classificação e conseqüente subdivisão são alvo de diversas abordagens [3] e críticas, de acordo com a opinião de diferentes autores ou regiões [10]. No entanto,

torna-se importante categorizar e segmentar esta população, de modo a facilitar o desenho e estratificação dos ensaios clínicos e, portanto, as sugestões apresentadas poderão ser devidamente alteradas, mediante justificação, de modo a irem ao encontro das necessidades terapêuticas da população, assim como devem considerar conhecimentos farmacológicos e biológicos previamente adquiridos. É também importante realçar o dinamismo inerente à subdivisão, no sentido em que, aquando do término dos estudos, um mesmo indivíduo poderá encontrar-se num outro intervalo de idades, interferindo no tamanho da amostragem e, conseqüentemente, nos dados estatísticos.

1.2. Desafios no desenvolvimento de medicamentos para finalidades pediátricas

Vários são os fatores que contribuem para que o desenvolvimento de mais opções farmacológicas pediátricas seja um assunto negligenciado pela indústria farmacêutica. Em conjunto, estas considerações multifatoriais tomam proporções indesejáveis para qualquer patrocinador que pretenda concluir um ensaio clínico pediátrico, da forma mais simples, lucrativa e completa possível [3].

O processo necessário para I&D de fármacos é, de ano para ano, mais longo, dispendioso e, conforme as exigências regulamentares vão aumentando, os produtos que obtêm AIM vão diminuindo. Na investigação pediátrica, o **fator económico** é uma grande barreira, no sentido em que a população pediátrica não pode ser considerada como um todo – apresenta diversos subgrupos ou nichos de mercado, e como tal, depreende necessidades e características fragmentadas, reduzindo a margem de lucro potencial. Outros fatores económicos a considerar são a necessidade de pessoal técnico ou infraestruturas adaptadas a ensaios clínicos com crianças, bem como os gastos necessários para o desenvolvimento de formulações estáveis e adaptadas a pediatria, com excipientes compatíveis e de palatabilidade aceitável. Por último, mas não menos importante ao nível económico, os riscos associados à investigação clínica pediátrica são maiores do que na população adulta, porque acarretam maior imprevisibilidade de reações adversas e efeitos a longo prazo. As responsabilidades pecuniárias, em consequência de tais riscos serão portanto superiores e, em virtude disso, as seguradoras, patrocinadores e demais profissionais de saúde, poderão não se querer responsabilizar [3].

Num outro domínio, poder-se-á considerar o **desenho dos ensaios clínicos** como uma barreira, uma vez que os fatores críticos a considerar para o sucesso do ensaio são mais numerosos e mais difíceis de resolver, em comparação com os fatores na população adulta.

Entre estes, encontram-se os cuidados a reter para a recolha de fluidos biológicos, a dificuldade de entender objetivamente as necessidades e perspetivas pediátricas, bem como a avaliação da dor ou desconforto, especialmente nos subgrupos mais jovens, onde a comunicação bilateral está comprometida. Consequentemente, a avaliação quantitativa e qualitativa de *endpoints* a estudar, a utilização de escalas ou questionários para avaliação de parâmetros físicos, psicológicos ou da ocorrência de reações adversas terão de ser adaptados a cada subgrupo pediátrico, para garantir a correta interpretação dos resultados clínicos. Um outro desafio assenta na complexidade de coordenação e harmonização dos ensaios clínicos – dada a dificuldade do recrutamento ao nível pediátrico, é necessário proceder a ensaios multicêntricos, de forma a garantir dimensão populacional necessária à obtenção de resultados estatisticamente significativos [3].

Entre outros, as **questões éticas** implícitas a estes ensaios serão talvez o fator que, no passado, mais impactou no progresso da obtenção de mais alternativas farmacológicas para uso pediátrico. Com efeito, desde a elaboração do primeiro documento que pretendeu regular a investigação clínica mundial, em 1964 – a Declaração de Helsínquia [11] – que foi dada prioridade ao desenvolvimento de medicamentos na população adulta. Não obstante havia necessidade da sua utilização para problemas idênticos, manifestados na população pediátrica. Esta metodologia, de utilização de fármacos em faixas etárias para os quais não foram estudados em ambiente controlado – o vulgo uso *off-label* – resultou na sujeição de crianças a riscos desmedidos, como reações adversas, tratamentos ineficazes por subdosagem, assim como a utilização de dosagens excessivas, com consequências nefastas para a saúde das mesmas. Por outro lado, ao nível legal, as faixas etárias pediátricas não poderão assinar o Consentimento Informado, documento em que constam todas as informações relativas ao ensaio clínico (tais como os objetivos da investigação, benefícios e riscos potenciais decorrentes da mesma) [12]. Como tal, este documento deverá ser dirigido aos representantes legais do indivíduo a ser incluído no ensaio e, sempre que possível, deverá ser explicado à criança, de acordo com a maturidade da mesma, o conteúdo constante neste documento. Isto porque, apesar de a decisão legal não lhe pertencer, ao nível ético, a opinião da criança será importante para o assentimento da sua inclusão na investigação [12]. Contudo, as idades definidas para recolha de consentimento e assentimento pediátricos, na Europa, não se encontram devidamente normalizadas [13]. Em Portugal, foi definido pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) que os participantes com idade igual ou superior a 16 anos deverão, dado o seu grau de maturidade, assinar também o Consentimento Informado [14]. Por último, outros aspetos éticos a considerar, na elaboração de ensaios clínicos pediátricos, dizem respeito à relutância

das seguradoras concederem proteção a longo prazo, para danos que possam decorrer em consequência do ensaio. Outros fatores, como a recolha de fluidos biológicos, sua retenção e a salvaguarda da proteção de dados dos doentes envolvidos, encontram-se exaustivamente descritos no documento, publicado em 2017, que aborda as considerações éticas para o desenvolvimento de ensaios clínicos em menores de idade [12].

2. ENSAIOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS DESENVOLVIDOS EM PORTUGAL

Em Portugal, desde 2005, foram levados a cabo 1863 ensaios clínicos, dos quais somente 194 envolveram crianças. Estes números, fornecidos pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P, Infarmed, revelam que este grupo especial somente foi incluído em, aproximadamente, 10% de todos os ensaios desenvolvidos [15].

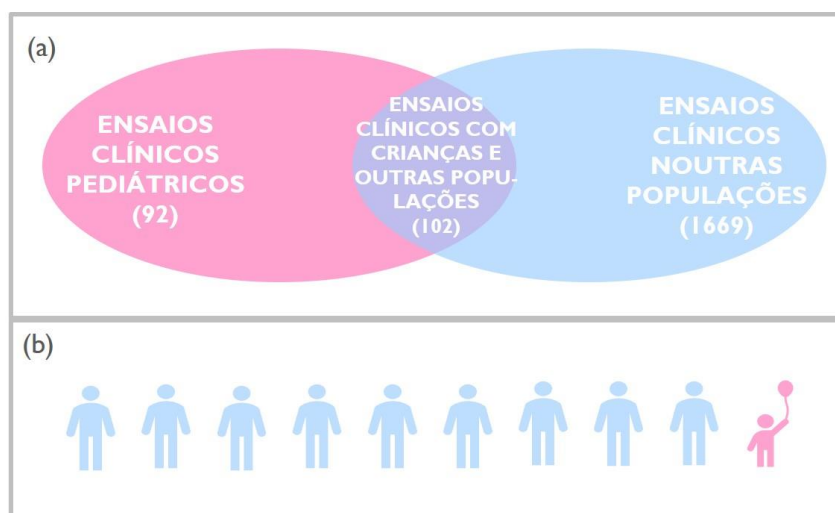


Figura 1 – Balanço dos ensaios clínicos decorridos em Portugal (2005 – 2019). (a) O Diagrama de Venn mostra que 194 ensaios clínicos, de um total de 1863, envolveram crianças. (b) Em termos proporcionais, por cada 10 ensaios clínicos desenvolvidos em Portugal, 1 deles incluiu participantes com idade inferior a 18 anos. (Informação atualizada, pela última vez, a 5 de agosto de 2019. Adaptado de [15]).

É ainda possível inferir que a proporção de ensaios que pretendam investigar doenças exclusivamente pediátricas é bastante reduzida – correspondem somente a cerca de 5% de todos os ensaios desenvolvidos em Portugal.

3. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR

Os enquadramentos legislativo e regulamentar no qual assentam os ensaios pediátricos já não podem ser considerados recentes [10]. Os documentos abaixo mencionados estabelecem de forma clara e concisa, como proceder de modo a obter medicamentos apropriados

para uso pediátrico. Na última década, na União Europeia (UE), a implementação de medidas regulamentares resultou no aumento significativo dos ensaios clínicos em pediatria [16]; no entanto, em termos de proporção, ainda existem diferenças numéricas substanciais, quando se compara à população adulta [3].

3.1. ICH

Destaca-se, no ano de 1998, o papel da *International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use* – na elaboração da *guideline “Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Pediatric Population” (E11)* –, adotada oficialmente no ano de 2000, e considerado um ponto de referência na harmonização dos ensaios clínicos em pediatria, pelo seu caráter pioneiro e âmbito internacional (uma vez ter sido adotada pelos Estados Unidos da América (EUA), Europa e Japão). Desta forma, foi possível equacionar os pontos críticos inerentes a este tema, assim como estabelecer incentivos e “atalhos temporais” no desenvolvimento e aprovação de medicamentos experimentais para uso pediátrico, sem nunca esquecer a necessidade de recorrer a métodos que garantam a eficiência, segurança e ética no decorrer de tais ensaios [7, 17].

3.2. Iniciativas regulamentares na Europa

3.2.1. O Regulamento Pediátrico

O ano de 2006 ficou marcado na história como o ano da elaboração do documento que veio a servir de base para o atual Regulamento Pediátrico. Este regulamento resultou de um processo de consulta e discussão que durou vários anos, inspirado pelos progressos notórios ao nível de Investigação de Desenvolvimento (I&D) pediátricos nos EUA, decorrentes da implementação de abordagens legislativas pioneiras para desenvolvimento de produtos pediátricos, no final da década de 90 [18]. A resultante legislação europeia, sob forma do Regulamento (CE) n° 1901/2006¹, modificado pelo Regulamento (CE) n° 1902/2006², implementados a 26 de janeiro de 2007, têm como objetivo facilitar o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos na Europa, com autorização para uso pediátrico [19-21].

¹ 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° 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004;

² Regulamento (CE) n° 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006, que altera o Regulamento (CE) n° 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico.

Esta legislação pretende encorajar a obtenção de medicamentos pediátricos com elevada qualidade, investigados de acordo com princípios éticos, sendo tais indicações devidamente discriminadas nos termos de AIM e, por conseguinte, especificadas na rotulagem dos produtos de saúde [16]. Consequentemente, o Regulamento Pediátrico fomenta a melhoria do conhecimento acerca do uso de medicamentos nestas faixas etárias, incita ao desenvolvimento de formulações adaptadas, evita sujeitar a população pediátrica a ensaios clínicos desnecessários e, ao mesmo tempo, atua em prol de garantir que a população adulta não seja penalizada com tais obrigações impostas ao requerente de AIM [19].

Tais objetivos pretendem ser alcançados por meio da criação de um sistema de obrigações – que pretende a implementação de PIPs em todas as novas ou já existentes entidades farmacológicas de interesse pediátrico – com as devidas recompensas e incentivos para os requerentes que assim o fizerem [19].

3.2.1.1. *Comité Pediátrico*

O Regulamento (CE) n° 1901/2006 visou também a criação do Comité Pediátrico (PDCO), que atua como órgão máximo de avaliação científica e aprovação dos estudos pediátricos que devam ser incluídos e devidamente elucidados nos PIPs, bem como dos casos que resultem da isenção ou diferimento da apresentação de tais planos [22].

O PDCO articula com os demais Comités consultivos estabelecidos pela EMA, por forma a salvaguardar coerência científica e ética em matéria de medicamentos.

Entre outras funções, este órgão consultivo defende as necessidades farmacológicas pediátricas, por meio de listas atualizadas das lacunas terapêuticas para esta população [23], pretendendo motivar os grupos de investigação europeus à pesquisa de tais doenças, assim como ao desenvolvimento de formulações adaptadas de medicamentos já existentes.

3.2.1.2. *Planos de Investigação Pediátrica*

De acordo com Regulamento (CE) n° 1901/2006, torna-se imperativa a inclusão deste documento, e dos demais pedidos de diferimento, nos procedimentos de registo da UE. Excecionalmente, ficam dispensados de submissão os requerentes a quem seja concedido parecer positivo para *Waiver* (vide ponto 3.2.1.3.).

Durante o processo de investigação e desenvolvimento, é elaborado um PIP, que pretende garantir a recolha dos dados essenciais à utilização desse produto de saúde na população

pediátrica, quando exista interesse terapêutico e segurança justificável [20, 22]. Este documento passa a ser parte integrante dos processos *stand alone*. Todavia, os processos que visam à obtenção de medicamentos genéricos, híbridos, biossimilares, de uso bem estabelecido, medicamentos tradicionais à base de plantas e homeopáticos ficarão livres da obrigatoriedade de submissão do plano supramencionado [24, 25].

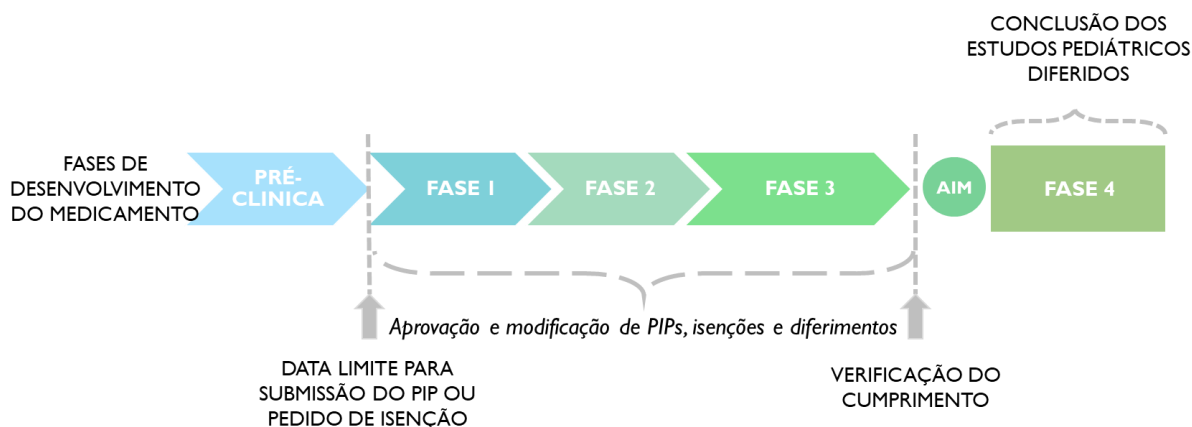


Figura 2 - Esquema geral do enquadramento dos Planos de Investigação Pediátrica nos procedimentos de registo de medicamentos, do tipo completo. Adaptado de [27, 35].

O objetivo dos PIPs é sustentar a autorização da utilização de um medicamento para finalidade pediátrica. Uma vez criados, os PIPs podem ser alvo de procedimentos de modificação, por forma a que se mantenham constantemente atualizados [22].

3.2.1.2.1. Incentivos e recompensas

Vários incentivos e recompensas foram pensados por forma a estimular a indústria farmacêutica a adaptar o seu *pipeline* ao público pediátrico, tendo implicações no domínio da propriedade intelectual dos medicamentos.

3.2.1.2.1.1. Recompensa por cumprimento de obrigação

Este sistema de incentivo-recompensa, abaixo descrito, é aplicável aos medicamentos que, cumulativamente, sejam detentores de AIM e que tenham direitos de propriedade intelectual em vigor (patente ou Certificado Complementar de Proteção (SPC) válidos), e que sejam objeto de um procedimento comunitário centralizado [20, 26]. Genericamente, todos os pedidos que pretendam acrescentar uma nova indicação³ (variação do tipo II) [24-26], forma

³ Uma nova indicação deverá ser definida de forma clara e concisa, especificando a doença ou condição a que o medicamento se destina, e distinguindo se a sua ação terá finalidade de tratamento (sintomático, curativo ou modificação da evolução e/ ou progressão da doença), prevenção (primária ou secundária) ou finalidade de diagnóstico. Quando apropriado, as faixas etárias ao qual se destina deverão ser mencionadas, bem como especificados os limites de idade. Esta informação consta na secção 4.1 do RCM.

farmacêutica (FF) ou via de administração (extensão de linha) a um medicamento detentor de AIM em um ou vários EM da UE, devem ser sujeitos à elaboração de PIPs, salvo nos casos onde é concedido *class waiver*, *full waiver* ou diferimento (vide pontos 3.2.1.3. e 3.2.1.2.2.). Caso se considere vantajoso o desenho do PIP, a este seja emitido parecer favorável do PDCO e a informação científica nele contida tenha sido posta em prática por meio de ensaios clínicos, independentemente do parecer final para o uso pediátrico (como *apto* ou *não apto*), o medicamento em questão será compensado com extensão do SPC por seis meses adicionais (e, com efeito, extensão de patente, por 6 meses, para o princípio ativo em questão, por inclusão de informações no RCM e, quando pertinente, no FI do medicamento em causa) [27]. Esta prorrogação permite colmatar os gastos adicionais em estudos e ensaios clínicos, exigidos pela implementação do artigo 8º do Regulamento Pediátrico [18, 20, 28-30]. Por último, importa referir que esta prorrogação não é cumulável com outras, significando que, se aquando da reivindicação das indicações pediátricas houver sobreposição da elegibilidade para extensão da proteção de comercialização por um ano extra, o requente não poderá usufruir dos 6 meses adicionais de proteção (ponto 5. do artigo 36º do RP).

No caso de o medicamento experimental não ser detentor de AIM na UE, e lhe seja concedida o estatuto de Nova Substância Ativa (NAS), deverá seguir o exposto no artigo 7º do regulamento pediátrico [20], isto é, será obrigatória a implementação de um PIP para a todas as indicações, vias de administração e FF que se pretendam desenvolver, salvo nas devidas exceções de isenção [30]. A recompensa, por cumprimento do conteúdo do plano aprovado, será também a prorrogação de 6 meses do tempo de patente ou SPC. Não obstante, somente ficam elegíveis para recompensa os procedimentos submetidos a registo centralizado [26].

3.2.1.2.1.2. Medicamentos órfãos

Em casos mais particulares, como os medicamentos órfãos, a recompensa da realização do acordado nos PIPs é feita pela extensão de 2 anos da exclusividade de mercado, cumulável com os 10 anos previstos de exclusividade destes medicamentos, em todos os Estados-Membros (EM), segundo a legislação em vigor [28, 29, 31, 32].

3.2.1.2.1.3. Um novo tipo de AIM

Ficam elegíveis para esta categoria os medicamentos que, cumulativamente, tenham AIM em vigor, caducidade do tempo de patente, do SPC, e que pretendam enveredar por I&D que conduza à obtenção de indicações pediátricas. Se os PIPs forem devidamente cumpridos

e os ensaios clínicos satisfatórios, é concedida Autorização de Introdução de Mercado para Uso Pediátrico (PUMA). Esta nova categoria permite a exclusividade de mercado por 10 anos (8 anos de proteção de dados + 2 anos de proteção de mercado), outorgada pelo contributo para a inovação em produtos de patente caducada. Posto isto, estes estudos permitem corroborar a adequabilidade de tais medicamentos para uso pediátrico, por serem efetivamente estudados e, conseqüentemente adaptados, para uma nova população-alvo [10, 28, 29]. Como efeito, esta nova categoria permitirá diminuir a prescrição e o uso *off-label* dos medicamentos.

Dada a falta de interesse da indústria em desenvolver novos estudos para medicamentos com elevada taxa de mercado, cujo uso pediátrico é muitas vezes feito *off-label*, foi necessária a criação de outros incentivos para a obtenção do estatuto PUMA [31], nomeadamente:

- Cedência de fundos financeiros da UE, para investigação conducente à PUMA;
 - Tais fundos deverão ser geridos racionalmente, devendo ser utilizados consoante a lista de prioridades estabelecida pelo PDCO [23] – que visa incentivar o estudo dos medicamentos considerados como mais fundamentais para utilização pediátrica [31, 33].
- Acesso automático a procedimento centralizado, na eventualidade de ser concedida AIM para uso pediátrico, por meio de estudos acordados e realizados segundo um PIP;
- Possibilidade da utilização dos mesmos nome comercial e *branding* do medicamento original (contendo igual API), se se tratar de um mesmo titular de AIM;
- Isenção parcial do pagamento de taxas à EMA.

3.2.1.2.1.4. Outros

Outra forma de incentivo assenta na natureza gratuita de todos os conselhos científicos e assistências protocolares, concedidas pela EMA, e que pretendem auxiliar em assuntos relacionados com o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico [28, 29].

3.2.1.2.2. Deferrals

O Sistema de diferimentos (do inglês, *deferrals*) pretende garantir que os ensaios clínicos necessários para aprovação pediátrica sejam feitos em calendário apropriado, isto é, que somente sejam conduzidos quando se considere que a condução dos mesmos seja feita de forma ética e segura [20]. Este Sistema permite, por outro lado, prevenir atrasos na obtenção da AIM do respetivo medicamento para a população adulta. Os diferimentos poderão ser

relativos ao início e/ ou à conclusão de alguns critérios constantes no PIP, e deverão assentar em justificações técnicas – quando se considerar que os meios necessários à elaboração dos estudos não estejam reunidos ou quando se entenda que os estudos pediátricos possam ser mais demorados do que os ensaios em adultos – e justificações científicas ou de saúde pública – quando seja do entendimento do requerente que existam dados em falta para submeter algumas ou todas as subpopulações pediátricas aos demais estudos e que, portanto, seja adequada a recolha de mais informação [20].

O pedido de diferimento poderá ser submetido em fase inicial ou ao longo das subseqüentes fases de avaliação-alteração do PIP, necessitando sempre de análise, por parte do PDCO, que emitirá um parecer acerca da sua adequabilidade.

3.2.1.3. *Waivers*

O Sistema de isenções (do inglês, *waivers*) poderá ser aplicável se, individual ou cumulativamente, for provável que o medicamento em causa seja ineficiente ou inseguro para uso pediátrico, se a doença ou a condição a tratar somente ocorra em adultos ou se o benefício terapêutico, do medicamento em questão, não seja significativo quando comparado a outras alternativas terapêuticas (artigo 11º do RP, [20]).

Como tal, existem 3 tipos de isenções, das quais cessa a obrigatoriedade (*parcial ou total*) de apresentação dos PIPs:

- Isenção por classe, quando se considera que a classe de medicamentos, na qual o medicamento experimental se inclui, somente pretendem o tratamento de condições decorrentes na população adulta. Estas condições, assim como os medicamentos a elas referentes, devem ser devidamente listados pelo PDCO, e publicados nos demais meios de informação da EMA;
- Isenção total, quando todas as subpopulações pediátricas não sejam afetadas pela patologia à qual o medicamento em estudo se destina;
- Isenção parcial, quando se considera que o medicamento não trará vantagens terapêuticas em alguma(s) subpopulação(ões) pediátrica(s), e/ou alguma(s) indicação(ões) farmacológica(s) não será(ão) aplicável(eis) ao uso em pediatria. Neste caso, não cessa a obrigatoriedade da submissão do PIP, mas desta isenção resulta a exclusão da(s) situação(ões) que enquadre(m) nos termos desta alínea. Somente neste caso poderão ser concedidas recompensas (na eventualidade de o PIP ser aprovado e cumprido).

As isenções não têm natureza definitiva e, como tal, estão sujeitas a revisões e alterações periódicas. Assim, poderão ser revogadas em fases posteriores. Caso isso aconteça, o requerente terá de acordar um PIP com o Comité e, no intervalo de 36 meses, desenvolverá os estudos, de acordo com o definido, para submissão dos dados necessários [20].

3.3. Estrutura dos PIPs

Os Planos de Investigação Pediátrica a aprovar ou alterar, bem como os pedidos de isenção, diferimento ou a combinação destes anteriores consolidam, num só documento, 6 módulos de informações essenciais à sua compreensão e execução [34]. Na eventualidade de uma das secções ser irrelevante, poderá ficar por preencher. A sua submissão é feita em linha, em local apropriado do sítio eletrónico da EMA.

Entre todas as informações necessárias à integridade deste documento, destacam-se alguns tópicos, como sejam as necessidades terapêuticas de cada subgrupo pediátrico, e a calendarização dos estudos nessas mesmas populações, relativamente aos estudos em adultos. Devem também constar sumários acerca da patologia, os meios de diagnóstico e tratamento disponíveis, e de que forma o medicamento em causa poderá satisfazer as atuais necessidades pediátricas. Quando aplicável, o requerente deverá referir e elucidar as diferenças patológicas e fisiológicas decorrentes entre crianças e adultos. Outros dados, como o modo de ação do medicamento, as características físico-químicas da formulação atual e todos os dados pré-clínicos e clínicos, deverão ser devidamente mencionados, bem como os estudos adicionais a desenvolver. Caso o requerente pretenda adaptar a formulação, no sentido de garantir a sua *compliance* pediátrica, deverá também proceder à descrição das alterações a registar. Outros dados, como a descrição ou planeamento dos ensaios a desenvolver, a utilização de modelos computacionais preditivos ou de extrapolação, e a previsão temporal dos mesmos, serão também parte integrante deste documento. Por fim, os PIPs deverão também incluir informações acerca das isenções relativas a um medicamento em específico, quando aplicáveis, bem como aos pedidos de diferimento, mediante apresentação de justificações plausíveis [22].

Estruturalmente, o documento é composto pela primeira parte (Parte A), que contém informações administrativas e sobre o medicamento. A Parte B diz respeito ao Desenvolvimento geral do medicamento. A secção C é dedicada a Pedidos de Isenção relativos a um medicamento específico. A parte D inclui as demais informações necessárias ao plano proposto. A secção E é dedicada a conteúdos relacionados com pedidos de diferimento do PIP

acordado e, por último, a Parte F consagra todos os anexos do documento. O seu conteúdo encontra-se resumido no esquema *infra*.

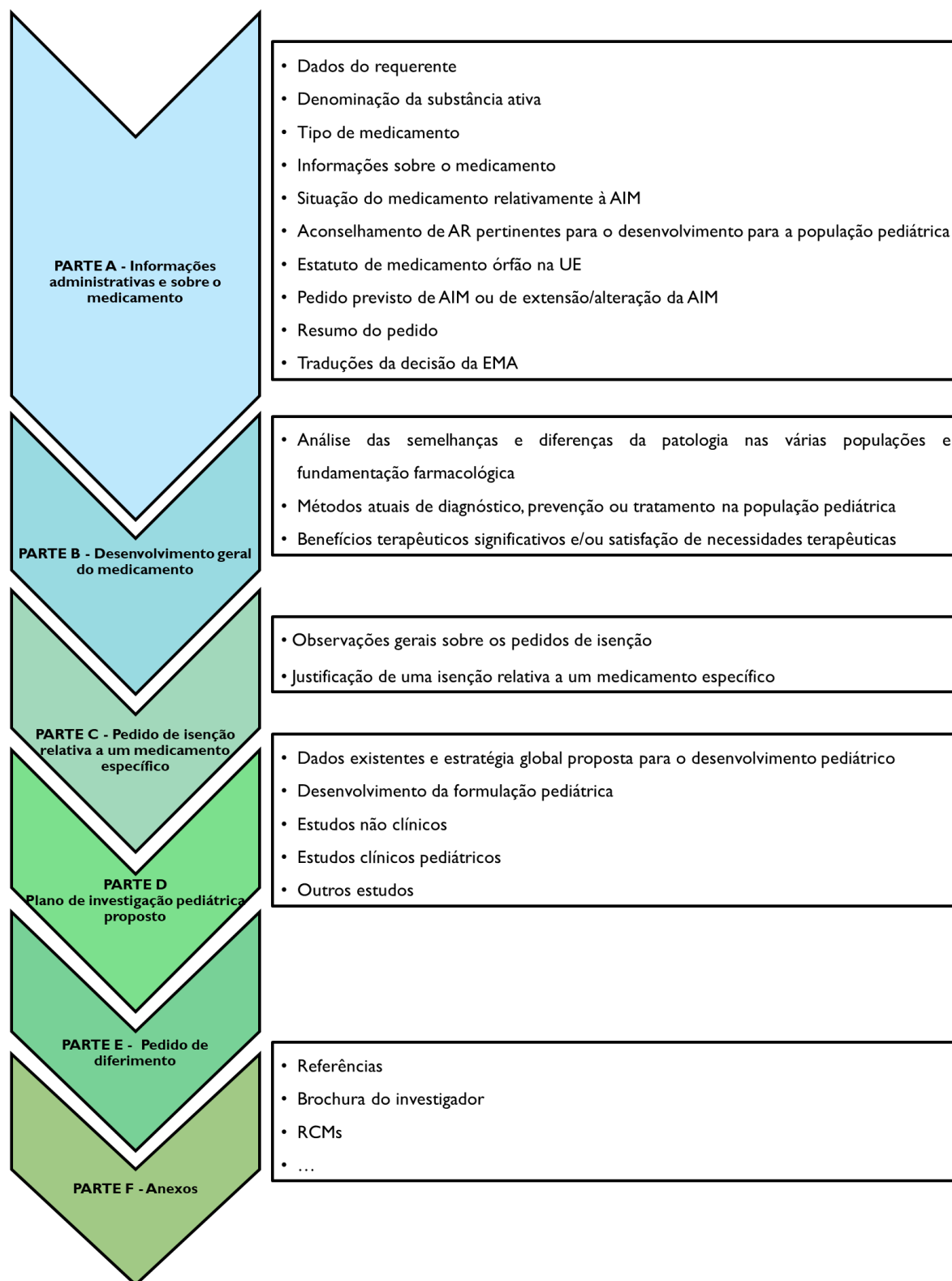


Figura 3 - Esquema-resumo das secções constantes num PIP completo. Esquema adaptado por meio das informações disponíveis na Comunicação da Comissão Europeia, publicada no Jornal Oficial da UE (Jornal Oficial da União Europeia, C 338, de 27 de setembro).

3.4. Calendarização dos PIPs e pedidos de isenção

Estes planos são submetidos pelo requerente, e dirigidos ao PDCO. No geral, os critérios aplicáveis aos dois pedidos estão fundamentados nos mesmos moldes. O artigo 16º do RP define que a sua submissão deverá ser feita até, mais tardar, conclusão dos estudos farmacocinéticos na população adulta (Fase I do processo de desenvolvimento) [20, 22]. O incumprimento de submissão até ao prazo supramencionado deverá ser devidamente justificado [30]. Portanto, dependendo do tipo de medicamento (ao abrigo dos artigos 7º, 8º ou 30º), os dados clínicos obtidos poderão ser muito variáveis e, como tal, irão impactar nas decisões respeitantes aos sistemas de diferimento e isenção.

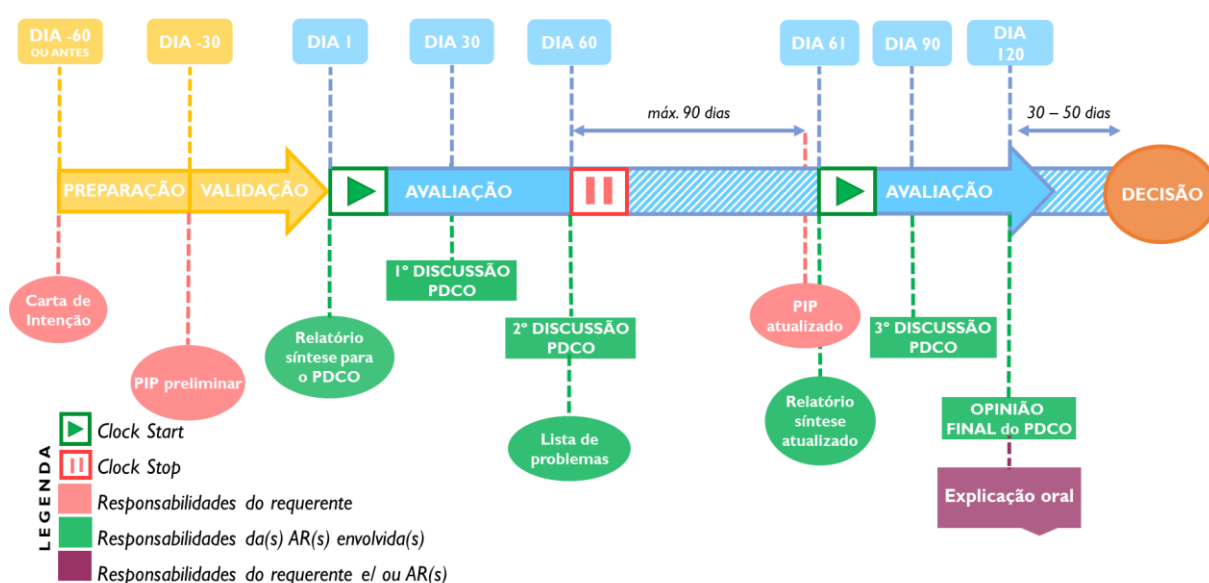


Figura 4 - Cronograma geral do decorrer de um PIP. Adaptado de [22].

O tempo decorrente, entre a submissão e o parecer final do PIP ou pedido de isenção, fica compreendido entre 9 a 10 meses.

Quando se pretenda a submissão de um PIP, o primeiro passo assenta no envio de uma carta de intenção, para o portal designado para o efeito, no sítio eletrónico da EMA. A Agência terá de nomear, após recebimento do PIP preliminar, um agente científico como coordenador de todo o procedimento, e que ficará responsável pela articulação entre a EMA e o requerente [30]. Entre outras responsabilidades, terá também de validar o conteúdo do PIP proposto, elaborando, para tal, um relatório sumário, em nome da EMA. Serão também designados um perito relator e um perito co-relator, escolhidos entre o PDCO, que irão avaliar o relatório

sumário, no prazo de 30 dias, a contar desde a submissão desse mesmo documento. A avaliação deverá incluir o parecer dos dois peritos, assim como as questões que se considerem pertinentes, para discussão com o restante PDCO [22, 35].

A submissão do relatório sumário inicia um processo de revisão com calendário definido para total 120 dias; contudo, existe paragem temporal – *clock stop* – definida ao dia 60, e que poderá ser acionada para colocação de questões ao requerente, e cujo intuito será, maioritariamente, a correção, clarificação ou adição de informação ao conteúdo constante no plano. As questões colocadas poderão variar em número e grau de complexidade, sendo portanto necessária uma latência temporal, até um máximo desejável de 90 dias, para endereçar as respostas ao Comité [22].

Uma vez submetidas as respostas, o relógio reinicia com o dia 61, e o procedimento decorre, sem interrupções, até à sua finalização, ao dia 120, o que significa que todas as questões posteriores, que possam surgir, terão de ser elucidadas sem serem concedidas paragens. Se, ao dia da terceira discussão do PCDO existirem questões por responder (dia 90 da avaliação do PIP), poderão ser pedidas, por ambas as partes – Comité e/ ou requerente – explicações orais [22]. Ao dia 120 é emitido o parecer final do Comité. No entanto, sucede novamente uma paragem temporal entre o dia 120 (dia da opinião final do PDCO) e a publicação do veredito no sítio eletrónico da EMA. Neste intervalo, a agência tem até 10 dias para comunicar a opinião final ao requerente. Após consulta do parecer e demais documentação, o requerente terá hipótese de pedir revisão, no prazo de 30 dias, se assim for do seu entendimento. Caso tal se verifique, irão ser nomeados novos relator e co-relator, iniciando novamente o processo [30].

Na eventualidade de não haver pedido de revisão (isto é, se o mesmo não for endereçado, pelo requerente, no prazo estipulado de 30 dias), o parecer emitido pelo PDCO tornar-se-á definitivo e, como tal, a decisão será divulgada publicamente, no prazo de 10 dias [30].

Note-se que, entre os dias 30 e 60 do calendário, poderão ocorrer propostas de alterações *major* ao PIP, como sejam a necessidade de inclusão de subgrupos pediátricos ou indicações previamente excluídas pelo requente, por se considerar injustificado um ou vários pedidos de isenção propostos. Em casos mais extremos, poderá até ser necessária a reclassificação de uma isenção total, o que obriga ao desenvolvimento de um PIP desde fases iniciais. Como tal, é importante salvaguardar que questões importantes sejam clarificadas até ao dia 61, caso contrário a probabilidade de um parecer negativo (quer para os PIPs quer para os *Waivers*) aumenta consideravelmente [35].

3.4.1. Verificação de cumprimento

Os requerentes devem cumprir, de forma exata, os termos constantes nos PIPs aprovados. Uma vez finalizados, a EMA, ou as AR dos EM interessados, verificam o cumprimento das medidas listadas no plano.

Este procedimento tem calendário definido para 60 dias, sem necessidade de *clock stop* [27]. Com tal, a verificação de cumprimento é obrigatória para que o requerente possa usufruir das recompensas estabelecidas pelo RP quando solicitar uma nova AIM ou alterar os termos constantes de uma autorização já concedida [36].

No entanto, estes planos poderão ser submetidos a alterações prévias, desde que devidamente justificadas pela empresa e aprovadas pelas autoridades competentes [27]. O pedido de modificação tem calendário definido para 60 dias, sem paragem temporal.

Ambos procedimentos referidos acima serão avaliados e opinados pelo PDCO, e as decisões adotadas pela EMA serão parcialmente publicadas no sítio eletrónico da mesma [27].

3.5. Relatório dos 10 anos da implementação do RP

Estes relatórios, publicados em agosto e outubro de 2017 pela EMA e Comissão Europeia (CE), respetivamente, permitiram, em primeira instância, averiguar o impacto do RP, em termos de desenvolvimento de medicamentos ou indicações destinadas ao uso pediátrico [19, 37]. Em suma, os relatórios referem o aumento dos medicamentos autorizados para parte ou totalidade da população pediátrica e, com efeito, se a implementação do sistema de obrigações, incentivos e recompensas teve repercussões positivas. As empresas farmacêuticas consideram agora o desenvolvimento pediátrico como parte integrante do desenvolvimento geral dos medicamentos, mesmo que tal seja reflexo da imposição da regulamentação, ao invés da investigação voluntária da indústria [16].

Contudo, alguns aspetos menos positivos também são mencionados, nomeadamente o frequente atraso da conclusão dos ensaios clínicos pediátricos, quando comparados aos correspondentes ensaios na população adulta. Apesar de esta situação estar prevista no RP com a implementação dos sistemas de diferimento, no geral, os ensaios cujo plano de conclusão seja posterior à concessão de AIM foram associados a uma probabilidade de conclusão menor, quando comparados com os ensaios concluídos previamente à obtenção da autorização de comercialização [38].

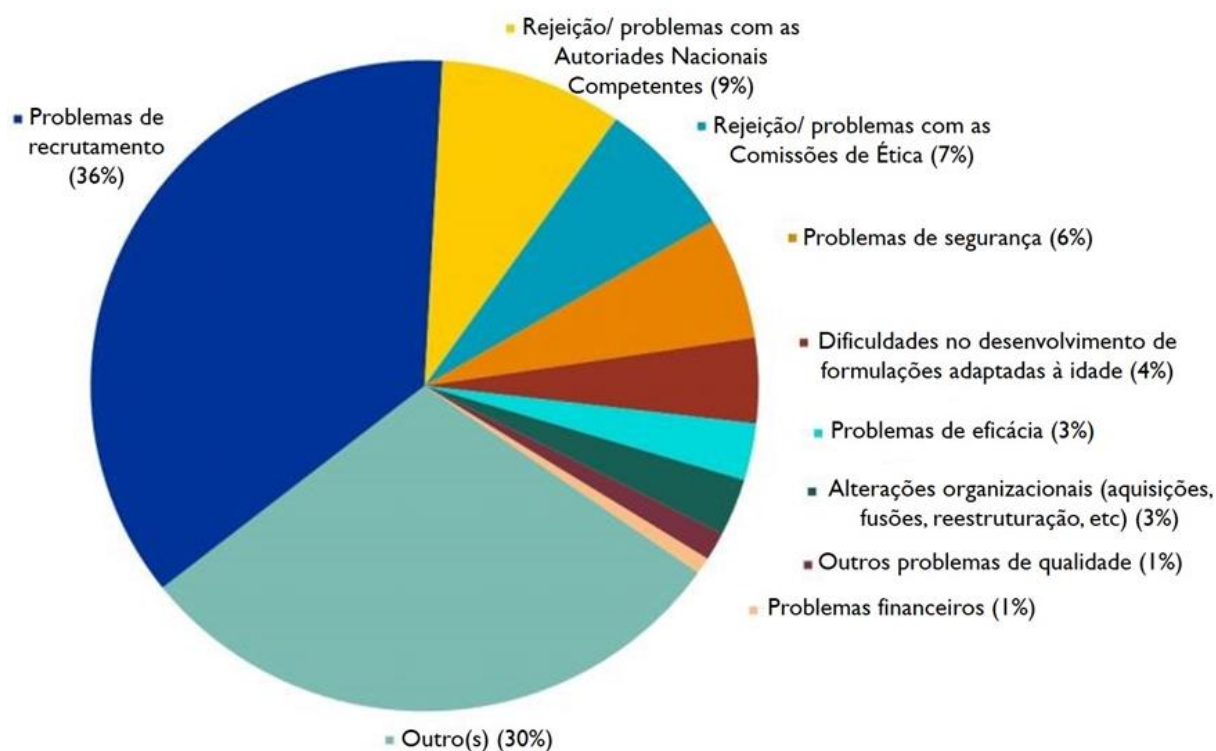


Figura 5 - Dificuldades reportadas na condução de PIPs (2007 – 2015). Justificações incluídas nos relatórios anuais, para medicamentos com AIM válida para a população adulta e com conclusão dos estudos pediátricos diferidos. Fonte: Base de dados da EMA (Paediatric Record Application Database, PedRA). Adaptado de [37].

Para além disso, muitos estudos sofreram modificações quanto às datas de conclusão, tendo estas sido adiadas [38]. Além disso, o recrutamento das populações pediátricas para ensaios clínicos torna-se mais difícil após a obtenção da AIM para a população adulta, uma vez que os responsáveis legais das crianças não vêm valor acrescentado neste método, quando comparado ao uso *off-label* [16].

Entre outros problemas, os relatórios mostram também que as doenças onde se verificaram mais progressos nos termos de inclusão de indicações em pediatria são sobreponíveis às lacunas terapêuticas da população adulta (Figura 6) [37, 39]. Evidencia-se, uma vez mais, que tais indicações pediátricas não seguem um plano estratégico, tratando-se de resultados colaterais da investigação direcionada para o mercado adulto [16]. Só quando as necessidades dos adultos ou as expectativas de mercado se sobrepõem às necessidades pediátricas, é que estas beneficiam diretamente [16]. Com efeito, após 10 anos da implementação do RP, pouco progresso foi feito em doenças que afetam apenas crianças ou onde a doença apresenta diferenças biológicas entre adultos e crianças, particularmente doenças raras [19].

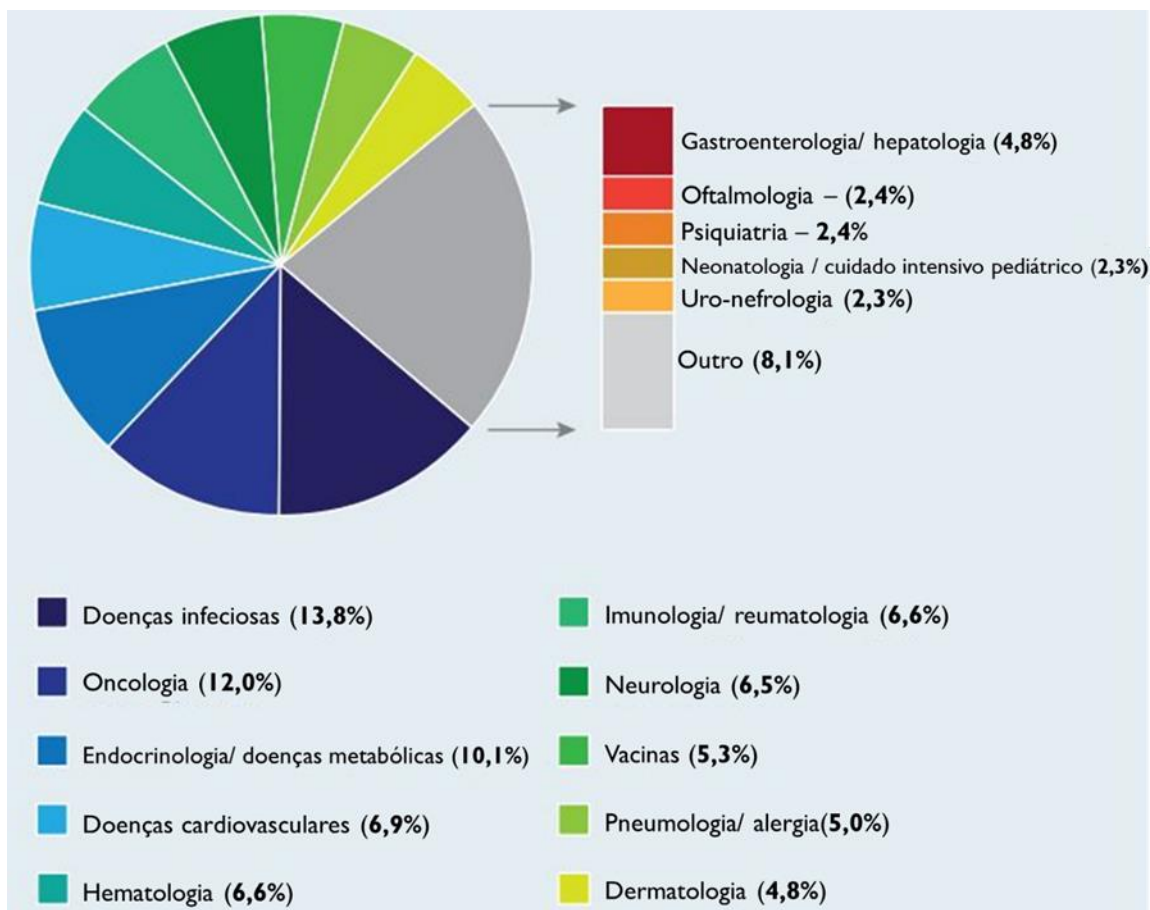


Figura 6 - Áreas terapêuticas dos medicamentos sujeitos a PIPs (2007 - 2015). Fonte: Base de dados da EMA (PedRA). Adaptado de [16].

Outro dos problemas decorrentes do RP é respeitante ao sistema de isenções. Muito embora este sistema pretenda evitar a sujeição das crianças a estudos desnecessários ou pouco éticos, esta metodologia poderá estar a privar as crianças de algumas ofertas terapêuticas, nomeadamente ao nível oncológico, onde foram concedidos muitos *class waivers* com o racional de que estes cancros ocorrem em tecidos distintos das neoplasias existentes em adultos [39]. Não obstante, estas doenças malignas acabam por partilhar semelhanças biológicas e, como tal, os medicamentos desenvolvidos para adultos poderão também ser proveitosos para a população pediátrica [16, 39]. Estas ilações levaram a que, em 2015, a EMA tivesse de redefinir a isenção de classe, bem como os medicamentos constantes na respetiva listagem, elaborada pelo PDCO [16].

Numa outra perspetiva, considera-se que a obrigatoriedade de desenvolvimento de PIPs acrescenta uma camada adicional de complexidade aos produtos que *per se*, sejam desenvolvidos unicamente para fins pediátricos [16].

O relatório da CE reporta ainda que a introdução do conceito PUMA falhou o seu objetivo de despoletar interesse ao nível da indústria farmacêutica uma vez que, até à data de

publicação do relatório, somente a três medicamentos foi concedida esta autorização [16]. A provável razão subjacente à falta de investigação para adaptação dos produtos a esta categoria, assenta na sua incerteza – por se tratar de uma variação de um produto já conhecido do mercado, a designação de PUMA não impede, necessariamente, que os prescritores deixem de utilizar os medicamentos concorrentes para tratamentos *off-label*. Por outro lado, existem fatores externos, como os sistemas de comparticipação, definidos ao nível governamental, e que são avaliados consoante a perceção de valor terapêutico do medicamento face às alternativas existentes no mercado. Neste caso, o valor percebido como elevado poderá estar limitado, por não se tratar de um medicamento considerado inovador [16]. Em suma, o sucesso e retorno económico implícitos a este método poderão não estar salvaguardados por meio dos incentivos constantes no RP.

4. EXEMPLOS DE SUCESSO

Neste capítulo, serão exemplificados alguns dos medicamentos ou indicações terapêuticas pediátricas concedidos pela EMA, recentemente. Estes, refletem o sucesso da implementação das diretivas regulamentares que pretendem aproximar esta população especial da demais população adulta, nos termos de oportunidades farmacológicas.

4.1. Medicamentos desenvolvidos exclusivamente para uso pediátrico

A 27 de julho de 2018, o CHMP recomendou a concessão de duas novas PUMA [40]. Kigabeq[®], de DCI vigabatrina e Slenyto[®], cujo API é a melatonina, foram desenvolvidos especificamente para uso pediátrico, com base em moléculas já existentes na UE e sem proteção de patente válida [40]. Um só ano civil, quase equiparado aos resultados obtidos em 10 anos do RP (2007 – 2017), em que somente 3 medicamentos obtiveram este estatuto, fruto da investigação voluntária das indústrias farmacêuticas [41]. Considerando a crescente exigência das AR – e sabendo que são vários os anos necessários para conclusão de estudos toxicológicos em modelos *in vitro*, *ex vivo*, modelos animais juvenis adaptados às características patofisiológicas da população pediátrica, bem como os subsequentes ensaios clínicos, com as particularidades intrínsecas inerentes à investigação nestas faixas etárias e que, inevitavelmente, conduzem a maiores atrasos na conclusão de tais estudos – é de prever que, nos próximos anos, haja um crescimento abrupto de medicamentos aprovados com estatuto PUMA, apesar de todas as incertezas associadas a esta categoria.

O Slenyto[®], com PUMA validada pela CE desde 20 de setembro de 2018, destina-se a ser utilizado no tratamento da insônia, em crianças desde os 2 anos de idade, que sofram Perturbações no Espectro do Autismo (PEA) e/ ou Síndrome de *Smith-Magenis* (SSM) [42, 43]. Os distúrbios do sono são comuns em crianças portadoras das patologias mencionadas e, previamente ao Slenyto[®], não existiam medicamentos aprovados para tratar a insônia do foro pediátrico. Na prática, os médicos prescrevem medicamentos *off-label*, incluindo a melatonina, que é uma hormona natural, produzida pela glândula pineal, presente no cérebro, e que atua no ritmo circadiano, mais concretamente na regulação da fase do sono [44]. Como tal, pensa-se que a sua correta produção possa estar diminuída nas patologias pediátricas referidas.

Os ensaios clínicos foram delineados e realizados de acordo com um PIP robusto, que incluiu o desenvolvimento dos minicomprimidos pediátricos, estudos não clínicos e vários estudos clínicos, incluindo um ensaio clínico de Fase 3, que demonstrou a eficácia e segurança, a curto e longo prazo, da utilização do Slenyto[®] [43, 45]. Foi também solicitada pelo requerente, e concedida pelo PDCCO, isenção para a investigação clínica nos grupos pediátricos compreendidos entre os 0 e 2 anos de idade, com base na falta de benefício terapêutico significativo [44]. Tais estudos utilizaram o Circadin^{®4} [46] e, em fases posteriores, avaliaram a formulação desenvolvida para uso exclusivamente pediátrico, o Slenyto[®] [44].

Como dito anteriormente, este API foi desenvolvido numa nova FF, os minicomprimidos de libertação prolongada e toma única diária, adaptados ao uso pediátrico, e apropriados às diversas idades para as quais se destinam. Entre as inúmeras vantagens que constituem estes sistemas [47], de destacar a facilidade de deglutição, dado o seu reduzido tamanho, 3 milímetros [42, 44], a flexibilidade no ajuste da dose pretendida – existem duas apresentações, contendo 1 ou 5mg de melatonina, sendo as doses diárias recomendadas 2, 5 ou 10mg (inicial, de manutenção e máxima, respetivamente) [43] – e a compatibilidade para misturar os minicomprimidos em iogurte, sumo de laranja ou gelado, de modo a melhorar a adesão à terapêutica [42, 43]. A sua libertação prolongada no tempo, mimetiza a secreção de melatonina endógena, mantendo níveis elevados de melatonina durante a noite [43]. O estudo de Fase 3, aleatorizado e controlado por placebo, contou com a participação de 125 crianças, diagnosticadas com PEA (96,8%) e SSM (3,2%) [42]. Os dados do ensaio clínico e da literatura científica sugerem que o Slenyto[®] está associado a um aumento significativo no tempo total de sono, ao encurtamento da latência de sono (o tempo necessário para adormecer, depois de apagar as luzes) e uma

⁴ Circadin[®] é o medicamento de referência para o desenvolvimento de Slenyto[®], ambos pertencentes à indústria farmacêutica Neurim Pharmaceuticals Ltd. Ambas as apresentações contêm melatonina de libertação prolongada, como API.

maior duração do sono ininterrupto [40, 42, 44]. Entre outros parâmetros avaliados, houve também melhoria da qualidade de vida dos cuidadores [41] e dos comportamentos exteriorizados pelas crianças – este último marcador secundário, avaliado por meio de questionários, evidenciou que a melhoria do sono contribuiu de forma positiva para a hiperatividade e falta de atenção, característicos destes transtornos psiquiátricos [42].

De momento, este medicamento encontra-se disponível na Alemanha, Finlândia, Reino Unido e Itália [45].

4.2. Inclusão de indicações terapêuticas pediátricas – alteração pós-AIM do tipo II: Victoza®

O medicamento, como nome de fantasia Victoza® e DCI liraglutido, possui AIM válida em toda a UE desde 30 de junho de 2009 [48]. Apesar da sua utilização, na população adulta, já ter sido aprovada há cerca de uma década, só recentemente lhe foi concedida autorização para indicação pediátrica [49]. Esta indicação resultou da condução de um PIP, cujo conselho científico inicial reporta a novembro de 2007 [50]. No entanto, a dificuldade de recrutamento para os ensaios incluídos no plano foi evidente e, como tal, foram inevitáveis modificações ao mesmo, resultando num período de 12 anos para a sua conclusão.

O PIP desenvolvido pretendeu investigar a possibilidade da utilização de Victoza® para o controlo da glicémia em consequência do diagnóstico da diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2), na população pediátrica. Apesar de esta variante da doença metabólica ser, até recentemente, invulgar em crianças, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DM2 tem sido incrementalmente reportada em crianças e adolescentes. De facto, em algumas partes do mundo, a DM2 já se tornou o principal tipo de diabetes em pediatria, sendo a obesidade e sedentarismo os motivos subjacentes [49, 51]. Tendo em conta a informação acima referida, o PDCO concedeu isenção para o estudo em idades inferiores a 10 anos, por se considerar que a doença para a qual se destina o liraglutido não ocorre em tais subgrupos pediátricos.

Foi então que, a 27 de junho de 2019, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) adotou uma opinião positiva que visou à alteração dos termos de AIM para este medicamento, após finalização e verificação do cumprimento dos estudos pediátricos propostos [52]. O titular de AIM deste produto medicinal é a indústria farmacêutica dinamarquesa Novo Nordisk A/S, líder em I&D na área de endocrinologia, mais concretamente em produtos para o tratamento da diabetes [53]. Recomendações detalhadas para o uso deste produto foram incluídas no RCM, revisto pela última vez a 8 de agosto de 2019, após autorização da CE para atualização dos termos de AIM em conformidade com o parecer da EMA [52, 54].

Com efeito, o CHMP sugeriu a atual redação para as indicações terapêuticas do Victoza[®], alargando o âmbito da sua utilização a “adultos, **adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos**⁵ como adjuvante no controlo da diabetes *mellitus* tipo 2, insuficientemente controlada com dieta e exercício físico” [52].

O liraglutido atua por mimetização da função das incretinas intestinais tratando-se, mais concretamente, de um análogo do peptídeo I semelhante ao glucagom (GLP-1). Como tal, em resposta à glicose proveniente da alimentação, permite a diminuição dos níveis glicémicos, por aumento da secreção de insulina e inibição da secreção de glucagom, melhorando a resposta das células β -pancreáticas ao aumento dos níveis de glicose no sangue. Em estadios de hipoglicémia, o liraglutido é capaz de atuar de forma inversa. Entre outras funções, este fármaco permite atrasar o esvaziamento gástrico, o que resulta na diminuição da sensação de fome e, conseqüentemente, perda de massa corporal na forma de gordura, maioritariamente [54].

Após garantia da equivalência farmacocinética, farmacodinâmica, da tolerabilidade e segurança em crianças diagnosticadas com DM2⁶ [55, 56], foram conduzidos ensaios clínicos de fase 2, onde foi possível concluir que a dose diária, de toma única por via subcutânea, seria equiparável à utilizada em adultos [57].

O ensaio clínico ELLIPSE⁷ [58] pôs termo ao PIP acordado, e tratou-se do primeiro ensaio clínico de fase 3 completo, em mais de uma década, contendo 134 crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos, e diagnosticados com DM2 [57]. Este ensaio clínico, controlado por placebo, permitiu confirmar que a eficácia e segurança do Victoza[®] são comparáveis aos resultados clínicos obtidos em adultos [49]. O grupo experimental, que recebeu até 1,8mg de liraglutido por dia, sofreu uma redução clinicamente significativa nos níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1c) enquanto que, no grupo controlo, o valor percentual médio da HbA1c aumentou ao longo do ensaio [49, 57-60]. Uma vez que a variação do valor da HbA1c foi estabelecido como o marcador primário do estudo [58], é possível concluir como benéfica a utilização do Victoza[®] no tratamento da DM2 nos subgrupos pediátricos envolvidos. Diversos marcadores secundários para o tratamento e controlo desta doença mostraram os benefícios do Victoza[®] mas, paradoxalmente ao verificado na população

⁵ A informação a acrescentar às indicações terapêuticas presentes no RCM, apresenta-se a negrito. A 8 de agosto de 2019, a CE emitiu autorização para a sua atualização em conformidade com a nova redação sugerida pelo CHMP.

⁶ Grupo de estudo NN2211-1800; código identificativo NCT00943501 em ClinicalTrials.gov.

⁷ Código identificativo em ClinicalTrials.gov: NCT01541215.

adulta, o liraglutido não mostrou superioridade, relativamente ao placebo, na redução do índice de massa corporal (IMC) e peso [57, 58]. As possíveis razões apontadas, para a falha deste marcador secundário, poderão assentar no facto de apenas cerca de metade do grupo experimental ter recebido a dose máxima de 1,8mg de liraglutido, o tamanho da amostragem ser relativamente pequeno, assim como o facto de esta população estar em fase de crescimento [57].

É esperado que o liraglutido preencha uma lacuna terapêutica visto que, em contraste com as múltiplas alternativas farmacológicas para o controlo desta doença na população adulta, somente a metformina e a insulina têm aprovação, até à data, para tratamento ao nível pediátrico. Contudo, a perda de resposta farmacológica ao tratamento com metformina, em monoterapia, é muito precoce na população pediátrica [60], mesmo que associada a intervenções não farmacológicas [49]. Já a utilização de insulina, para controlo da glicémia basal, produz efeitos secundários indesejáveis, como o aumento de peso, ou elevado risco de hipoglicémia [49].

5. CONCLUSÃO

Apesar de a regulamentação europeia em vigor ter resultado em mais e melhores alternativas terapêuticas para pediatria, esta parece ser fruto da imposição regulamentar e não do reconhecimento generalizado de que as crianças merecem as melhores oportunidades farmacológicas existentes no mercado. Os estudos nesta população acarretam o acréscimo de custos significativos para a indústria farmacêutica e, conforme as exigências regulamentares, científicas e tecnológicas aumentam, a descoberta de novos produtos promissores, com valor acrescido para todos os *stakeholders*, é cada vez mais demorada.

Por um lado, o RP pretende incentivar a investigação pediátrica voluntária, por forma a padronizar e efetivamente clarificar o uso dos medicamentos que se considerem necessários ao tratamento, diagnóstico ou prevenção de afeções em menores de idade. Desta forma, o seu objetivo final será estabelecer a segurança e eficácia de todos os medicamentos cujo uso se considere pertinente para esta população. Assim, mais e melhores decisões farmacológicas poderão ser tomadas, de acordo com as informações obtidas por meio destes estudos, que deverão ser incluídas no RCM e FI da forma mais transparente possível. Por outro lado, as diretivas que vigoram pretendem a inclusão da população pediátrica desde fases iniciais de estudo de NAS, evitando assim o uso *off-label*.

Contudo, existem problemas evidentes na regulamentação, em particular na gestão temporal da finalização PIP's, que parecem ser constantemente adiados pelos promotores dos ensaios clínicos, na maioria das vezes por atrasos no recrutamento. As constantes modificações destes planos para diferimento da data de conclusão dos estudos, e a possibilidade que os mesmos sejam somente concluídos na fase de farmacovigilância do respetivo produto para a população adulta, parecem resultar em taxas de menor sucesso de cumprimento. Um estudo [38] evidenciou que, numa amostra de 122 novos medicamentos sujeitos à elaboração de PIP's, associados a um total de 326 ensaios clínicos pediátricos, na maioria dos ensaios (247, 76%) o plano da sua conclusão foi posterior à data prevista de cedência de AIM para a população adulta. Adicionalmente, os estudos pediátricos cuja previsão de conclusão tenha sido posterior ao início da autorização de comercialização para a população adulta, tiveram 89% menos probabilidade de serem concluídos relativamente aos estudos cujo plano de conclusão tenha sido delineado *a priori* da cedência de AIM.

Volvida mais de uma década desde a sua implementação, o RP contribuiu para aumentar o número de ensaios pediátricos e medicamentos disponíveis para crianças [16]. No entanto, o pleno potencial deste regulamento pode não ser avaliado se os estudos pediátricos exigidos

não forem concluídos e reportados de forma rápida e adequada. Apesar de, em alguns casos, o atraso de estudos pediátricos possa parecer justificável, especialmente se houverem sinais de falta de segurança na população adulta, atrasos consideráveis na conclusão dos estudos dificultam a capacidade dos reguladores e das partes interessadas atingirem um dos principais objetivos do Regulamento Pediátrico: a redução do uso *off-label* de medicamentos [38].

É de prever que no futuro, as AR se tornem mais exigentes e menos flexíveis com diferimentos; mas, para tal, serão necessárias ferramentas eficazes para garantir a conclusão dos estudos da forma mais segura e breve possível. Algumas abordagens a considerar poderão ser a aplicação de coimas por atrasos que se possam considerar injustificáveis e contrários aos objetivos do regulamento. Apesar da aplicação de sanções pela CE estar contemplada nos termos do RP, tal não se tem verificado [38]. Outra solução seria a exigência de maior número de estudos pediátricos concluídos antes do pedido inicial AIM, não obstante tal exigência poderá gerar controvérsia, se significar uma barreira de acesso ao mercado para a população adulta. Por fim, será de considerar alterar a recompensa de exclusividade de mercado – a utilização de um período flexível, que recompense as entidades que concluam os estudos da forma mais célere possível, e que vá decrescendo conforme os estudos se prolonguem no tempo.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E WEBGRÁFICAS

1. GAZARIAN, Madlen - Why are children still therapeutic orphans? (editorial). Australian Prescriber. Vol. 26. (2003). p. 122-123.
2. MCLAUGHLIN, M. J., WAGNER, J., SHAHKNOVICH, V., CARLETON, B., LEEDER, J. S. - **Considerations for implementing precision therapeutics for children**. 2019. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.12607>
3. CHIARUTTINI, G., FELISI, M., BONIFAZI, D. - Challenges in paediatric clinical trials: How to make it feasible. The Management of Clinical Trials. (2018).
4. MULBERG, A.E., MURPHY, D., DUNNE, J., MATHIS, L.L. - **Pediatric drug development: Concepts and applications**. 2nd edition. [s.l.]: Jon Wiley & Sons, Ltd., 2013. ISBN: 978-1-118-31205-6
5. CONROY, S., MCINTYRE, J., CHOONARA, I., STEPHENSON, T. - **Drug trials in children: Problems and the way forward**. Blackwell Science Inc, 2000. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014901/>
6. BARKER, C. I. S., STANDING, J. F., KELLY, L. E., HANLY FAUGHT, L., NEEDHAM, A. C., RIEDER, M. J., DE WILDT, S. N., OFFRINGA, M. - Pharmacokinetic studies in children: Recommendations for practice and research. Arch Dis Child. Vol. 103. n.º 7 (2018). p. 695-702.
7. INTERNATIONAL COUNCIL ON HARMONISATION - **Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11**. July 2000. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
8. INTERNATIONAL COUNCIL ON HARMONISATION - **Addendum to ICH E11: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11 (R1)**. July 2017. [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11-RIEWG_Step4_Addendum_2017_0818.pdf
9. OLLIVIER, C., MULUGETA, Y. L., RUGGIERI, L., SAINT-RAYMOND, A., YAO, L. - Paediatric extrapolation: A necessary paradigm shift. Br J Clin Pharmacol. Vol. 85. n.º 4 (2019). p. 675-679.
10. TURNER, M. A., CATAPANO, M., HIRSCHFELD, S., GIAQUINTO, C. - Paediatric drug development: The impact of evolving regulations. Advanced Drug Delivery Reviews. Vol. 73. (2014). p. 2-13.

11. WORLD MEDICAL ASSOCIATION - **WMA declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects**. 1964 (atualizado em 2013). [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/?fbclid=IwAR2e-55fiq_TLbNI3mParnKQA-Rthw46-XzZxF6QAgF2a-5eczh_ushSL7k
12. EUDRALEX - **Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors, revision 1**. 2017. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_for_clinical_trials_with_minors.pdf
13. EUROPEAN NETWORK OF PAEDIATRIC RESEARCH AT THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Informed consent for paediatric clinical trials in europe 2015**. 2018. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/informed-consent-paediatric-clinical-trials-europe-2015_en.pdf
14. COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA - **Documento orientador CEIC sobre consentimento informado (CI) para participação em ensaios clínicos em pediatria**. 2015. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+Orientador+CEIC+sobre+Consentimento+Informado+%28CI%29+para+participação+em+ensaios+cl%C3%ADnicos+em+pediatria/15385b28-a792-4f2b-9a57-efc184f7951c?fbclid=IwAR2mttzF7oqPYuBLHH7CUT_fNjPh8_wJnitvRBOrvPMMjvuli2FEQ93nVW
15. DIÁRIO DE NOTÍCIAS - **Ensaio clínicos em crianças são apenas 10% do total. E não chega**. 2019. [Acedido a 14 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dn.pt/edicao-do-dia/12-ago-2019/interior/ensaios-clinicos-em-criancassao-10-do-total-e-nao-chega--11198668.html>
16. EUROPEAN COMMISSION - **State of paediatric medicines in the EU: 10 years of the eu paediatric regulation**. 2017. [Acedido a 5 de agosto 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childsmedicines_report_en.pdf
17. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **The european paediatric initiative: History of the paediatric regulation**. 11 July 2007. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-paediatric-initiative-history-paediatric-regulation_en.pdf

18. EUROPEAN COMMISSION - **Patent protection in the EU: Supplementary certificates for pharmaceutical and plant protection products.** [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/growth/industry/intellectual-property/patents/supplementary-protection-certificates_en
19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Human regulatory: Paediatric regulation.** [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>
20. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento (CE) n.º1901/2006 do parlamento europeu e do conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o regulamento (CEE) n.º1768/92, a directiva 2001/20/CE, a directiva 2001/83/CE e o regulamento (CE) n.º726/2004.** Dezembro 2006. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A32006R1901>
21. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento (CE) n.º1902/2006 do parlamento europeu e do conselho e que altera o regulamento (CE) n.º 1901/2006 relativo a medicamentos de uso pediátrico.** Dezembro 2006. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A32006R1902>
22. EUROPEAN PATIENTS' ACADEMY - **Paediatric medicine: Paediatric investigation plan.** 2016. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/paediatric-medicine-paediatric-investigation-plan/>
23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Revised priority list for studies on off-patent paediatric medicinal products.** August 2013. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/revised-priority-list-studies-patent-paediatric-medicinal-products_en.pdf
24. NORDENMALM, S., TOMASI, P., PALLIDIS, C. - **More medicines for children: Impact of the eu paediatric regulation.** Archives of Disease in Childhood. Vol. 103. n.º 6 (2018). p. 557-564. Disponível na Internet: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/103/6/557.full.pdf>
25. EUROPEAN COMMISSION - **Notice to applicants: A guideline on summary of product characteristics.** 2009. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_gui

- deline_rev2_en.pdf?fbclid=IwAR2uiQDaiuW2pwVtFyq3VfScZeRZ9ExsN970eiB-EljHfM-0eqRMJQJEGqo
26. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Data exclusivity, market protection, orphan and paediatric rewards.** October 2018. [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-paediatric-rewards-s-ribeiro_en.pdf
 27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Special populations: Paediatric and Orphan medicines.** March 2018. [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-module-8-dealing-specific-populations-types-products_en.pdf
 28. EUROPEAN COMMISSION - **Inventory of community and member state rewards and incentives to support research into, and the development and availability of, medicinal products for paediatric use.** July 2008. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/inventory_on_paediatrics_07-2008_en.pdf
 29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Human regulatory: Rewards and incentives for paediatric medicines.** [Acedido a 23 de Julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/rewards-incentives-paediatric-medicines>
 30. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Human regulatory: Paediatric investigation plans: Questions and answers.** [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/paediatric-investigation-plans-questions-answers>
 31. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Human regulatory: Paediatric-use marketing authorisations** [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations>
 32. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION - **Regulation (EC) no 141/2000 of the european parliament and of the council on orphan medicinal products.** December 1999. [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ%3AL%3A2000%3A018%3A0001%3A0005%3Aen%3APDF>

33. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Human regulatory: Funding for paediatric studies.** [Acedido a 23 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/funding-paediatric-studies>
34. COMISSÃO EUROPEIA - **Diretrizes sobre o formato dos conteúdos dos pedidos de aprovação ou alteração de um plano de investigação pediátrica e dos pedidos de isenção ou de diferimento, bem como sobre as modalidades de verificação da conformidade e os critérios de avaliação da relevância dos estudos (2014/c 338/01).** setembro de 2014. [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=OJ%3AC%3A2014%3A338%3AFULL>
35. BHATTI, S. - **Planning your paediatric investigation plan (PIP) submission in Europe.** 2011. [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.slideshare.net/jbarag/planning-your-paediatric-investigation-plan-pip-submission-in-europe>
36. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Human regulatory: Paediatric investigation plans.** [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
37. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **10-year report to the European Commission: General report on the experience acquired as a result of the application of the paediatric regulation.** 2017. [Acedido a 20 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_ema_technical_report.pdf
38. HWANG, T. J., TOMASI, P. A., BOURGEOIS, F. T. - Delays in completion and results reporting of clinical trials under the paediatric regulation in the european union: A cohort study. *PLoS Med.* Vol. 15. n.º 3 (2018). p. e1002520.
39. SPADONI, C. - Pediatric drug development: Challenges and opportunities. *Curr Ther Res Clin Exp.* Vol. 90. (2019). p. 119-122.
40. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Press release: Two new Paediatric-use Marketing Authorisations recommended by CHMP.** 2018. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/two-new-paediatric-use-marketing-authorisations-recommended-chmp_en.pdf

41. MEDSCAPE - **Melatonin benefits kids with autism, ups parents' quality of life.** 2019. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.medscape.com/viewarticle/911804#vp_1
42. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo das características do medicamento: Slenyto.** 2019. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_pt.pdf
43. SLENYTO - **Why slenyto?** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.slenyto.com>
44. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Assessment report: Slenyto.** 2018. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf
45. NEURIM PHARMACEUTICALS - **Products: Slenyto.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.neurim.com/products/pedprm/>
46. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo das características do medicamento: Circadin.** 2009 (atualizado em 2019). [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_pt.pdf
47. MITRA, B., CHANG, J., WU, S. J., WOLFE, C. N., TERNIK, R. L., GUNTER, T. Z., VICTOR, M. C. - Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool. *Int J Pharm.* Vol. 525. n.º 1 (2017). p. 149-159.
48. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Victoza: Authorisation details.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/victoza>
49. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Press release: New treatment for children with type 2 diabetes.** 2019. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-treatment-children-type-2-diabetes_en.pdf
50. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Assessment report for Victoza.** 2009. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/victoza-epar-public-assessment-report_en.pdf
51. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **What are the risks of diabetes in children?** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/features/qa/65/en/>

52. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Summary of opinion (post authorisation): Victoza**. 2019. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-victoza-ii-49_en.pdf
53. NOVO NORDISK - **Patients: Diabetes care**. 2017. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.novonordisk.com/patients/diabetes-care.html>
54. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo das características do medicamento: Victoza**. 2019. [Acedido a 14 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190809145532/anx_145532_pt.pdf
55. CLINICAL TRIALS - **Safety of liraglutide in pediatric patients with type 2 diabetes**. 2017. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943501?term=NN2211-1800&rank=1>
56. KLEIN, D. J., BATTELINO, T., CHATTERJEE, D. J., JACOBSEN, L. V., HALE, P. M., ARSLANIAN, S. - Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. Vol. 16. n.º 10 (2014). p. 679-87.
57. MEDSCAPE - **Ellipse: Liraglutide effective for diabetes in adolescents**. 2019. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.medscape.com/viewarticle/912315>
58. CLINICAL TRIALS - **Efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin compared to metformin alone, in children and adolescents with type 2 diabetes (ELLIPSE™)**. 2019. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541215>
59. ENDOCRINOLOGY ADVISOR - **Liraglutide beneficial in pediatric patients with type 2 diabetes**. 2019. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.endocrinologyadvisor.com/home/topics/diabetes/type-2-diabetes/liraglutide-beneficial-in-pediatric-patients-with-type-2-diabetes/>
60. TAMBORLANE, W. V., BARRIENTOS-PEREZ, M., FAINBERG, U., FRIMER-LARSEN, H., HAFEZ, M., HALE, P. M., JALALUDIN, M. Y., KOVARENKO, M., LIBMAN, I., LYNCH, J. L., RAO, P., SHEHADEH, N., TURAN, S., WEGHUBER, D., BARRETT, T. - Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Vol. 381. n.º 7 (2019). p. 637-646.

1 2



9 0

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA
COMUNITÁRIA

FARMÁCIA AVENIDA

farmácia
AVENIDA 

Sempre a cuidar de si 



A BREVETADA FARMÁCIA PORTUGUESA



A BREVETADA CARTÃO SAÚDE MAIS



SERVIÇO DE NUTRIÇÃO



SERVIÇO DE PODOLOGIA

ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BPPMM	Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados
DCI	Denominação Comum Internacional
IBP's	Inibidores da Bomba de Protões
IMC	Índice de Massa Corporal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MUH	Medicamentos de Uso Humano
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
OTC's	Medicamentos <i>over the counter</i>
RAM's	Reações Adversas a Medicamentos
RGE	Refluxo Gastroesofágico
SWOT	Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades, Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. INTRODUÇÃO

No relatório que se segue consta a minha introspeção no que diz respeito ao meu estágio curricular em Farmácia de Oficina. Esta parte basilar da minha aprendizagem enquanto aluna integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) requereu um total de 648 horas de serviço, na Farmácia Avenida, em Barcelos, que gentilmente me recebeu enquanto estagiária.

Como tal, sabendo que o MICF, um curso multidisciplinar centrado em todos os aspetos que envolvam o uso racional do medicamento [1], tive oportunidade de enriquecer e consolidar conhecimentos no que diz respeito, maioritariamente, à sua correta dispensa, toma, acondicionamento, posologia, à evicção e minimização de riscos associados ao uso inadequado de fármacos, e pude intervir junto da população, promovendo a saúde dos utentes que escolhem a farmácia e o farmacêutico como primeiros intervenientes e conselheiros no seu bem-estar.

Tal consolidação prática de conhecimentos seria inadequada e incompleta se não incluísse a Farmácia de Oficina como uma das áreas obrigatórias de estágio, dada a sua complexidade e importância social na redução da morbilidade associada à toma de medicamentos [2]. Esta área requer competências técnicas, científicas e deontológicas cada vez mais exigentes, pela abrangência de inúmeros serviços de saúde prestados à população, constantes no Ato Farmacêutico, tal como descrito na Lei n.º 131/2015 [3].

Atualmente, perspectiva-se uma mudança no paradigma do âmbito da Farmácia de Oficina que, outrora mais focado no medicamento, hoje em dia centra-se nas necessidades do cidadão – surge então o conceito de Farmácia Comunitária, que pretende estabelecer uma ligação de proximidade com o utente, tendo ao seu dispor quer Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), quer Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), capazes de tratarem afeções de menor gravidade e, assim, dispensando a opinião médica ou a deslocação a Centros de Saúde. Deste modo, é possível inferir a importância desta estrutura ao nível da rede de cuidados de saúde primários, atuando como postos avançados de saúde [2, 4, 5].

Este relatório seguirá um modelo de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) sob a perspectiva do desenvolver do meu estágio, isto é: focar-se-á nos Pontos Fortes (*Strengths*) que julgo ter adquirido durante a duração do mesmo, assim como aquilo que considero terem sido os meus Pontos Fracos (*Weaknesses*) enquanto estagiária. Também fará referência às Oportunidades (*Opportunities*) que me foram concedidas, bem como às Ameaças (*Threats*) que desafiaram o normal decorrer da minha formação.

2. A FARMÁCIA AVENIDA

A Farmácia Avenida, de nome legal Farmácia Paula Lamela Unipessoal Lda., é uma farmácia localizada, desde 1999, na freguesia de Arcozelo, Barcelos, sendo esta freguesia limítrofe com o centro da cidade e, como tal, já englobada no coração da mesma, pela sua importância em termos de movimento e negócio. A localização estratégica deve-se, em parte, por estar situada numa das principais artérias de ligação à cidade, com proximidade ao Hospital Santa Maria Maior, assim como à Unidade de Saúde Familiar de Santo António, Centros Médicos e de Enfermagem, a gabinetes de especialidades médicas variadas e a clínicas dentárias, o que implica uma afluência de doentes que procuram suprir as suas necessidades no que diz respeito à cedência de medicamentos, dispositivos médicos, entre outros. Para acrescer ao ponto anterior, o facto de se implementar num centro altamente urbanizado, com diversos edifícios familiares circundantes, permite satisfazer as necessidades da população no âmbito de outras áreas – nomeadamente, no que diz respeito ao bem-estar, com aprovisionamento de quantidades de produtos de venda livre e com a disponibilização de variados Serviços Farmacêuticos, que garantem valor ao espaço, proximidade com o utente e, por outro lado, salvaguardam a fidelização de numerosos clientes das diferentes faixas etárias.

A equipa, sob Direção Técnica da Dra. Maria Paula Lamela, também ela proprietária, é constituída por mais seis colaboradores, dos quais três farmacêuticas e três técnicos de farmácia. A instrução prática que me foi concedida ao longo da minha permanência na farmácia foi feita através do exemplo, onde me foi mostrada, pela equipa, a melhor forma de atuar nas diversas situações que esta área exige, como agir em conformidade com a profissão, não só a nível funcional, com explicação das ferramentas e estratégias a utilizar, mas também a nível emocional, e sempre de acordo com a ética e deontologia que a profissão farmacêutica encerra [6].

O espaço, de cerca de 300m², encontra-se aberto ao público, em dias úteis, das 9h às 20h e, aos sábados, das 9h às 13h, sendo que, a cada dez dias, a farmácia está sujeita a prestar serviço permanente, ficando em funcionamento ininterrupto entre as 9h até à hora de encerramento, 20h, do dia seguinte [7].

Esta farmácia tem um protocolo com o Grupo HealthPorto, capaz de proporcionar ao estabelecimento um maior poder de compra, assim como uma reestruturação de negócio mais centrada no utente e, por conseguinte, permitindo acrescer maior valor, sustentabilidade, concorrência e rentabilidade ao negócio [8].

3. ANÁLISE SWOT

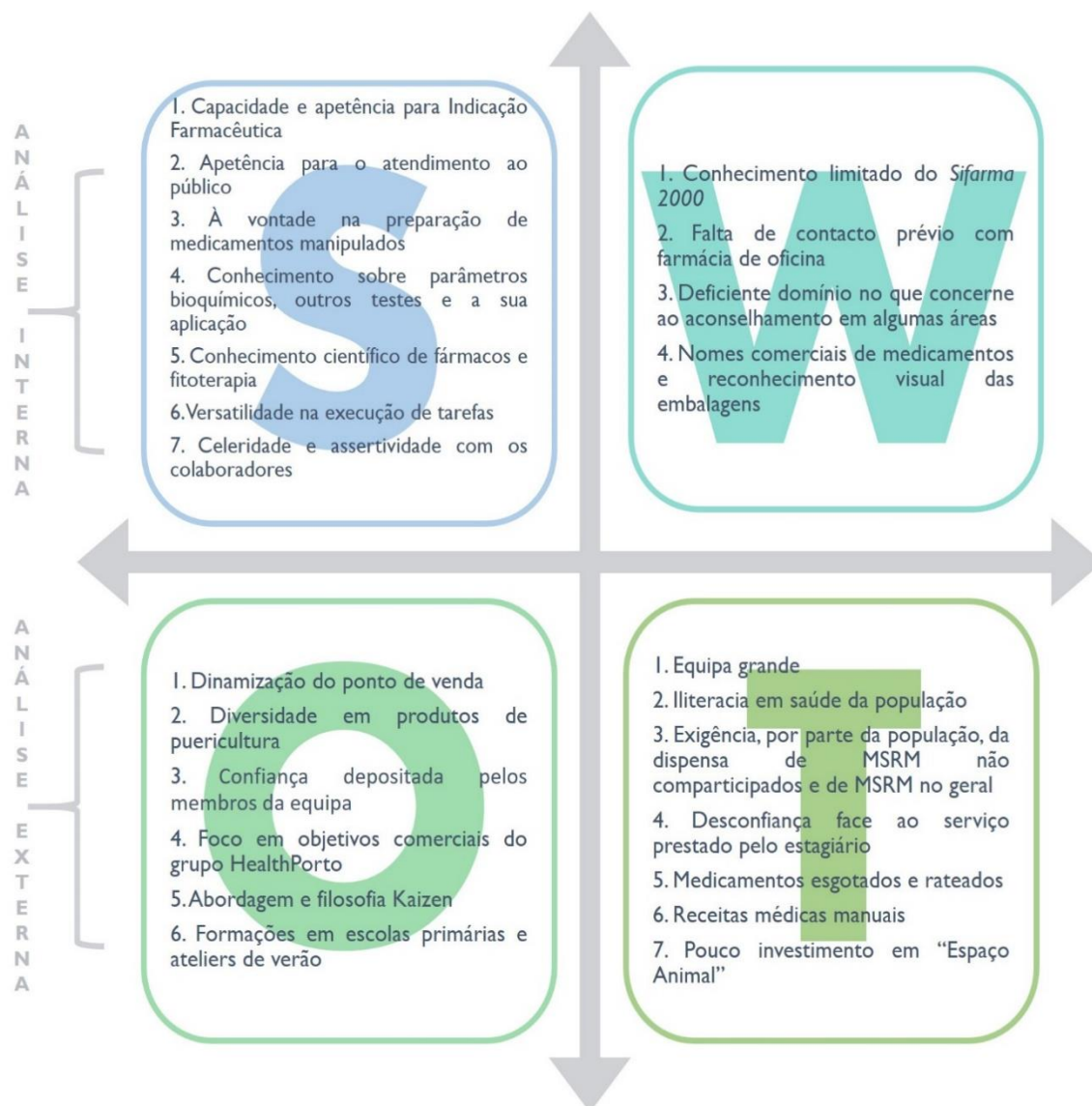


Figura 7 - Esquema-resumo da análise SWOT por mim proposta.

3.1. Pontos fortes

3.1.1. Capacidade e apetência para indicação farmacêutica

Ao longo do decorrer do estágio e, após ganhar apetência para o atendimento ao público autónomo e responsável, fui capaz de pôr em prática os conhecimentos adquiridos por meio de diversas unidades curriculares – nas quais o enfoque principal foi a automedicação, cujo objetivo é a segura cedência de medicamentos *over the counter* (OTC'S), MNSRM-EF e produtos de saúde, para o tratamento de afeções menores e autolimitadas – tal tarefa requer uma correta avaliação dos sintomas, sinais e queixas do doente, assim como é da responsabilidade do farmacêutico a correta indicação de medidas quer farmacológicas quer não farmacológicas, que possam culminar no alívio e tratamento do problema de saúde apresentado.

Como tal, sinto que não tive dificuldades na comunicação com os utentes, na identificação dos problemas de saúde inerentes às queixas e nas medidas a implementar para que a sua resolução fosse mais rápida, indolor ou eficaz. Contudo, houve situações em que a decisão mais sensata passou por direccionar o utente ao médico ou a outro profissional de saúde mais especializado para o correto diagnóstico e eventual tratamento [2, 9].

3.1.2. Apetência para o atendimento ao público

O atendimento ao público é uma tarefa que, a meu ver, exige uma grande capacidade de gestão de ferramentas – quer tecnológicas, cujo domínio informático e conhecimento do *software* são fundamentais para tirar proveito do que o desenvolvimento técnico proporcionou para a sustentabilidade e rastreabilidade do negócio – mas também ao nível intelectual e emocional – onde é preciso não só saber manter uma postura de constante conhecimento científico, mas também de estabilidade emocional perante as diversas situações com as quais seja necessário lidar. Como tal, assertividade e respeito pelo próximo, assim como o direito à objecção de consciência, são medidas que devem ser aplicadas de modo a garantir a melhor prestação de serviços [6].

Apesar de considerar que minha formação em comunicação e preparação psicológica para o atendimento ao público foi pobre, por outro lado admito que o curso contribuiu para a minha evolução pessoal, devido às diversas apresentações orais às quais fui sujeita, e que indiretamente me facilitaram esta tarefa.

3.1.3. À vontade na preparação de medicamentos manipulados

Salvo raras exceções, os medicamentos dispensados na farmácia têm origem industrial. Os medicamentos manipulados vêm colmatar lacunas terapêuticas, por permitirem a preparação em pequena escala, de formas farmacêuticas adaptadas às necessidades individuais dos doentes. Tal preparação é feita em conformidade com as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados (BPPMM) [2].

Neste sentido, e sabendo que a farmácia Avenida estava munida de instalações, materiais e matérias-primas adequados para a preparação de tais medicamentos, fui capaz de pôr em prática os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Farmácia Galénica e, como tal, foi-me solicitada a preparação de Fórmulas Magistrais – medicamentos preparados segundo receita médica, destinados a um doente em específico [10, 11]. Assim sendo, foi-me dada inteira autonomia para elaborar as fichas de preparação, a preparação, acondicionamento e rotulagem dos medicamentos, com a supervisão de pelo menos um farmacêutico responsável e com o auxílio dos mais variados meios de informação, como a Farmacopeia Portuguesa IX

e outras fichas de preparação elaboradas previamente, e sempre em conformidade com as BPPMM.

Durante a minha permanência na farmácia tive oportunidade de preparar:

- Soluções alcoólicas de ácido bórico à saturação;
- Pomadas de vaselina enxofrada;
- Creme de Diprosone N.V. 0,5 mg/g creme e ATL[®] creme hidratante.

3.1.4. Conhecimento sobre parâmetros bioquímicos, outros testes e a sua aplicação

É sabido que, hoje em dia, a população portuguesa está cada vez mais preocupada com a saúde e bem-estar. Como tal, a procura de serviços de despiste precoce de doenças, assim como o acompanhamento e manutenção dos parâmetros bioquímicos desejáveis após diagnóstico de doenças cardiovasculares, foi uma tarefa diária na Farmácia Avenida, na qual participei ativamente.

De notar que grande parte da população interessada se apresentava em faixas etárias mais avançadas e, por isso, tratavam-se maioritariamente de utentes com doenças crónicas, como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridémia. Noutras situações, os utentes procuravam um rápido *check-up*, por terem antecedentes familiares de tais comorbilidades. Portanto, foi importante educar a população para hábitos alimentares mais saudáveis, e salientar a importância da prática de exercício físico de forma regular, de modo a tentar a melhoria dos parâmetros bioquímicos medidos.

Estas foram tarefas com as quais me senti bastante à vontade por ter conhecimento prévio nas mesmas – obtive, no ano de 2016, certificado de formação no âmbito da “*deteção e controle dos fatores de risco das doenças cardiovasculares*”, conferido pela Delegação Centro da Fundação Portuguesa de Cardiologia, em Coimbra.

Entre os vários Serviços Farmacêuticos disponibilizados na farmácia, pude intervir mais de perto nos seguintes:

- Análise sumária da urina;
- Testes de gravidez;
- Medição da massa corporal, altura e Índice de Massa Corporal (IMC);
- Medição da glicémia, em jejum ou pós-prandial;
- Medição do colesterol total, em jejum;
- Medição de triglicéridos, em jejum;
- Medição do perfil lipídico;

- Medição da pressão arterial.

Para além do teste de gravidez, por razões óbvias, a análise sumária da urina foi o teste que mais se desviou do padrão comum de faixas etárias. Este, era maioritariamente procurado por mulheres em idade fértil e sexualmente ativas, com recidivas frequentes de infeções urinárias. Considero que pude intervir proativamente na consciencialização da importância da toma correta de antibióticos, assim como promover o uso de suplementos alimentares, produtos de higiene íntima e dispositivos médicos capazes de reforçarem o sistema imunitário e protegerem o trato urinário. Foi importante a comunicação e articulação com outros profissionais de saúde e, sempre que possível, os casos em que se suspeitou de infeção bacteriana foram devidamente encaminhados para o médico.

De salientar também o facto de a Farmácia Avenida ter a distinção de *Unidade de Apoio ao Hipertenso*, por estar dotada de formação e munida do equipamento *OMRON 907*, um dispositivo médico de medição da pressão arterial de forma automática e precisa, capaz de incluir compasso de espera e repouso na medição, que é obtida por meio da média de três leituras sucessivas, o que reduz significativamente o efeito da bata-branca e, portanto, tratar-se-á de uma alternativa fiável à medição no consultório médico, seguindo as recomendações da diretiva ESH/ESC 2018 [12-14].

3.1.5. Conhecimento científico de fármacos e de fitoterapia

Durante o período da minha formação prática, considero que os meus conhecimentos teóricos me surpreenderam – por um lado, porque sei que as bases de Farmacologia e Fitoterapia que o Mestrado Integrado me proporcionou são riquíssimas – e, por outro, porque os meios técnicos ao meu dispor complementaram de forma harmoniosa as áreas nas quais me senti menos preparada. Assim, sempre que os utentes procuraram esclarecer dúvidas, nos termos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM'S), efeitos secundários, composição química, posologias, dentre outros, fui capaz de auxiliá-los da forma mais célere possível e, quando senti que o meu conhecimento poderia ser limitado, procurei fontes fidedignas que me ajudaram a evoluir em termos de conhecimento. Neste aspeto, a ajuda da equipa foi fundamental para a partilha do saber.

3.1.6. Versatilidade na execução de tarefas

Tendo sido o meu primeiro estágio em farmácia de oficina, todas as tarefas inerentes a esta área me eram praticamente desconhecidas. Tive a felicidade de ser integrada numa equipa altamente competente e capaz de realizar as mais variadas tarefas, pelo que posso inferir

que todos os elementos dominavam os meios informáticos e de gestão, sabiam muito de *marketing* e finanças, bem como eram dotados de muito conhecimento científico e de experiência de atendimento ao público. Apesar da polivalência, as tarefas estavam distribuídas pelos membros da equipa, de forma a que houvesse equidade na sua realização e, como tal, tive oportunidade de cooperar com todos os colaboradores na execução das mesmas.

A orientação que me foi dada nas diferentes tarefas foi fundamental para o meu crescimento pessoal e enquanto futura farmacêutica, pois este ofício exige conhecimentos multifacetados. Contudo, admito que o meu saber ainda estará limitado dentro daquilo que a farmácia comunitária tem para oferecer.

Para além do atendimento ao público, aconselhamento farmacêutico e todas as tarefas inerentes à dispensa de medicamentos ou produtos de saúde, realizei inúmeras atividades no *back-office*, invisíveis aos olhos dos utentes mas essenciais para a sustentabilidade e rentabilidade do negócio. De destacar:

- A utilização das ferramentas de gestão disponíveis por meio do *software*, o Sifarma 2000®, nomeadamente:
 - Receção de encomendas e sua respetiva gestão pelos diferentes armazenistas disponíveis;
 - Devolução de medicamentos e produtos de saúde;
 - Regularização de notas de crédito;
 - Correção de preços, impressão de etiquetas;
 - Contagens físicas, verificação e regularização dos *stocks* e respetivas datas de validade;
 - Regularização e atualização de fichas de clientes;
 - Gestão de reservas;
 - Obtenção e confirmação das listagens de compra e venda de produtos.
- Organização e arquivação de faturas;
- Reposição e reorganização de *stocks* na zona de atendimento ao público;
- Preparação de montras, lineares e campanhas promocionais na sala principal da farmácia;
- Conferência de receituário;
- Reposição de *stock* no robô;
- Reposição e organização de medicamentos e produtos de saúde, por ordem alfabética, no armazém;

- Esta tarefa, apesar de feita de forma pouco regular, era necessária, principalmente, ao início de cada mês, porque encomendas de determinados laboratórios eram feitas em maior volume. Como tal, a capacidade de armazenamento do robô era, por vezes, ultrapassada para embalagens de maiores dimensões, ou que não fossem adequadas, pela sua forma ou acondicionamento secundário, a serem colocadas no mesmo. Neste espaço também se encontravam produtos de saúde que não coubessem na sala de atendimento ao público, organizados à parte dos medicamentos, normalmente segregados por marcas e público-alvo.
- Medição de parâmetros bioquímicos;
- Preparação de medicamentos manipulados e documentação a estes associada;
- Preparação individualizada da medicação;
- Preparação de medicação para lares – uma parceria da Farmácia Avenida com a Santa Casa da Misericórdia em que, diariamente, eram entregues receitas médicas provenientes dos mesmos, e cujo objetivo era proporcionar uma rápida cedência dos medicamentos em falta.

3.1.7. Celeridade e assertividade com os colaboradores

No que concerne à minha postura durante o estágio, tentei ao máximo pautar-me pelo respeito pelo próximo. Fui capaz de ouvir proactivamente, aprendendo pelo exemplo dos meus colegas, mas também retroativamente – relembrando aspetos menos positivos da minha prestação – que viriam a servir de lição para momentos futuros.

Várias foram as ordens que recebi durante o estágio, pelo que tentei executar as tarefas com o maior profissionalismo, zelo e autonomia. Sinto também que a equipa recebeu as minhas ideias e opiniões de forma bastante construtiva, pelo que me senti integrada em todo o percurso.

3.2. Pontos fracos

3.2.1. Conhecimento limitado do Sifarma 2000®

A meu ver, este foi o motivo mais limitante com que me defrontei, pela exigência de conhecimentos que o *Sifarma 200*® requer. Como tal, penso que deveria existir um maior investimento, por parte da faculdade, em formação intensiva do mesmo, que teria conteúdo suficiente para até integrar uma unidade curricular do mestrado integrado.

Em suma, este foi o principal motivo que adiou o meu à vontade para lidar com o atendimento ao público sem depender de terceiros.

3.2.2. Falta de contacto prévio com farmácia de oficina

Sendo este o meu primeiro estágio em farmácia comunitária, senti que no primeiro mês fiquei assoberbada com informação, porque todas as tarefas diárias exigiam memorização e especial atenção da minha parte. Por vezes, os colegas de equipa tinham dificuldade em abrandar na execução das mesmas, pela força do hábito, e pela pressão que existe, em dados momentos, na zona de atendimento ao público. A assistência passiva ao atendimento foi o método mais utilizado para a aprendizagem, que foi bem recebida pela maioria dos utentes; não obstante, a atenção estava sempre virada para o mesmo, o que dificultou a colocação de dúvidas durante o decorrer da tarefa. Quanto às tarefas do *back-office*, estas foram mais facilmente consolidadas, por a comunicação com o restante *staff* ser mais fácil.

3.2.3. Deficiente domínio no que concerne ao aconselhamento em algumas áreas

É certo e sabido que, apesar da multiplicidade de unidades curriculares que o curso me ofereceu, houve coisas que ficaram menos bem aprendidas – ou porque as abordagens foram feitas de forma mais superficial, ou porque o método de ensino não promoveu a memorização do seu conteúdo, por falta de dinâmica e ênfase. Como tal, não posso deixar de referir as afeções óticas e ópticas – que, mesmo com os anos de experiência da equipa, eram por vezes complicadas de interpretar. Se, por um lado, o ónus de aconselhar produtos para finalidades otológica e oftalmológica é elevadíssimo, em termos de responsabilidade – por outro exige formação e conhecimentos redobrados para que se saiba como intervir, e em que casos os mesmos deverão ser encaminhados para outros profissionais de saúde.

Outra área em que senti bastante dificuldade, e na qual não prescindia de uma segunda opinião, diz respeito a afeções da pele. Perturbações ao nível da mesma são muito variadas e como tal, facilmente poderão ser mal interpretadas. Sendo o diagnóstico correto a principal forma de reverter ou solucionar tais problemas, e que a maioria dos produtos capazes de resolverem a doença são sujeitos a receita médica, a referenciação para o dermatologista era, muitas vezes, a decisão mais prudente.

3.2.4. Nomes comerciais de fármacos e reconhecimento visual das embalagens

No meu entender, é racional que o curso nos prepare para conhecer a Denominação Comum Internacional (DCI) ao invés do nome comercial dos medicamentos. No entanto, em termos práticos, este conhecimento faz muita falta ao nível da farmácia comunitária – por exemplo, quando os utentes pretendem esclarecer dúvidas e não sabem o nome dos princípios

ativos, ou quando pronunciam de forma errada as marcas – daí resultam dificuldades no diálogo e ambiguidades, pela incapacidade de compreender as dúvidas do utente. Portanto, a correlação entre o DCI e o medicamento de referência foi algo que fui memorizando ao longo da minha aprendizagem, partindo do auxílio quer do *Sifarma 200*[®], quer dos colegas de equipa e quer da minha memória visual.

Outra grande dificuldade foi a incapacidade de reconhecer as características de todos os acondicionamentos secundários respeitantes a um mesmo medicamento – por não terem um aspeto semelhante entre si, vi a tarefa da dispensa dificultada neste âmbito. Ainda mais, sabendo que a farmácia estava dotada de robô, tornava-se complicado a memorização das embalagens, uma vez que ficam fora do alcance ocular. Muitas vezes, aquando da dispensa, os utentes polimedicados não sabiam os laboratórios da sua medicação, nem tão pouco as cores da embalagem – pelo que era necessário consultar as fichas de clientes e as respetivas vendas ou, quando não se tratassem de clientes habituais, chamar todas as alternativas que estivessem armazenadas no robô – tarefa essa que se revelava morosa e se refletia, por vezes, em utentes insatisfeitos e desconfiados.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Dinamização do ponto de venda

A constante vontade em inovar foi notória no ponto de venda. Como tal, o resultado foi uma maior afluência à farmácia, por existirem atividades direcionadas para clientes de certas faixas etárias.

Entre os eventos, de salientar o dia de degustação – neste caso, aliado às consultas de nutrição e dietética da *EasySlim*[®], que ocorriam semanalmente no gabinete de atendimento da farmácia, e que me permitiram conhecer alguns dos produtos de dietética disponíveis para venda na farmácia. Considero esta atividade de extrema importância, porque me dotou de maior credibilidade aquando do aconselhamento destes mesmos produtos. Quanto aos suplementos alimentares da referida dieta, fui também capaz de adquirir conhecimento acerca dos mesmos pela presença da nutricionista, mas também através dos membros da equipa, que previamente receberam formação acerca dos mesmos.

Outras atividades e formações que tive oportunidade de fazer parte foram no âmbito da suplementação, bem-estar e medicação, em que delegados ou representantes das marcas *Viterra*[®], *Pfizer*[®] e *ViV Nutri*[®] deram breves atualizações e revisões práticas acerca dos produtos não sujeitos a receita médica, constantes nos catálogos da respetiva empresa. Tais for-

mações foram uma mais valia nos termos de alinhamento de produtos, nas quais pude aprender como correlacionar produtos de diferentes marcas para uma mesma função, mas também nos termos de desenvolver o *cross-selling* e prestar um melhor aconselhamento farmacêutico.

Quanto à área de dermocosmética, várias foram as iniciativas aliadas à marca Filorga® – desde diagnósticos de pele e quais os produtos a usar mediante os resultados – mas também testes capilares e aconselhamento da gama Lazartigue® e *workshops* de cuidados diários para a pele. Para além da oportunidade de aprender diretamente com a conselheira, a farmácia tinha ao seu dispor tabelas-resumo acerca de todos os produtos, que me auxiliaram na consolidação de conhecimentos.

Ainda antes do final do meu estágio, houve um dia dedicado a rastreios de insuficiência venosa – o qual contribuiu para a consciencialização desta doença, e permitiu também aprofundar o meu saber acerca dos tipos de meias usados para esta finalidade, bem como as alternativas terapêuticas que deverão ser usadas mediante a gravidade e o avançar da doença.

Posteriormente, ainda foi disponibilizado à farmácia um aparelho de diagnóstico de pele. Como tal, foi possível conhecer o fototipo de pele dos clientes – permitindo aconselhar protetores solares adequados a cada perfil – assim como saber o nível de hidratação, oleosidade ou de envelhecimento dos vários tipos de pele. Tal iniciativa impulsionou a venda de produtos cosméticos adequados ao problema de cada cliente e, indiretamente, permitiu-me conhecer melhor o que a farmácia tinha ao dispor.

Num outro domínio, de cariz mais social, houve campanhas de recolha de material escolar, em que os clientes puderam, em troca, desfrutar de sessões de *reiki* gratuitas, assim como *workshops* de meditação para crianças.

3.3.2. Diversidade em produtos de puericultura

Desde cedo verifiquei que uma das grandes apostas desta farmácia é a área de puericultura. Esta categoria assegurava entre um terço a metade do lineares disponíveis no ponto de venda, pelo que se pode inferir a importância que é dada às crianças neste espaço. Como tal, tive oportunidade de aprender muito acerca deste tópico – tendo inclusive frequentado uma formação da Danone, acerca do novo Aptamil Prosyneo HA®, que falou da importância da educação do sistema imune e do microbiota para a população pediátrica. Aprendi também os constituintes fundamentais que um bom leite deverá incluir, tendo então aconselhado os mesmos de forma mais responsável e criteriosa.

3.3.3. Confiança depositada pelos membros da equipa

Tal como já dito anteriormente, os colaboradores da farmácia foram prestáveis, zelando pelo meu bem-estar e orientação ao longo de todas as atividades. Então, tive oportunidade de crescer enquanto pessoa e futura profissional de saúde, e de integrar uma equipa forte, dinâmica e com espírito de entreatajuda, focada num ideal comum – cuidar dos clientes, tal como dita o slogan da farmácia, “sempre a cuidar de si”.

Foi notória a confiança que foi depositada em mim. Desde cedo que me foram designadas tarefas, as quais tive de desempenhar de forma autónoma, sempre salvaguardada pela prontidão da equipa em esclarecer dúvidas que eventualmente pudessem surgir.

3.3.4. Foco em objetivos comerciais do grupo HealthPorto

Os objetivos comerciais, que consistem em vender um dado volume de OTC's de marcas concretas, revelaram-se um grande desafio para mim. Assim sendo, senti necessidade de me informar melhor acerca dos mesmos. Este método contribuiu para uma maior rotação de *stocks*, por evitar a dispensa constante do produto *top of mind* de cada categoria, sem nunca penalizar ou impingir ao doente algo que não fosse ao encontro das suas necessidades. No fundo, trata-se de um método que pretende alargar os horizontes ao nível da indicação farmacêutica, e que dá destaque a produtos pouco procurados pelo público.

3.3.5. Abordagem e filosofia *Kaizen*

Esta abordagem, assente na melhoria contínua e na estratégia competitiva a longo prazo, foi importante no meu percurso – ajudando-me a consolidar conhecimentos anteriormente obtidos na unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade [15]. Esta forma simples, de colocar em prática conhecimentos teóricos previamente adquiridos, alertou-me para a importância de ver além do conhecimento científico – um farmacêutico, capaz de aplicar estratégias de *marketing* e gestão, será sempre o elo fundamental para a sustentabilidade e sucesso do negócio.

3.3.6. Formações em escolas primárias e ateliers de verão

Esta terá sido uma das oportunidades que considero como mais valiosa nos termos da minha formação prática. Durante a permanência na farmácia, fui desafiada por membros da equipa para integrar projetos educativos, no papel de palestrante, para faixas etárias mais jovens, compreendidas entre os três e doze anos de idade.

Assim, resultaram duas atividades – a primeira, no âmbito da reciclagem de medicamentos de uso humano (MUH) e medicamentos de uso veterinário (MUV), passíveis de dispensa na farmácia comunitária. Esta atividade deu ênfase à importância do VALORMED [16], explicando os intervenientes na gestão de resíduos medicamentosos, assim como pretendeu a educação da audiência para os perigos, quer ambientais quer para a saúde humana, quando o ciclo de vida dos MUH e MUV não é respeitado.

A segunda e última atividade teve como campo de ação a proteção solar, e pretendeu elucidar sobre os perigos e vantagens da exposição ao sol, quando feita de forma imprudente ou responsável, respetivamente. Também educou para a aplicação correta do protetor, a importância da hidratação, entre outras medidas fundamentais para a prevenção de afeções dermatológicas resultantes desta exposição.

3.4. Ameaças

3.4.1. Equipa grande

Tratando-se de uma equipa de colaboradores de dimensão razoável, houve momentos em que tal se refletiu em falta de oportunidade de prestar atendimento ou de realizar outro tipo de tarefas, por já estarem devidamente encaminhadas. Isto porque, nas horas de maior movimento e azáfama, a equipa estava toda presente e, havendo só quatro balcões de atendimento, era dada prioridade aos profissionais mais dotados de capacidade de satisfazerem as necessidades dos clientes, que querem despende o menor tempo possível na farmácia e serem atendidos com a maior eficácia. Neste caso, a solução passou, muitas vezes, por assistir passivamente ao decorrer dos atendimentos, auxiliando o farmacêutico ou técnico em tudo o que precisasse.

3.4.2. Iliteracia em saúde da população

Foram vários os momentos em que me deparei com situações em que denotei a falta de compreensão ou a incorreta utilização de produtos de saúde.

Numa era claramente marcada pelo uso da tecnologia, houve também situações em que fui confrontada com opiniões erráticas, baseadas na pesquisa em fontes de informação que considero pouco fidedignas, ou mesmo na opinião de terceiros, como vizinhos ou familiares sem formação em saúde. A desconfiança sobre a eficácia dos tratamentos farmacoterapêuticos instituídos pelo médico, dos conselhos prestados pelo farmacêutico ou mesmo a

opinião negativa e pré-formada acerca dos medicamentos genéricos, pelo seu preço tendencialmente mais baixo face ao medicamento de referência, foram situações com que me defrontei diariamente.

A instrução para a saúde é importante, no sentido em que garante a credibilidade profissional, da mesma maneira que a população se torna mais consciente da responsabilidade que tais empregos encerram. Como tal, e sabendo que o farmacêutico interage diretamente com os utentes, é importante contribuir, no dia a dia, para a literacia em saúde.

3.4.3. Exigência, por parte da população, da dispensa de MSRM não comparticipados e de MSRM no geral

A meu ver, esta foi uma das maiores ameaças, não só como estagiária, mas também nos termos da responsabilidade própria desta profissão. Várias foram as situações em que utentes solicitaram a dispensa de MSRM não comparticipados, alegando que *‘o preço do medicamento é o mesmo’*, *‘a aquisição de receita tem custos associados’* ou que *‘o médico não quis prescrever o medicamento’*. Como resultado poderão existir omissões da medicação, pelo facto de o doente fazer a manutenção de um tratamento não prescrito pelo médico e que poderia ser de uso limitado. Portanto, torna-se importante a articulação quer entre profissionais de saúde quer para com os doentes, utilizando a ferramenta das Vendas Suspensas com discernimento, e o mínimo possível.

Noutros momentos, os utentes mostraram-se intransigentes com a negação da dispensa de tais produtos, referindo que os *‘obtiveram sem quaisquer problemas noutras farmácias’*.

3.4.4. Desconfiança face ao serviço prestado pelo estagiário

Apesar de estar ciente de que o meu conhecimento não se equipara ao adquirido, por diversos anos, pelos restantes colaboradores, houve momentos em que me senti capaz de prestar aconselhamentos e que, no entanto, os utentes puseram em questão a minha opinião, solicitando a comparência de *‘alguém com mais experiência’* ou tentando encontrar uma validação para os mesmos. No entanto, considero que tal atitude por partes dos utentes será justificável, uma vez que estará em causa a saúde dos mesmos, em que o fator *‘experiência’* é de grande importância – e me permitiu a partilha e consolidação de conhecimentos.

3.4.5. Medicamentos esgotados e rateados

Os medicamentos esgotados ou rateados são uma ameaça à boa prática da profissão, no sentido em que os utentes ficam insatisfeitos e não compreendem os motivos adjacentes a

tais quebras de aprovisionamento. Por vezes tornou-se complicado justificar a falta de disponibilidade de opções terapêuticas para situações agudas de considerável gravidade, também como para doentes polimedicados de forma crónica, que ficam altamente penalizados com a falta dos mesmos.

Noutras situações, os doentes mostraram-se inflexíveis na troca do medicamento de marca para o respetivo genérico, pela falta do primeiro – preferindo a suspensão da terapêutica à substituição pelos medicamentos genéricos. Como tal, foi importante a desmistificação acerca deste assunto, utilizando um discurso coerente e adaptado ao grau de instrução de cada utente.

3.4.6. Receitas médicas manuais

Raras foram as vezes que não precisei de auxílio para a interpretação e verificação do receituário manual. Também muitas vezes não se reuniram as condições para a dispensa da mesma, por estar incompleta, inválida ou por faltarem medicamentos no arsenal da farmácia.

Acima de tudo, importa realçar a frequente ilegibilidade inerente a este tipo de receitas, capaz de colocar em causa a segurança do doente. Este método é suscetível de gerar mais erros terapêuticos – por exemplo, quando o medicamento aviado não corresponde ao prescrito, ou quando a posologia, dosagem ou forma farmacêutica são, de alguma forma, mal interpretadas pelo farmacêutico.

3.4.7. Pouco investimento no “Espaço Animal”

A meu ver, os Produtos de Uso Veterinário (PUV) foram uma das categorias de produtos menos dispensados e aconselhados ao longo do estágio. A razão provável será o meio na qual a farmácia se encontra – um centro urbano e familiar, onde somente os animais de estimação predominam. Com tal, senti grande deceção pela falta de oportunidade em aprofundar conhecimentos, por considerar que a falta de investimento em “espaços animais” se reflete quer em perdas potenciais de lucros, quer nos termos de aprendizagem numa área que é do âmbito do aconselhamento farmacêutico.

Sendo que a maioria dos produtos eram destinados a cães e gatos, os PUV com rotação de stock consistiam em pílulas de prevenção do cio e da pseudogestação, desparasitantes internos e externos e formulações de leite para cachorros. Portanto, esta foi a área à qual me limitei, nos termos de aplicação e desenvolvimento de novos conhecimentos.

4. CASOS CLÍNICOS

4.1. Caso I – Medicamentos de Uso Veterinário

Um senhor dirige-se à farmácia, solicitando a dispensa de um medicamento para o seu cão. Após análise da receita do veterinário, verifico que na mesma consta “Tramadol 100mg”, que apesar de se tratar de um MUH, também é capaz de aliviar dores musculoesqueléticas e articulares agudas e/ ou crónicas, de origem canina.

Sabendo da adequação da prescrição, e que este princípio ativo deve ser ajustado mediante o peso do cão (recomenda-se a dosagem de 2 a 4 mg/kg) [17], não pude ficar indiferente com as indicações de posologia solicitadas pelo veterinário, que pedia a toma de meio comprimido a cada 12 horas. Isto porque, as apresentações disponíveis (isto é, todas as detentoras de Autorização de Introdução do Mercado (AIM)) [18] deste comprimido são de libertação prologada e, como tal, a sua quebra irá alterar a sua farmacocinética e, conseqüentemente, poderá colocar em causa a sua eficácia e farmacodinamia.

Como tal, tomei a liberdade de contactar o médico veterinário, por forma a explicar esta questão e na tentativa de solicitar a troca da dosagem – por saber da existência de cápsulas doseadas a 50mg de cloridrato de tramadol, assim como de gotas orais com 100mg de tramadol por cada mililitro de solução [18]. Visto que o médico veterinário concordou com tal alteração – procedi em conformidade, escolhendo uma cápsula de libertação imediata [19]. Dada a natureza desta última, expliquei ainda que, caso o cão rejeitasse a toma da cápsula, seria possível a abertura da mesma e a mistura com a ração de alimentação, desde que esta fosse ingerida na totalidade, por forma a evitar alterações ao nível da dose.

4.2. Caso II – Halitose

Senhora queixa-se que a filha sofre de halitose, e que esta parece não desaparecer de forma alguma, uma vez que garante que a mesma tem uma boa higiene oral.

Comecei por colocar as seguintes questões, de modo a perceber a causa do problema:

- “A sua filha fuma?” – resposta negativa;
- “Sofre de algum transtorno gastrointestinal?” – resposta afirmativa;
- “De que natureza?” – a senhora explicou a filha sofria de azia e pirose epigástrica constante – pelo que considereei esta como a causa provável da halitose; apesar de a senhora não saber em concreto a doença, deduzi que a mesma deveria enquadrar em Refluxo Gastroesofágico (RGE) ou Gastrite e Úlcera péptica provocada por *Helicobacter pylori*;

- “Faz ou fez algum tratamento para resolver a doença?” – ao que me respondeu afirmativamente, e que o tratamento teria sido recentemente finalizado;
- “Costuma utilizar algum colutório na higiene oral diária?” – tendo sido a resposta afirmativa, e referindo o uso diário de Tantum Verde[®], na forma pura;
- “A sua filha queixa-se de boca seca?” – sim.

Afastada a hipótese de a doença ser a causa direta, e sabendo então que:

→ as doenças acima referidas são normalmente tratadas por meio de Inibidores da Bomba de Protões (IBP's) – e que um dos efeitos secundários da sua utilização é a xerostomia [20, 21];

→ e que uso de Tantum Verde[®] no estado puro somente é aconselhado para processos inflamatórios bucais, dado o seu elevado teor de álcool [22],

sugeri a troca do referido colutório por outro, mais adequado ao uso diário por não conter álcool - Bexident[®] Fresh Breath Colutório – que apresenta como principais benefícios a eficaz neutralização de odores, a manutenção do hálito fresco e o combate da xerostomia [23].

Sensibilizei também para outras medidas não farmacológicas, nomeadamente a importância da utilização de raspadores de língua para a melhoria do hálito e para a total eliminação de biofilmes bacterianos, ao que a cliente mostrou interesse em adquirir um. Aproveitei para explicar que uma língua saudável deverá ter tom rosado e que, caso tenha aspeto esbranquiçado, poderá estar colonizada por placa bacteriana ou fungos.

Terminei o aconselhamento falando de outras medidas não farmacológicas, que passam por evitar comidas muito condimentadas, fritos ou outras gorduras e determinados alimentos que contribuem para o mau hálito – como a cebola e o alho.

Finalmente, incitei para a procura de um profissional de saúde especializado, como um médico dentista ou gastroenterologista, na eventualidade de os sintomas não desaparecerem com as medidas sugeridas, podendo a causa adjacente ser uma doença mal resolvida.

5. CONCLUSÃO

A importância da farmácia comunitária é de tal dimensão que posso considerar que esta estrutura assenta num dos pilares que constituem o Serviço Nacional de Saúde – na sua grande maioria, tratam-se de negócios locais e familiares, mas cujos serviços de proximidade são de total relevância para a promoção da saúde.

Esta experiência permitiu-me consolidar conhecimentos teóricos e evoluir enquanto pessoa e futura profissional de saúde. Tirei proveito do meu percurso académico, centrado em todos os aspetos que envolvam o medicamento, e aprendi a vislumbrar o doente e o cidadão em geral como matéria prioritária nesta vertente farmacêutica.

Em jeito de conclusão, este estágio consciencializou-me para a exigência que este ofício requer, no sentido de que dele dependem a saúde populacional, ambiental e animal. Enquanto estagiária, defrontei-me com responsabilidades equivalentes às exigidas a qualquer profissional experiente e, como tal, tentei ao máximo seguir os valores constantes no código deontológico farmacêutico. Por fim, posso rematar que esta profissão de atendimento ao público é de extrema exigência na atualidade, e compete ao farmacêutico desempenhar a sua profissão em prol da ciência, lutando por uma sociedade mais informada ao nível pessoal – consciente da sua saúde e bem-estar – e ao nível ambiental, preocupada com a sustentabilidade da natureza e dos recursos que esta nos oferece.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E WEBGRÁFICAS

1. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas**. [Acedido a 25 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF2009)**. 3. ed. [Conselho Nacional da Qualidade]: 2009. [Acedido a 25 julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
3. Lei n.º 131/2015 de 4 de setembro da Assembleia da República, n.º 173/2015, Série I de 2015-09-04 (7010 – 7048). [Acedido a 25 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/70186154>
4. INFARMED, I.P. - **Lista de DCI - MNSRM-EF**. [Acedido a 12 julho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 25 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos farmacêuticos**. 1998. [Acedido a 12 julho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
7. Decreto-lei n.º 53/2007 de 8 de março do Ministério da Saúde, n.º 48/2007, Série I de 2007-03-08, (1492 – 1493). [Acedido a 12 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/519156>
8. HEALTH PORTO - **Health porto | grupo health porto**. [Acedido a 12 julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.healthporto.com/health-porto>
9. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas práticas de Farmácia Comunitária - Norma específica sobre Indicação Farmacêutica**. [Acedido a 25 julho de 2019]. Disponível na Internet:

- https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n005_00_norma_especifica_sobre_indicacyayo_farmaceyutica_5541776765afd9c982f505.pdf
10. Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho do ministério da saúde, n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02, (3441 – 3445). [Acedido a 13 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/261780>
 11. INFARMED, I.P. - **Medicamentos Manipulados** [Acedido a 13 julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
 12. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY - **ESC/ESH Arterial Hypertension (management of) Guidelines**. 2019. [Acedido a 13 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>
 13. PEROX FARMA - **UAH - unidades de apoio ao hipertenso**. [Acedido a 13 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://perox.updatemedicina.com/>
 14. PEROX FARMA - **Omron | 907** 2016. [Acedido a 13 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.peroxfarma.com/en/omron/blood-pressure/professional/907>
 15. KAIZEN INSTITUTE - **Definição de kaizen**. [Acedido a 14 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
 16. VALORMED - **Farmácia Comunitária**. [Acedido a 12 julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/13/spanfarmaciaspan-comunitaria>
 17. MEDVET – DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA - **Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 14 julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/5433>
 18. PRONTUÁRIO TERAPÊUTICO ONLINE - **Tramadol**. [Acedido a 14 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=tramadol&x=12&y=10&rb1=0>
 19. INFARMED, I.P. - **Folheto informativo: Informação para o utilizador: Tramadol Labesfal, 50 mg cápsulas**. [S.l.]: INFARMED I.P., 2018. [Acedido a 14 julho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33402&tipo_doc=fi
 20. NUNES, J. C., OLIVEIRA, L., MARTÍNEZ-SAHUQUILLO, Á. - Halitose: Estudo de prevalência e factores de risco associados numa unidade de saúde familiar. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Vol. 28. (2012). p. 344-349.

21. CUF - **Halitose**. [Acedido a 14 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/halitose>
22. INFARMED, I.P. - **Folheto informativo: Informação para o utilizador: Tantum verde 1,5 mg/ml solução para lavagem da boca**. [S.l.]: INFARMED, I.P., 2016. [Acedido a 14 julho de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8278&tipo_doc=fi
23. ISDIN - **Bexident Fresh Breath Colutório**. [Acedido a 14 julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/bexident/fresh-breath-colutorio>