



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

André Filipe Costa Maia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Revolução Digital na Área da Saúde: Farma 4.0” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Alexandra de Albuquerque Mendes de Sousa Dias, da Dra. Beatriz Valente Machado Cancela Costa e do Professor Doutor António Augusto Miranda Lemos Romão Donato 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 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

André Filipe Costa Maia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Revolução Digital na Área da Saúde: Farma 4.0” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Alexandra de Albuquerque Mendes de Sousa Dias, da Dra. Beatriz Valente Machado Cancela Costa e do Professor Doutor António Augusto Miranda Lemos Romão Donato e apresentados à faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação da prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2020

Eu, André Filipe Costa Maia, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014199021, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Revolução Digital na Área da Saúde: Farma 4.0” 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, 7 de setembro de 2020



(André Maia)

“Cada um tem de ser a mudança que quer ver no mundo.”

Mahatma Gandhi

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer ao Professor Doutor António Donato por me orientar nesta dissertação, por todas as ideias e sugestões lançadas que permitiram esta tese. É realmente um privilégio poder trabalhar com alguém com tanto *know-how*.

À Farmácia S. Miguel, à Dra. Maria Filomena Oliveira e ao Dr. Vitor Oliveira, por terem sido tão afáveis e generosos durante o meu estágio e a toda a restante equipa, em particular à Dra. Alexandra Albuquerque orientadora do estágio, pela vossa dedicação e por terem sido muito mais que colegas e mentores, um enorme obrigado.

À BasePoint Consulting Services e a toda a equipa, em particular à Dra. Beatriz Costa e Dra. Márcia Ferreira, agradeço todos os ensinamentos e conselhos, e todo o carinho com que me receberam.

A toda a minha família e amigos, que de algum modo participaram nesta minha caminhada, fico-vos muito grato.

À minha querida Joana, que sempre esteve ao meu lado, um obrigado de coração cheio por me ajudares a ser melhor, por toda a motivação, pelas repreensões e elogios, e principalmente por sempre me fazeres sentir único. Obrigado por tudo.

Por último, mas com grande parte do mérito do meu sucesso, agradeço aos meus pais e irmão. Este é um fruto do que vocês semearam. Muito obrigado por sempre me apoiarem e orientarem nas minhas decisões. Estou-vos eternamente grato por toda a dedicação que todos os dias me entregam. Sem vós, nada disto era possível, um profundo muito obrigado.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ABREVIATURAS.....	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. A FARMÁCIA S. MIGUEL.....	11
3. ANÁLISE SWOT	12
3.1. Pontos Fortes.....	12
3.1.1. Sifarma 2000®.....	12
3.1.2. Relacionamento em Equipa.....	12
3.1.3. Responsabilidade e Organização	12
3.1.4. Facilidade de Comunicação.....	12
3.2. Pontos Fracos.....	13
3.2.1. Aconselhamento Dermocosmético.....	13
3.2.2. Preparações de Uso Veterinário.....	13
3.2.3. Nomes Comerciais.....	13
3.3. Oportunidades	14
3.3.1. Integração na Equipa	14
3.3.2. Preparação de Manipulados	14
3.4. Ameaças	14
3.4.1. Situação Pandémica.....	14
3.4.2. Rutura de Stocks.....	15
3.4.3. Clientes Reticentes	15
4. CASOS PRÁTICOS	16
5. CONCLUSÃO.....	17
6. BIBLIOGRAFIA.....	18

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

ABREVIATURAS.....	20
1. INTRODUÇÃO	21
2. ANÁLISE SWOT	23
2.1. Pontos Fortes.....	23
2.1.1. Integração na Equipa	23
2.1.2. Espírito Crítico.....	23
2.1.3. Desenvolvimento nas Tecnologias de Informação.....	23
2.2. Pontos Fracos.....	24
2.2.1. Conhecimentos Gerais em Dermocosmética Pouco Profundos.....	24
2.2.2. Fundamentação de Alegações	24
2.2.3. Avaliação da Segurança de Ingredientes com Pouca Informação Disponível.....	24
2.3. Oportunidades	24
2.3.1. Aplicação em Contexto Real	24
2.3.2. Participação em Decisões.....	25
2.3.3. Acompanhamento Formativo Constante.....	25

2.4. Ameaças	25
2.4.1. Dependência de Clientes.....	25
2.4.2. Duração do Estágio.....	25
2.4.3. Formação Base de Ciências Farmacêuticas.....	26
2.4.4. Situação Pandémica.....	26
3. CONCLUSÃO.....	27
4. BIBLIOGRAFIA.....	28

PARTE III – REVOLUÇÃO DIGITAL NA ÁREA DA SAÚDE: FARMA 4.0

RESUMO.....	30
ABSTRACT.....	31
ABREVIATURAS.....	32
1. INTRODUÇÃO	33
2. A QUARTA REVOLUÇÃO INDUSTRIAL.....	34
2.1. História.....	34
2.2. Conceito Indústria 4.0.....	34
2.3. Ferramentas 4.0.....	35
3. A REVOLUÇÃO DIGITAL NA ÁREA DA SAÚDE.....	38
3.1. Mudanças de Paradigma	38
3.2. Medicina de Precisão.....	40
3.3. M-Health 2.0 / <i>Wearables</i>	41
3.4. Desafios.....	45
4. REVOLUÇÃO DIGITAL NO SETOR FARMACÊUTICO.....	46
4.1. Farmácia Comunitária	46
4.2. Ensaios Clínicos.....	47
5. FARMA 4.0.....	48
5.1. Desenvolvimento de Medicamentos.....	50
5.2. Produção	52
5.2.1. Modelos preditivos.....	54
5.2.2. Sistemas de Produção Farmacêutica Inteligentes.....	54
5.3. Distribuição Farmacêutica.....	57
5.4. Beyond the Pill.....	58
6. CONCLUSÃO.....	59
7. BIBLIOGRAFIA.....	61

ÍNDICE DE FIGURAS – PARTE III

Figura 1 - Sistema de Saúde 4.0	40
Figura 2 - Base do Modelo de Medicina de Precisão	41
Figura 3 - Modelo base do conceito m-Health.....	42
Figura 4 - Aplicação do modelo m-Health	44
Figura 5 - Proteus Digital Health - Proteus Discovery	44
Figura 6 - Modelo Operativo Pharma 4.0™	48
Figura 7 - Gastos (em mil milhões de \$) em I&D em todo o mundo em 2010 – 2024	49
Figura 8 - Desenvolvimento de um medicamento	50
Figura 9 - Diagrama CPbPAT – Subsistemas	55
Figura 10 - Funcionamento de uma Célula.....	55
Figura 11 - Configuração de um Sistema de Produção de Medicamentos	56

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA S. MIGUEL

ABREVIATURAS

ANF Associação Nacional de Farmácias

DCI Denominação Comum Internacional

SWOT *Strengths Weaknesses Opportunities Threats*

I. INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária representa na sociedade um local de saúde de proximidade com a população. O papel do farmacêutico na saúde pública, ainda que não exclusivamente, é sustentado pela execução das suas funções na farmácia comunitária. Neste ambiente, o farmacêutico possui funções muito diversificadas que vão desde a cedência de medicamentos à administração de injetáveis. Por se tratar de um local na qual a população confia e facilmente recorre, e por possuir profissionais com qualificações que o permitem, as farmácias têm vindo a aumentar o número e tipo de serviços disponibilizados, como é exemplo da vacinação contra a gripe desde 2007 e a dispensa de medicação hospitalar que foi instaurada no presente ano.¹

O percurso académico de todos os farmacêuticos passa obrigatoriamente pela farmácia comunitária através de um estágio curricular no último ano de estudos². Este estágio pretende fomentar todo o conhecimento adquirido ao longo do curso e transpô-lo para um ambiente real.

O presente relatório pretende descrever e decompor na forma de uma análise SWOT (*Strengths Weaknesses Opportunities Threats*), o meu estágio curricular, realizado na Farmácia S. Miguel sob orientação da Dra. Alexandra de Albuquerque Mendes de Sousa Dias.

2. A FARMÁCIA S. MIGUEL

O estágio curricular decorreu entre as datas de 6 de janeiro e 25 de julho de 2020, sendo que foi interrompido pela suspensão dos estágios curriculares, com vista a minimizar o risco de contágio por COVID-19, entre as datas de 17 de março e 1 de maio.

A Farmácia S. Miguel situa-se na Rua Vale de S. Miguel, pertencente à freguesia de Eiras, numa zona onde a densidade populacional é mediana, e onde o tipo de clientes são maioritariamente assíduos e não de passagem.

A direção técnica da farmácia é assegurada pela Dra. Maria Filomena Duarte Cardoso Oliveira que em conjunto com o Dr. Vitor Oliveira, contabilista e gestor da farmácia, são os proprietários da mesma. Na equipa estão mais duas farmacêuticas, a Dra. Alexandra Dias, Farmacêutica Substituta e orientadora do estágio, e a Dra. Cátia Ferreira, responsável de compras. Também da equipa fazem parte os Técnicos de Farmácia Ricardo Oliveira, Sílvio Marques e Tiago Simões.

A Farmácia faz parte da rede de Farmácias Portuguesas, da Associação Nacional de Farmácias (ANF), e também está integrada num grupo de farmácias, a Rede EloFarma, que proporciona acesso a diversos benefícios como preços de compra mais competitivos, materiais de *merchandising* entre outros apoios. O sistema informático utilizado é o Sifarma 2000[®], que é fornecido pela Glintt – Global Intelligent Technologies.

Esta farmácia integra a lista das farmácias com serviço 24h periódico, estabelecido pela ANF.

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT constitui uma ferramenta de análise, que incorpora duas dimensões: interna e externa. A dimensão interna é formada pelos Pontos Fortes e pelos Pontos Fracos, que estão diretamente relacionados com o meu desempenho. A dimensão externa é composta pelas Oportunidades e Ameaças, ou seja, a análise do meio envolvente.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Sifarma 2000[®]

Apesar de ter pouca experiência com o sistema Sifarma 2000[®], já conhecia, em traços gerais, o seu funcionamento pelo que a minha adaptação ao sistema foi relativamente simples. Na farmácia, principalmente o Técnico Sílvio, possui um forte *know-how* no programa, o que no decorrer do estágio permitiu que quaisquer dúvidas que surgiam eram rapidamente esclarecidas, principalmente por ele, mas também pelos restantes elementos da equipa. Para além disso ao longo do estágio fui explorando os vários tutoriais que existiam de modo a acelerar a minha prática no sistema.

3.1.2. Relacionamento em Equipa

Apesar da aprendizagem científica e formação prática serem a base do estágio, o estabelecer relações interpessoais também teve muita importância no meu desempenho. Desde o início do estágio que fui criando uma relação formal e informal muito positiva com todos os elementos da equipa. Isto permitiu maior facilidade para fazer questões e a pedir ajuda. Ao longo do estágio tentei sempre ser ativo e participativo, de modo a criar um ambiente de trabalho agradável.

3.1.3. Responsabilidade e Organização

A posição de um farmacêutico numa farmácia comunitária é de elevada responsabilidade, e pude perceber que as suas funções vão muito para além do propriamente dito atendimento ao público. Ao longo do estágio a progressão da responsabilidade que me foi imposta foi crescente, e a capacidade de organização também foi constantemente posta à prova. Com o término do estágio pude perceber que a responsabilidade e a organização são virtudes a meu favor, para um futuro desempenho da atividade farmacêutica.

3.1.4. Facilidade de Comunicação

Na farmácia comunitária existe uma grande proximidade do farmacêutico ao utente. É imprescindível que exista facilidade na comunicação do profissional com o utente, e apesar de ser algo que parece simples, não o é. Fazer entender por vezes utentes mais idosos que o

medicamento genérico de um determinado laboratório está esgotado mas existem outros disponíveis ou até mesmo explicar posologias a doentes polimedicados requer treino e prática no uso de ferramentas, como é o caso de esquemas e etiquetas. No decorrer do estágio desenvolvi técnicas de comunicação e aprendi a usar determinadas ferramentas que permitem melhorar a experiência em que o utente é envolvido durante o atendimento.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Aconselhamento Dermocosmético

A área da cosmética é bastante vasta e complexa. Apesar de ter algumas noções de determinados produtos e marcas, este conhecimento não é suficiente para um aconselhamento eficaz neste campo. Durante o estágio, apesar de estarem planeadas algumas formações na área da dermocosmética, apenas se realizou uma por causa do COVID-19. Apesar disso, fui pesquisando sobre o tema e sobre as marcas com que a farmácia trabalhava, mas mesmo assim, chego ao fim ainda com uma preparação limitada nesta área.

3.2.2. Preparações de Uso Veterinário

A Farmácia S. Miguel está dividida por categorias, e possui um espaço dedicado ao cuidado animal. Na farmácia, a procura por estes produtos é quase na totalidade para animais de companhia, cães e gatos. Apesar de durante o curso serem ministradas unidades curriculares de carácter veterinário, este é um campo na qual os meus conhecimentos eram triviais. Com a experiência do dia a dia e da formação contínua que a equipa da farmácia me proporcionou, consegui desenvolver algum conhecimento nesta vertente, no entanto, e uma vez que estes produtos não possuem uma cota significativa nesta farmácia, ainda ficou longe de ser excelente.

3.2.3. Nomes Comerciais

A grande maioria dos utentes da farmácia, reconhecem o nome dos medicamentos que tomam, que pode ser a Denominação Comum Internacional (DCI), no caso dos genéricos, ou o nome comercial no caso dos originais. Uma vez que durante os estudos de ciências farmacêuticas se dá ênfase aos princípios ativos e se trata os medicamentos pelos DCIs, o meu conhecimento de nomes comerciais era muito limitado. Por não ter ido logo para o atendimento e por me dedicar a dar entrada dos produtos e à arrumação dos mesmo, consegui ir-me familiarizando com os nomes comerciais e DCI, no entanto este é um processo longo que se vai trabalhando com a prática.

Este ponto fraco apesar de perturbar o atendimento, era resolvido pela tecnologia, isto porque no sistema informático, ao abrir as prescrições, eram apresentados os medicamentos que coincidiam com aquele DCI.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Integração na Equipa

Um dos pontos chave para o sucesso do meu estágio foi sem dúvida, a equipa da Farmácia S. Miguel. Por ser uma farmácia já com muita experiência a receber estagiários, já tem um plano de estágio traçado, que obriga a uma progressão do estagiário muito eficaz. O plano começou por me colocar a dar entrada das encomendas e arrumar medicamentos, que vai até ao pleno da atividade farmacêutica na farmácia comunitária.

A equipa tem um espírito muito jovem e promove um ambiente muito acolhedor que rapidamente nos coloca à vontade e nos integra na equipa.

3.3.2. Preparação de Manipulados

A preparação de manipulados, é uma tarefa que cada vez é menos executada na farmácia comunitária, isto porque já existe grande variedade de medicamentos que colmatam este campo. Na Farmácia S. Miguel, apesar de não ser com muita frequência, ainda são preparados diversos tipos de manipulados. Durante o estágio tive a oportunidade de participar, sob supervisão, na preparação de dois manipulados, através de uma fórmula magistral de enxofre em vaselina, para o tratamento da escabiose. Apesar de ser um processo simples, tem diversas especificidades na qual não estava seguro, mas que pude praticar, em particular no que concerne a seguir as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados.

3.4. Ameaças

3.4.1. Situação Pandémica

A situação pandémica que se vive, veio provocar grandes alterações na maneira como o estágio estava a decorrer. A partir da segunda quinzena de março até maio, o estágio teve de ser suspenso, o que atrasou e dificultou o estágio. Apesar de a Farmácia S. Miguel ter tido uma posição sempre firme e muito organizada na maneira como lidou com o confinamento e com toda a situação envolvente, a disponibilidade no acompanhamento do meu estágio no retomar do mesmo, ficou obviamente mais limitada. Após o retomar do meu estágio, a farmácia manteve-se ainda a funcionar em atendimento exclusivamente ao postigo por mais duas semanas. Apesar de mesmo a atender ao postigo a farmácia conseguir manter a qualidade dos atendimentos, a minha participação nos mesmos e o contacto com os utentes diminuiu, o que veio desacelerar a aprendizagem. No posterior, e após a farmácia ter aberto novamente para

atendimento ao balcão, o ambiente já estavam obviamente diferente e tive de me adaptar a novas mudanças, como era o caso de haver um distanciamento maior com toda a população, uso de equipamentos de proteção individual e novos processos na farmácia, como era o caso de protocolos de monitorização de sintomas ou gestão de espaços “limpos” e “sujos”.

3.4.2. Rutura de Stocks

Desde o início do estágio até ao final do mesmo, assisti a diversos momentos de rutura de *stocks* de determinados medicamentos. A falta de medicamentos, principalmente os utilizados em doenças crónicas, cria alguma ansiedade na população, e no caso de alguns utentes com um nível de literacia em saúde mais reduzido, os atendimentos eram prejudicados por este mesmo fator. Apesar de ser uma situação que ultrapassa a farmácia, os utentes por vezes viam a farmácia como responsável por esta situação e no meu caso descreditavam da minha palavra, por ser estagiário, e consultavam algum membro da equipa da farmácia. Apesar de ser uma questão complicada, a farmácia tinha a política de tentar sempre ajudar o utente, e para isso ou contactava diretamente o laboratório para tentar realizar a compra direta, ou contactava determinadas farmácias com a qual possuía um acordo, e encaminhava o utente para lá.

3.4.3. Clientes Reticentes

A maioria dos clientes da farmácia S. Miguel são clientes fidelizados, que recorrem sempre à mesma farmácia, e por isso, muitos já são conhecidos e já conhecem bem toda a equipa. Muitos dos utentes não se importam de ser atendidos por um estagiário e nem se incomodam de por vezes ser necessário esclarecer alguma dúvida com alguém da equipa e demorar mais alguns minutos. No entanto existem alguns que ficam muito reticentes quando são atendidos por um estagiário, chegando mesmo a descredibilizar inicialmente da sua palavra. Contudo a equipa da farmácia, por já ter muita experiência, já sabe como moldar os utentes que acabam por nos aceitar.

4. CASOS PRÁTICOS

- I. Utente do sexo feminino com cerca de 25 anos dirige-se à farmácia e solicita um medicamento para as aftas mais forte do que o que estava a utilizar.

A utente explicou que lhe apareceram duas aftas na mucosa bucal e uma na língua. Durante o atendimento descartámos a hipótese de défice vitamínico ou imunológico porque fez análises clínicas há pouco tempo e estava tudo normal, e porque percebemos que por vezes fica com aftas quando come ananás, o que tinha sido o caso. A utente explicou que costumavam cicatrizar mais rápido e nem nunca tinham sido tão dolorosas. Já estava a aplicar um gel para aftas que continha ácido hialurónico e aloé vera, mas continuavam muito desconfortáveis e provocavam dor, o que causava alguma dificuldade a comer. Pretendia um medicamento mais forte para curar as aftas mais rápido e aliviar a dor. Uma vez que só estava a aplicar há dois dias e que as aftas desaparecem em cerca de uma a duas semanas, o gel ainda não teria tido tempo de demonstrar eficácia, pelo que foi indicado para continuar a aplicar. Foi aconselhada a fazer uma alimentação mais cuidada na próxima semana, com bebidas frias e alimentos mais suaves como sopas e purés, e a evitar alimentos picantes, ácidos, salgados e alimentos muito quentes. Para aliviar a dor foi sugerido fazer nos próximos dois a três dias, 15 mL puros ou diluídos em água de uma solução bucal de diclofenac a 0,074%, duas a três vezes por dia, por exemplo 30 minutos antes das refeições, para aliviar a dor.

- II. Utente do sexo feminino com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia à procura de algo para a ansiedade e para dormir.

Uma utente com cerca de 30 anos dirigiu-se à farmácia à procura de algo que a fizesse estar menos ansiosa à noite e a fizesse dormir. Diz que nunca teve problemas de ansiedade nem de sono, no entanto tem andado mais stressada com o emprego. Não tem nenhuma doença crónica e apenas toma a pílula. Procura algo apenas que a faça ter menos ansiedade à noite e que a faça adormecer, no entanto não quer nada forte e que a deixe sedada e prefere que seja natural. Face ao apresentado pela utente, foi indicado um medicamento à base de plantas obtido através do extrato da valeriana. A utente já tinha ouvido falar no nome comercial e aceitou a sugestão. Foi recomendada a toma de 1 a 4 comprimidos com 125 mg de extrato de Valeriana officinalis 30 minutos antes de deitar. Foi ainda mencionado que assim que sentir que o ambiente de stress desaparecer para reduzir a dosagem e por fim suspender a toma do medicamento.

5. CONCLUSÃO

Ao longo deste estágio na Farmácia S. Miguel pude confirmar o prestígio que é dado aos farmacêuticos, em particular os que acompanham a população tão proximamente na farmácia comunitária. São profissionais com elevada responsabilidade e peso na saúde pública.

Através da análise SWOT, sobre a qual este relatório está redigido, pude sintetizar e analisar quais são as qualidades que me distinguem, como é exemplo a responsabilidade e organização que são necessárias para trabalhar num espaço de saúde como este, onde não existem dias iguais. Contudo também pude perceber que existem vários pontos que preciso de melhorar, onde se destaca o aconselhamento dermocosmético, que é uma área muito vasta, mas com muito fascínio. Durante o estágio nem tudo estive sobre o meu controlo, e houve muitos fatores externos que representaram oportunidades e ameaças. A principal ameaça foi sem dúvida a situação pandémica e a suspensão do estágio, pelo contrário a principal oportunidade foi a integração na equipa.

A equipa da Farmácia S. Miguel é muito profissional e dedicada, e acolheu-me e acompanhou-me de forma excecional. Foi uma oportunidade singular poder ter aprendido com toda a equipa, a importância da farmácia comunitária e do farmacêutico na sociedade.

Termino este estágio curricular Farmácia S. Miguel com um apreço muito positivo da posição que o Farmacêutico, enquanto profissional de saúde, ocupa na farmácia comunitária.

6. BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consult. 25 ago. 2020].
Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas** [Consult. 25 ago. 2020]. Disponível em: apps.uc.pt/courses/PT/course/1172

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

BasePoint Consulting Services

ABREVIATURAS

CPNP Portal de Notificações de Produtos Cosméticos

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIF Ficheiro de Informações do Produto

SWOT *Strengths Weaknesses Opportunities Threats*

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é amplo e compreende uma formação multidisciplinar, que permite que o Farmacêutico seja um profissional capaz de se enquadrar em áreas muito disparees como a farmácia comunitária e a indústria farmacêutica.

Um farmacêutico na sua formação possui uma forte componente de assuntos regulamentares, não só ligados aos medicamentos como também aos produtos de saúde, nomeadamente cosméticos, e por isso, esta é uma das atividades pela qual os farmacêuticos podem enveredar.

Precisamente na área dos assuntos regulamentares, existem diversas empresas especializadas nos processos regulamentares dos medicamentos e produtos de saúde, como é o caso da empresa onde este estágio foi inserido, a BasePoint Consulting Services.

A BasePoint é uma microempresa fundada em 2015 e sediada na região de Coimbra, que presta serviços de consultoria para as indústrias dos biocidas, cosméticos, dispositivos médicos e produtos químicos. Atua sobretudo no mercado europeu, no entanto também tem estabelecidas relações internacionais, prestando apoio à importação e exportação.¹

Apesar de ao longo do estágio ter realizado trabalhos em diversas áreas, o foco principal foram os produtos cosméticos. Entende-se por produto cosmético «qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais».²

A Autoridade Competente que em Portugal regula e supervisiona os cosméticos é o Infarmed I.P. Para um cosmético ser colocado no mercado, é necessário cumprir com o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro, e no caso de Portugal, é necessário também cumprir com o disposto no Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro na sua atual redação.³

De acordo com o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro, os produtos cosméticos devem possuir um ficheiro de informações do produto (PIF), que se divide em duas partes: parte A e parte B. A parte A consiste na informação sobre a segurança do produto cosmético, e a parte B na avaliação propriamente dita da segurança do produto cosmético. Um produto cosmético para ser colocado no mercado tem de ser seguro, e para isso

obrigatoriamente tem de ter a sua segurança avaliada por um profissional com qualificações para o mesmo, como é o caso dos farmacêuticos.²

Ao longo do estágio, as principais tarefas por mim realizadas foram a elaboração de PIFs, a avaliação das rotulagens e a notificação de produtos cosméticos no portal CPNP (Portal de Notificações de Produtos Cosméticos).

O presente relatório de estágio, está apresentado sobre a forma de análise SWOT, sintetizando por pontos, a análise desta experiência.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT constitui uma ferramenta de análise, que incorpora duas dimensões: interna e externa. A dimensão interna é formada pelos Pontos Fortes e pelos Pontos Fracos, que estão diretamente relacionados com o meu desempenho. A dimensão externa é composta pelas Oportunidades e Ameaças, ou seja, a análise do meio envolvente.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Integração na Equipa

Na Basepoint Consulting Services, a equipa é bastante jovem, o que se transpõe em mentalidades muito abertas e prontas para a mudança. Para além de jovem, a equipa também é pequena o que permite uma relação e cooperação entre todos muito próxima e forte. Talvez por estes dois motivos, e também pelo facto de ser uma empresa que valoriza a formação e por isso receber recorrentemente estagiários, a minha integração na equipa ocorreu muito rapidamente e de maneira muito natural. Esta integração facilitada permitiu que a comunicação e aprendizagem ao longo do estágio fosse bastante produtiva.

2.1.2. Espírito Crítico

Ao longo do estágio elaborei maioritariamente PIFs e avalei rotulagens de produtos cosméticos. Estas são duas tarefas cruciais na avaliação de segurança de um produto cosméticos e da sua conformidade com a legislação em vigor. Para as realizar, para além do conhecimento científico e das constantes pesquisas e recolhas de informação que é necessário fazer, é também necessário possuir espírito crítico para cruzar toda esta informação e chegar a conclusões quanto à segurança e conformidade dos respetivos produtos cosméticos. Na execução destas tarefas acredito ter tido um desempenho positivo, e ter desenvolvido um espírito mais crítico, influenciado pela equipa.

2.1.3. Desenvolvimento nas Tecnologias de Informação

Todo o trabalho desenvolvido pela BasePoint é realizado ao computador, pelo que os profissionais desta área obrigatoriamente têm de ser bons com as tecnologias de informação. Apesar de ao longo do curso ter realizado inúmeros trabalhos que me fizeram mergulhar de maneira mais profunda em *softwares* como o *Microsoft Office* e que me treinaram para realizar pesquisas robustas, pude notar que existe muito conhecimento para adquirir, principalmente ao nível do *Excel*, uma ferramenta do *Microsoft Office*. Este estágio também proporcionou um avanço significativo no meu conhecimento das tecnologias de informação.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Conhecimentos Gerais em Dermocosmética Pouco Profundos

A variedade de produtos cosméticos de diferentes tipos é imensa, e para atuar neste mercado é necessário conhecer minimamente cada um deles. Um dos pontos que acredito ser uma fraqueza é o meu conhecimento pouco profundo dos diferentes tipos de produtos e das suas características. No decorrer do estágio e com o contacto com diferentes destes produtos, este conhecimento aumentou exponencialmente, no entanto ainda existe um longo caminho a percorrer, para além de um acompanhamento constante do mercado.

2.2.2. Fundamentação de Alegações

Os produtos cosméticos são acompanhados frequentemente por alegações sobre os mesmos. O Regulamento n.º 655/2013 da Comissão de 10 de julho de 2013 estabelece critérios comuns para justificar as alegações, no entanto é muito geral, pelo que pode ser entendido de diversas maneiras. A experiência é crucial para conseguir justificar ou não aceitar determinadas alegações nos produtos cosméticos. Esta tarefa é dependente da interpretação e ponto de vista do avaliador de segurança, e não tendo eu ainda esta experiência, as alegações representam ainda um campo que precisa de ser melhor desenvolvido.

2.2.3. Avaliação da Segurança de Ingredientes com Pouca Informação Disponível

Os ingredientes que constituem os produtos cosméticos têm de ser seguros. A sua segurança é apreciada tendo em conta toda a informação disponível sobre o mesmo e muitas vezes por informação que resulta de ensaios realizados com esse mesmo intuito. Se existir muita informação disponível sobre um ingrediente e/ou da sua utilização em produtos cosméticos, o trabalho do avaliador pode dizer-se que está facilitado. A dificuldade surge quando a informação é escassa ou inexistente. Uma vez que não tinha experiência nem conhecimentos robustos nesta área, outra das principais fraquezas foi conseguir avaliar a segurança destes mesmo ingredientes, e classificá-los como seguros ou não seguros, com uma argumentação robusta.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Aplicação em Contexto Real

A mais importante oportunidade que este estágio proporcionou, foi a de poder realizar trabalho em contexto real. Inicialmente, estive em constante formação com material de treino, com o intuito de ficar a conhecer e aprender a desempenhar as tarefas que são exigidas nesta área. No entanto, é sabido que num contexto formativo, é impossível simular todas as

condições reais. Posteriormente ao período formativo, comecei logo a realizar trabalho, ainda que com muito apoio por parte das farmacêuticas. Neste período pude perceber que na realidade as situações não são tão lineares como muitas vezes são descritas, e que a experiência e o contacto com as mesmas desenvolvem *skills* que são improváveis de desenvolver de outra forma. Deste modo, a execução de tarefas reais dependentes de todos os fatores que as circundavam significou uma mais valia na minha formação.

2.3.2. Participação em Decisões

Na BasePoint, a equipa é pouco numerosa, o que permite uma ligação muito fácil e eficiente entre todos. Na empresa, prevalece o valor de que a opinião de todos é importante. A possibilidade de eu contribuir para decisões a tomar na empresa, motivou a minha participação durante o estágio e a uma integração proveitosa na dinâmica da equipa, que fomentou o meu espírito crítico e a minha capacidade de trabalhar em equipa.

2.3.3. Acompanhamento Formativo Constante

Apesar de ter tido um período inicial de formação intensiva com material didático, no posterior e à medida que ia realizando tarefas de utilidade real, ia também sendo acompanhado e recebendo formação ao mesmo tempo. Isto permite que o acompanhamento seja constante e que a formação seja baseada em casos de clientes reais. Já que todos os clientes e os próprios produtos são diferentes, este tipo de formação torna a aprendizagem mais robusta.

2.4. Ameaças

2.4.1. Dependência de Clientes

A BasePoint é uma empresa que presta serviços de consultoria farmacêutica a outras empresas e/ou empresários em nome individual. Isto significa que todo o seu trabalho é dependente de terceiros. Esta foi a principal ameaça ao longo do estágio, isto porque todo o trabalho que é realizado é conforme as necessidades e disponibilidade dos clientes. Posto isto, apenas realizei tarefas relativas a determinados produtos cosméticos como sabonetes e Champôs, não tendo sido possível contactar com outro tipo de produtos que também seriam do meu interesse como era o caso de protetores solares e maquilhagem.

2.4.2. Duração do Estágio

A área regulamentar é bastante complexa, e a BasePoint presta serviços não só nos cosméticos como também nos Biocidas, Suplementos Alimentares e Dispositivos Médicos. Uma vez que a duração do estágio foi curta para conseguir abordar de forma eficiente todas as áreas, houve a necessidade estabelecer a área prioritária, a cosmética. Apesar de ter

realizado tarefas nas mencionadas áreas, a maioria do tempo foi dedicado aos cosméticos, o que limitou a formação nas restantes.

2.4.3. Formação Base de Ciências Farmacêuticas

O plano de estudos de Ciências farmacêuticas é bastante amplo, no entanto, e de forma lógica, é muito focado no medicamento, principalmente no que concerne a assuntos regulamentares. Apesar de o curso possuir disciplinas que lecionam a área cosmética, são focadas na formulação e na sua relação entre o cosmético e utilizador. Isto levou a que o iniciar deste estágio, em assuntos regulamentares dedicados aos cosméticos, fosse realmente um desafio.

2.4.4. Situação Pandémica

A situação pandémica que se vive atualmente coincidiu com o estágio na BasePoint. Apesar de nunca ter parado de laborar, a empresa esteve em teletrabalho o que obrigou a que a primeira semana de estágio ocorresse também a partir de casa. Apesar do teletrabalho ser uma visão de futuro com diversos argumentos a favor, num contexto de estágio dificulta em muito diversos pontos como a integração na equipa, o relacionamento interpessoal, a facilidade de comunicação em equipa e o acompanhamento do próprio estagiário. Apesar do estágio a partir de casa ter sido só na primeira semana, o ambiente da empresa já no escritório, foi obrigado a mudar, sendo necessário manter o distanciamento social e o uso de máscara. Isto dificultou a convivência com a equipa, principalmente em momentos como o horário de almoço, onde muitas vezes se fomentam as relações pessoais.

3. CONCLUSÃO

A área da cosmética é um domínio onde os Farmacêuticos têm um papel essencial, principalmente no que concerne à formulação e aos assuntos regulamentares. Este profissional possui uma formação muito polivalente, que apesar de não ser específica para os cosméticos no caso dos assuntos regulamentares, não o impede de operar de modo eficiente, isto porque possui ferramentas e conhecimentos que se correlacionam com este campo.

Este estágio curricular na BasePoint foi uma experiência muito agradável e enriquecedora, onde pude perceber os processos inerentes a colocar um produto cosmético no mercado e qual o papel que posso ter neste mesmo processo.

Apesar da BasePoint ser uma empresa pequena, já possui muita experiência nesta área e um *know-how* notável, pelo que considero este estágio curricular uma mais valia para a minha progressão na carreira profissional.

Por último, espero que o presente relatório seja proveitoso para melhorar a experiência dos estágios dos futuros finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

4. BIBLIOGRAFIA

1. BASEPOINT CONSULTING SERVICES - **BasePoint Consulting Services** [Consult. 2 ago. 2020]. Disponível em: <https://bpcs.pt/sobre-nos/>
2. COMISSÃO EUROPEIA - Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. **Jornal Oficial da União Europeia**. (2009).
3. INFARMED I.P. - **Cosméticos** [Consult. 3 ago. 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>

PARTE III

Monografia

REVOLUÇÃO DIGITAL NA ÁREA DA SAÚDE: FARMA 4.0

RESUMO

A Quarta Revolução Industrial, conhecida por Indústria 4.0, está a provocar grandes alterações na globalidade dos setores, nomeadamente na área da saúde. A adoção de tecnologias 4.0 como a *Internet of Things* (IoT) e os *Cyber Physical Systems* (CPS), estão a permitir gerar e trabalhar novas abordagens, como é o caso da m-Health e da Medicina de Precisão. O uso de ferramentas como o *smartphone*, possibilita uma medicina com maior dinamismo e melhores *outcomes*. No setor farmacêutico a Indústria 4.0, nomeada de Farma 4.0, promete ser a chave para tornar o modelo mais eficaz e sustentável. A diminuição do tempo de Investigação e Desenvolvimento (I&D) através de Inteligência Artificial (IA) ou a transformação dos sistemas de produção clássicos em Sistemas de Produção Farmacêutica Inteligentes (SPFI) através da aplicação de estruturas como *Cyber-Physical-based on Process Analytical Technology* (CPbPAT), representam melhorias muito promissoras nesta trajetória 4.0.

PALAVRAS-CHAVE: Indústria 4.0; Indústria Farmacêutica; Farma 4.0; Internet of Things; Cyber Physical Systems; Big Data; Inteligência Artificial; m-Health; Medicina de Precisão; Sistemas de Produção Farmacêutica Inteligentes; Ensaio Clínico; Farmácia Comunitária; Distribuição Farmacêutica.

ABSTRACT

The Fourth Industrial Revolution, known as Industry 4.0, is causing major changes in the sectors in general, namely in the area of m-Health. The adoption of technologies 4.0 such as the Internet of Things (IoT) and Cyber Physical Systems (CPS), are allowing to generate and work on new approaches, such as m-Health and Precision Medicine. The use of tools such as the smartphone, allows a medicine with greater dynamism and better outcomes. In the pharmaceutical sector, Industry 4.0, named as Pharma 4.0, promises to be the key to making the model more effective and sustainable. The reduction of Research and Development (I&D) time through Artificial Intelligence (IA) or the transformation of classic production systems into Intelligent Pharmaceutical Manufacturing Systems (SPFI) through the application of structures such as Cyber-Physical-based on Process Analytical Technology (CPbPAT), represent promising improvements on this trajectory 4.0.

KEYWORDS: Industry 4.0; Pharmaceutical Industry; Pharma 4.0; Internet of Things; Cyber Physical Systems; Big data; Artificial Intelligence; m-Health; Precision Medicine; Intelligent Pharmaceutical Manufacturing Systems; Clinical Trials; Community Pharmacy; Pharmaceutical Distribution.

ABREVIATURAS

ANN	<i>Artificial Neural Network</i>
CAGR	Taxa de Crescimento Anual Composta
CPbPAT	<i>Cyber-Physical-based on Process Analytical Technology</i>
CPP	Parâmetros Críticos de Processo
CPS	<i>Cyber Physical Systems</i>
CQA	Atributos de Qualidade Críticos
EHRs	<i>Electronic Health Records</i>
I&D	Investigação e Desenvolvimento
I4.0	Indústria 4.0
IA	Inteligência Artificial
IMAs	Atributos do Material de Entrada
IoT	<i>Internet of Things</i>
m-Health	<i>Mobile-Health</i>
ML	<i>Machine Learning</i>
OMAs	Atributos do Material de Saída
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
QbD	<i>Quality by Design</i>
RTRT	<i>Real Time Release Testing</i>
SPFI	Sistemas de produção Farmacêutica Inteligentes

I. INTRODUÇÃO

As grandes revoluções industriais representam importantes capítulos no desenvolvimento industrial, e conseqüentemente na sociedade em geral. Desde o desenvolvimento do motor a vapor, passando pelo desenvolvimento do motor elétrico e pela utilização de circuitos integrados decorreram três revoluções industriais. Neste momento, estamos a viver na Quarta Revolução Industrial, ou comumente denominada de Indústria 4.0 (I4.0), que resulta do uso de tecnologias como *Internet of Things* (IoT), *Cyber Physical Systems* (CPS), *Big data* e Inteligência Artificial (IA).

A I4.0 representa para o setor industrial uma oportunidade para aumentar a produtividade, eficácia e segurança dos processos, e ainda para a criação de ambientes sustentáveis

Na globalidade o efeito da I4.0 nas diversas indústrias é promissor, no entanto será diferente de setor para setor.

Na saúde, a incorporação de tecnologias digitais como IoT e IA, aparenta ser bastante disruptivo e capaz de alterar significativamente o modelo de saúde que, até então, é praticado.

Também o setor farmacêutico figura estar muito suscetível para a inclusão das tecnologias 4.0 no seu meio, no entanto é um setor altamente regulado e conservador, pelo que possui uma abordagem mais vagarosa quando comparada com outras indústrias.

Esta monografia pretende desvendar, ainda que superficialmente, qual será o impacto da Quarta Revolução Industrial no setor da saúde através da apresentação de abordagens que dela resultam, e conceitos que apenas são possíveis graças aos avanços tecnológicos que a caracterizam. Em particular no setor farmacêutico, pretende elucidar qual a proficuidade da I4.0, desde o desenvolvimento farmacêutico à farmácia comunitária, clarificando o tema Farma 4.0. Será também apresentada uma estrutura base para a implementação de um Sistema de Produção Farmacêutica Inteligente (SPFI).

2. A QUARTA REVOLUÇÃO INDUSTRIAL

Um dos conceitos mais importantes da humanidade é o conceito de “Evolução”. Este aplica-se a tudo, ou seja, tudo se crê fazer parte de um processo evolutivo. Também a indústria está em constante evolução.

Neste primeiro capítulo será contextualizado este processo evolutivo - A Quarta Revolução Industrial -, apresentando o caminho já percorrido, o ponto atual e quais os fundamentos que estão na base desta revolução.

2.1. História

O evoluir das tecnologias, provoca na indústria alterações nos processos, nas maneiras de operar, cria novas políticas de trabalho, aumenta a capacidade de produção, entre outros parâmetros¹, e é com base nestas alterações que surgem as denominadas Revoluções industriais.²

A Primeira Revolução Industrial aconteceu no século XVIII em Inglaterra, e assentou no desenvolvimento do motor a vapor³ que facilitou a produção mecânica⁴. Já no século XIX, a partir de meados de 1870 os desenvolvimentos relacionados com a eletricidade, e a substituição do motor a vapor pelo motor elétrico deram origem à Segunda Revolução Industrial, que ficou caracterizada pelo conceito de produção em massa³⁴. Com o desenvolvimento tecnológico do circuito integrado, mais conhecido por *microchip*, nos finais do século XX, mais concretamente nos anos 70, surgiu uma nova conceção que veio motivar e dar nome à Terceira Revolução Industrial – Revolução Digital⁴. Esta revolução ficou marcada pelo uso da eletrónica e dos circuitos integrados possibilitando executar tarefas de forma automática.³

Desde então o desenvolvimento tecnológico tem sido cada vez mais veloz, e as indústrias têm acompanhado com constantes mudanças e inovações. Contrariamente ao que aconteceu com as três primeiras revoluções industriais, em que foram observadas e classificadas como tal à *posteriori*, ou seja, já depois de se terem implementado, a Quarta Revolução Industrial, a que vivemos neste momento, foi antecipada, e teve uma abordagem à *priori*.⁴

2.2. Conceito Indústria 4.0

O conceito Indústria 4.0 surgiu pela primeira vez em 2011 através de uma iniciativa do Governo Alemão denominada de «Indústria 4.0» que consistia numa estratégia de desenvolvimento de alta tecnologia até ao ano de 2020.³ Esta estratégia tomava como fundamentais os seguintes conceitos:²

- *Smart Factory* – Utilização generalizada de sensores, sistemas autónomos e outras tecnologias digitais nos ambientes industriais;
- *Cyber-physical Systems* – Fusão do ambiente físico e digital;
- *Self-Organization* – Disrupção no sistema hierárquico clássico de produção, operando numa perspetiva descentralizada;
- *New Systems in Distribution and Procurement* – Individualização dos sistemas de Distribuição e Compras;
- *New Systems in the Development of Products and Services* – Individualização dos sistemas de desenvolvimento de produtos e serviços para abordagens mais expostas à inovação;
- *Adaptation to Human Needs* – Sistemas de produção baseados nas necessidades humanas e não o oposto;
- *Corporate Social Responsibility* – Processos com maior foco na sustentabilidade e na eficiência dos recursos.

Esta iniciativa agitou toda a indústria, centros de investigação e universidades e o termo rapidamente se tornou numa *buzzword* nestes ambientes. Ainda que de certo modo previsível, este conceito intitulou a Quarta Revolução Industrial, que é frequentemente denominada de I4.0. Este termo deixou de ser entendido como exclusivo de um grupo de trabalho alemão, e passou a ser entendido como um conceito global de revolução digital em toda a indústria.³

2.3. Ferramentas 4.0

A Quarta Revolução Industrial, denominada de I4.0, é um processo complexo que está a transformar a indústria no seu todo. Não existe uma descrição concreta de quais as ferramentas que satisfazem esta revolução, no entanto existem três que se destacam, das quais *Cyberphysical Systems*, *Internet of Things* e *Smart Factories*.⁵ Estes princípios estão relacionados entre si e fazem parte uns dos outros.

Os CPS são sistemas que unem o ambiente físico ao ambiente digital. Esta tecnologia permite criar, simular, coordenar e interconectar os processos físicos que estão a ocorrer. Aliado aos CPS está a IoT.³

A IoT é um conceito simples, e tal como o próprio nome indica, é a ligação à internet de todas as coisas, ou seja, de todos os objetos presentes no ambiente, através de *chips*, sensores e ligações à rede de Internet. Esta inovação cria uma nova dimensão e introduz o conceito *Smart*, que aliado a estes objetos equipados com acesso à internet e com CPS, dá

origem a *Smart Objects*, que nada mais são do que objetos que conseguem através dos dados recolhidos, alterar processos e configurações no seu ambiente, sem que haja interação humana no momento.³

Pensando no ambiente Indústria, e associando os conceitos anteriormente apresentados chegamos ao terceiro princípio mencionado acima, *Smart Factories*. Este princípio pode ser definido como uma fábrica que auxilia as pessoas e as máquinas através da tomada de decisões autónomas e proporciona ajuda à decisão baseadas nos dados recolhidos pelos aparelhos, através da IoT, e pelo uso dos sistemas CPS⁴. Numa *Smart Factory* existe um ambiente inteligente ao longo da cadeia de valor, com uma adaptação constante e em tempo real dos processos, e onde predomina uma comunicação entre pessoas, objetos, máquinas, dados de mercado, entre muitas outras coisas.³

Apesar de estes serem os principais conceitos da I4.0, ascendem deles outros conceitos, como *Smart Products*, *Big Data*, *Cloud Computing* e *Cybersecurity*.^{3,6}

Smart Products consiste em produtos que se integram e fazem parte dos sistemas de produção, que conseguem monitorizar os processos em que estão envolvidos, e que conseguem comunicar com a área envolvente.³

Com toda esta ligação e recolha de dados por parte dos vários elementos da I4.0, a quantidade de informação armazenada aumenta cada vez mais, o que a torna impossível de gerir manualmente. É deste facto que nasce a nomenclatura *Big Data*, que consiste na capacidade de armazenamento/produção de informação massiva e a organização espontânea através de mecanismos de análise digitais, que permitem refinar e derivar os dados e produzir informação útil. Estes mecanismos de recolha, análise e decisão já são na sua maioria conduzidos por IA.⁶

A IA, segundo Marvin Minsky é “a ciência de meter máquinas a fazer coisas que requerem inteligência se forem feitas por um Homem”. Desde compreender discurso humano, prever estruturas químicas a conduzir carros autonomamente, a IA poderá ter um número infinito de aplicações. O grande poder da IA provém do facto de poder processar quantidades enormes de dados instantaneamente, encontrar padrões e atuar em ambientes muito dinâmicos com decisões robustas.⁶

A evolução tecnológica, a par com os conceitos já apresentados estão a revolucionar os modelos de negócio e o ambiente de trabalho das próprias indústrias. Uma das transformações do ambiente de trabalho é o *Cloud Computing*, que consiste em trabalhar em rede, sem que as

máquinas utilizem apenas o seu poder de armazenamento e processamento, e estejam ligadas a um sistema complexo, em que o armazenamento e processamento são exponencialmente maiores. Podemos imaginar que em poucos anos, os computadores como os conhecemos agora, deixem de existir e passem a pequenas máquinas com ligação à internet, e tudo se passará *online* num sistema de *cloud*.⁷

Com a mudança de paradigma do físico para o digital, surgem novas preocupações, que é o caso da segurança digital ou *Cybersecurity*. Com o aumentar do tráfego *online*, as indústrias e mesmo a população em geral, ficam muito expostas a perigos, como a destruição de informação de forma intencional e não intencional, e do acesso a essa mesma informação por pessoas indevidas. O conceito *Cybersecurity* representa um muro alto em torno da informação *online*, que nos protege de perigos externos e internos.⁶

A I4.0 está a disseminar-se, e este conceito já faz parte não só dos planos da maioria das empresas como também dos do setor governamental, que já ganhou consciência da sua importância, e lançou programas para a implementação da I4.0. É caso disso Portugal, com a iniciativa “Indústria 4.0” inserida na “Estratégia Nacional para a Digitalização da Economia”.⁸

3. A REVOLUÇÃO DIGITAL NA ÁREA DA SAÚDE

A Quarta Revolução Industrial está a mudar por completo a maneira como as indústrias estão a atuar, no entanto nas anteriores revoluções o impacto nas diversas indústrias não foi homogéneo³. Por isto é plausível questionar:

Qual será o impacto da Quarta Revolução Industrial no setor da saúde?

Se pensarmos bem, e pensando nos conceitos já apresentados, é muito fácil imaginar numa indústria automóvel ou indústria logística, robôs com IA e muitos sensores ligados a um sistema *cloud*, capazes de preparar uma encomenda sozinhos. Inevitavelmente, num contexto de serviços, não é tão fácil assim. Todavia é tão aplicável numa fábrica automóvel como num Hospital, na produção e na área dos serviços, no ambiente empresarial e na vida pessoal.

3.1. Mudanças de Paradigma

O setor da saúde está a sofrer grandes transformações, muitas das quais disruptivas, com esta revolução industrial, no entanto o modo como as tecnologias estão a ser adotadas é diferente da de outras indústrias.

Apesar do ritmo acelerado da revolução digital ao longo deste século, a saúde, enquanto indústria, recebe a inovação a uma velocidade muito controlada. Tem um baixo nível de digitalização, uso de novas tecnologias e adoção de inovações digitais, quando comparada com o setor dos *media* ou financeiro.⁹ A justificação para este limitador na velocidade é simples: este setor é altamente regulado, baseado na segurança, no teste e na mitigação do risco. Estes motivos tornam este setor totalmente díspar da maioria das indústrias, onde pouco existe que limite a inovação.¹⁰

Ainda que se observe esta mais lenta adoção na saúde, Neborachko *et. al.* defendem que a “digitalização da Medicina, como qualquer outra, não é uma questão de escolha, mas um questão de tempo”.¹¹ Apesar de se esperarem mudanças disruptivas desta revolução, é necessário garantir que não alterem nem perturbem os princípios do primado da saúde, bem pelo contrário, devem ser entendidas como uma oportunidade para cumprir de um modo mais eficiente aqueles princípios.¹²

A saúde depara-se constantemente com diversos desafios. O mais previsível, é o de melhorar os *outcomes* dos utentes¹⁰. Outro desafio é lidar com a pressão da contenção de custos que os governos e os próprios utentes impõem. A juntar-se aos anteriores acresce o aumento de doentes crónicos e agudos que constantemente testam as capacidades dos sistemas de saúde. E por último, não o aumento da esperança média de vida, que é um fruto

dos avanços na saúde e qualidade de vida, mas sim as limitações e as patologias que daí advém, como é exemplo a demência senil.⁹

A situação na saúde está a mudar, e a I4.0 está a ter um enorme impacto na maneira como se estão a ultrapassar todos os desafios mencionados. A integração das várias tecnologias como IoT, IA, CPS, *Big Data* e outras, está a transfigurar o paradigma da saúde.¹⁰

Como bem é conhecido, a quantidade de informação produzida na área da saúde é imensa e tem crescido. Nos últimos anos com os avanços da tecnologia e recolha facilitada de dados, o crescimento passou a ser exponencial. Sabe-se que 30% de toda a informação do mundo é produzida pelo setor da saúde. O conceito de *Big Data* é de elevada importância na saúde e constitui, cada vez mais, um mercado de valor acrescentado. Sabe-se que um utente por ano gere 80 megabites de informação. De uma maneira muito simples o *Big data* implica que quanto mais informação houver, melhor são as decisões nela baseadas. Aqui verifica-se um problema, um adulto de 50 anos, já gerou cerca de 4000 megabites, o que se for traduzido em páginas escritas com uma letra de tamanho médio, pode superar facilmente as 1000 páginas. Analisar esta quantidade de informação de forma tradicional é impensável. Existem agora tecnologias associadas ao *Big Data* com base em IA, mais propriamente *Machine Learning* (ML), que possibilitam a análise de grandes quantidades de informação, apresentando depois apenas os dados mais significativos, que permitem acrescentar robustez às decisões.⁹

Ainda dentro da *Big Data*, existe a problemática de nem toda a informação estar em modelos padronizados, ou em documentos passíveis de serem traduzidos para modelos informáticos. Existe uma grande parte da informação, que está em formato de imagens, registos manuais, entre muitas outras formas de apresentação. Para colmatar isto, é necessário uniformizar a sua apresentação.⁹

O uso deste tipo de ferramentas é crucial, e um dos exemplos são os novos e melhores métodos não invasivos para monitorizar a progressão de uma doença. Através da descoberta de padrões pela IA, com recurso a bancos de dados, há uma melhoria na identificação de novos biomarcadores.⁹

O modelo de “Saúde Reativa”, que consiste no tratamento em função de sinais e sintomas evidentes, é claramente ineficaz, e atualmente, impulsionado por tecnologias 4.0, já se pratica um modelo de “Saúde Proativo”. Neste novo sistema, a relação profissional-utente, passa a ser mais próxima e equilibrada, e a prestação de cuidados é feita com base em sinais muito precoces, muitas vezes complementados por recolhas de dados de forma passiva. Estes dados são transmitidos, para sistemas inteligentes que cruzam diversas fontes de informação, como bases de dados, epigenética, biomarcadores entre muitos outros.⁹

As tecnologias 4.0 estão a tornar todo o setor mais inteligente, capaz de aumentar a qualidade dos cuidados de saúde, melhorar e prever os *outcomes* e a aumentar a qualidade de vida de cada um.¹³



Figura 1 - Sistema de Saúde 4.0¹³

Um exemplo das mudanças já ocorridas é o

CancerLinQ®, *Cancer Learning Intelligence Network for Quality*. Esta plataforma capta dados eletrónicos de saúde de utentes com tumores, compila-os, e torna-os acessíveis para os centros que a subscrevam. Permite assim criar uma rede de conhecimento profunda e real, disponível a todos. Com esta plataforma existe a possibilidade de identificar os melhores tratamentos para os diversos tipos de tumores e prever os seus *outcomes*. Este sistema está disponível também para a indústria e centros académicos, permitindo um trabalho em conjunto.¹⁴

3.2. Medicina de Precisão

A Diabetes é uma doença muito bem estudada e amplamente conhecida. No entanto em 2019, uma em cada duas pessoas com diabetes e com idades compreendidas entre 20 e 79 anos, não sabiam que tinham a condição, representando 231,9 milhões de pessoas em todo o mundo. Sabe-se que a falta de acesso a insulina, erros de diagnóstico e diagnósticos atrasados de diabetes tipo I, podem resultar em cetoacidose, uma causa muito comum de morte em crianças e jovens com este tipo de diabetes.¹⁵

Sabe-se também que nos Estados Unidos da América, certa de 180 000 a 251 000 pessoas morrem anualmente devido a erros médicos, de diagnóstico errado, atrasos no diagnóstico, entre outras razões¹⁶. A Medicina de Precisão é apresentada como uma inovadora abordagem na saúde que permite melhorar a rapidez e eficácia dos diagnósticos.¹⁷

Apesar do conceito Medicina de Precisão não ter descendido da Quarta Revolução Industrial, pode apenas é exequível graças aos seus desenvolvimentos.¹⁸

A Medicina de Precisão opera num modelo de 4P's. Pretende ser: Preditiva, Preventiva, Personalizada e Participativa. Na base deste conceito está os *Electronic Health Records (EHRs)*. Estes registos incluem informações sobre os estilos de vida, registos médicos, terapêuticas, diagnósticos, entre outros registos. Esta informação fica armazenada em bases de dados, que alimentam sistemas IA. Estes sistemas de IA analisam os aglomerados de informação com diversos objetivos. Um deles passa por encontrar padrões de evolução da doença, identificar biomarcadores, prever *outcomes* e identificar melhores terapêuticas ou mais adequadas a cada um.¹⁶

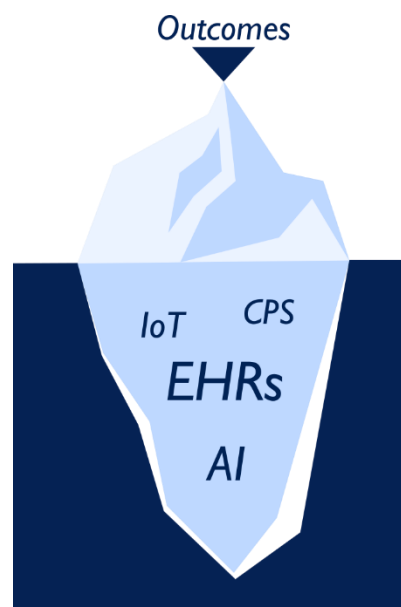


Figura 2 - Base do Modelo de Medicina de Precisão, adaptado de AHMED et al. ¹⁶

Um exemplo onde o conceito de Medicina de Precisão é aplicado, é o caso da utilização no cancro da mama do medicamento trastuzumab apenas em mulheres onde há uma amplificação do recetor HER2 ¹⁹. Neste caso, existe uma personalização da terapêutica em função das características do doente. A medicina de precisão pretende através das tecnologias *Big data* e IA resolver o modelo *one-size-fits-all*, através da personalização da terapêutica.¹⁶

Em Portugal, a Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares juntamente com vários parceiros, está a promover a iniciativa “Agenda estratégica para o futuro da medicina de precisão em Portugal. Esta estratégia vai ser implementada no período de 2020 e 2023 e possui como princípio “Garantir que os cidadãos beneficiam de cuidados de saúde inovadores e adequados a si, de forma sustentável”.¹⁷

3.3. M-Health 2.0 / Wearables

No decorrer dos anos, as tecnologias móveis, como os *smartphones*, *smartwatches* e muitos outros objetos a que o termo “*smart*” foi prefixamente adicionado, estão cada vez mais presentes na vida de cada um. No mundo inteiro, estima-se que existam no ano de 2021, 3,8 mil milhões de utilizadores de *smartphones*.²⁰ Estes objetos constituem ferramentas

indispensáveis no dia a dia. Progressivamente têm sido incluídas nestes equipamentos funções como aplicações de entretenimento, de gestão financeira, mas também sensores biométricos ou até sistemas que monitorizam os batimentos cardíacos.¹⁶

Todos os setores industriais estão a fazer uso dos desenvolvimentos tecnológicos dos aparelhos móveis, e o setor da saúde não é exceção, com a conceção da *mobile health*, m-Health.²¹

O conceito m-Health, tal como apresentado na **Figura 3**, está construído sobre 3 pilares que se cruzam e complementam: Sistemas de informação e comunicação; Sensores médicos; Computação e Tecnologias da internet.²¹

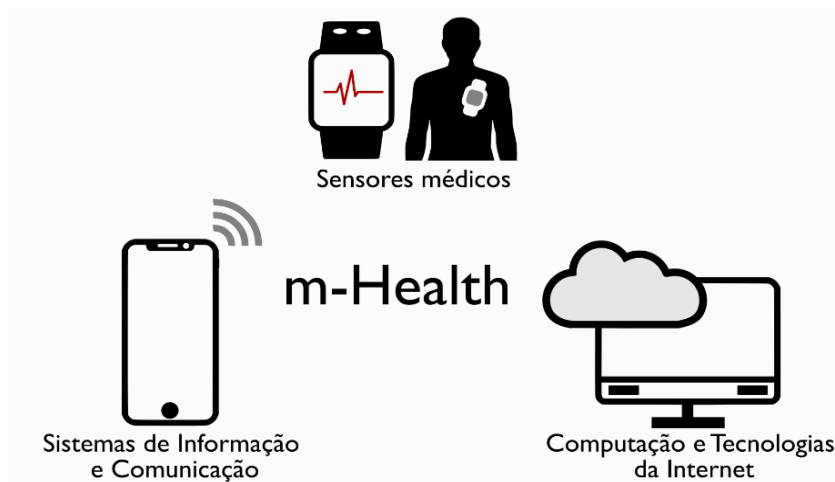


Figura 3 - Modelo base do conceito m-Health, adaptado de ISTEPANIAN et al.²¹

No ramo dos sistemas de informação, está o *smartphone* como ferramenta principal. Com tecnologia IoT e poder de computação, o *smartphone* serve de ponto de recolha de dados através dos sensores nele incluídos e de ponte de ligação para os dispositivos a ele conectados, os sensores médicos. Os sensores médicos, outro ramo da m-Health, também denominados de *Wearables*, possuem a capacidade de, através de sensores específicos, recolherem dados de saúde do utilizador. São exemplos de *wearables*, os *smartwatches*, *smartbands*, *smartpatches* entre outros dispositivos de monitorização.²¹

Na atualidade, o número de aplicações de saúde disponíveis para os dispositivos já ultrapassa as 200 000²², e as suas utilizações são muito amplas, que por sua vez faz com que a produção de dados de saúde cresça exponencialmente.²²

Apesar de o conceito m-Health já ter sido apresentado, note-se que os desenvolvimentos tecnológicos não param, o que motiva uma evolução deste conceito. A implementação da rede 5G, neste ano de 2020, e o desenvolvimento de uma nova geração de sensores e *wearables*, representa um avanço significativo. O m-Health 2.0 consiste na incorporação destas tecnologias no inicial conceito m-Health.²²

No conceito m-Health 2.0 existe uma melhoria clara na velocidade de transmissão de dados, com uma latência de um milissegundo ou menos, menor gasto de energia nos dispositivos ligados por IoT e aumento da capacidade de dispositivos ligados entre si por área.²²

Os dispositivos m-Health podem dividir-se em: Monitorização de saúde e bem-estar; Sensores de Diagnóstico; Prognóstico e tratamento; Sensores de assistência.²²

Associado à m-Health 2.0, também estão sistemas de *Big data analytics*, que através de IA e ML integram e analisam os dados.²² Estão descritas quatro abordagens para essa análise:

- Análise descritiva;
- Análise de diagnóstico;
- Análise preditiva;
- Análise prescritiva.²²

Estes diferentes tipos de análise respondem às perguntas “o que aconteceu”, “porque aconteceu”, “o que poderá acontecer” e “o que fazer para eliminar o que aconteceu”, respetivamente. Estes tipos de análises baseadas em grandes quantidades de informação, representam um enorme potencial para tornar os sistemas de saúde dos vários países mais eficazes e sustentáveis.²²

O modelo m-Health representa uma estratégia de cuidados de saúde centrada no doente²². Tal como apresentado na **Figura 4**, o modelo possui como ponto de partida o utente à qual está associado um *smartphone* com ligação a diversos sensores (*wearables*), que estão constantemente a recolher dados sobre o utente e o ambiente que o rodeia. Estes dados são integrados no *smartphone* que armazena em *cloud*, e que continuamente, ou transitoriamente, está em comunicação com os sistemas de saúde. Os dados armazenados são integrados e alimentam sistemas IA e ML que os tornam em informação útil. Toda esta dinâmica permite aos profissionais de saúde um acompanhamento direto e indireto dos utentes, mais eficaz e com uma base científica maior. Estes sistemas para além de auxiliarem na decisão clínica, permitem prever *outcomes*, e atuar com maior celeridade. Nestes sistemas ainda existe a possibilidade de monitorização do utente/utilizador 24 horas por dia 7 dias por semana, sem a necessidade de recursos humanos.²²

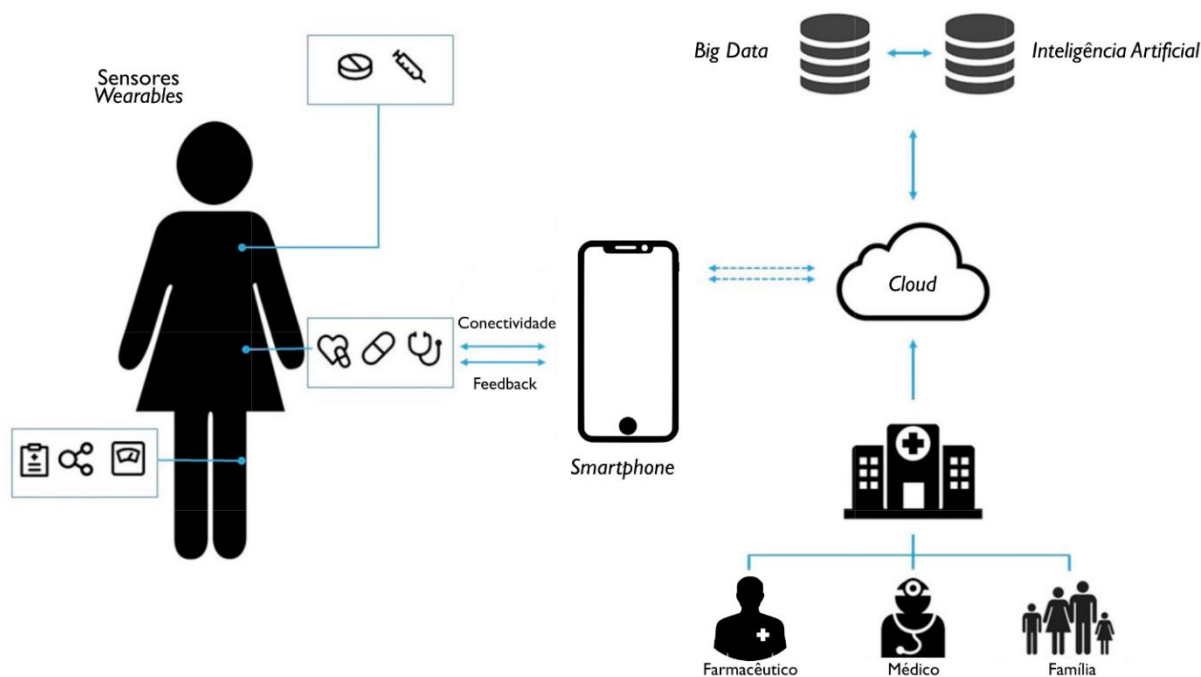


Figura 4 - Aplicação do modelo m-Health, adaptado de ISTEPANIAN et al²²

Um exemplo prático da aplicação do conceito de m-Health é o *Proteus Discover*.²³

O *Proteus Discover* é uma abordagem digital que permite medir a adesão à terapêutica e por isso o auxílio dos profissionais de saúde na melhoria dos *outcomes*.²³ Este sistema é constituído por um sensor passível de ser ingerido, um sensor na forma de penso inteligente (*smartpatch*), uma aplicação para telemóvel e uma plataforma à qual está ligado o telemóvel e o sistema médico. O sensor, do tamanho de um grão de areia, possui a

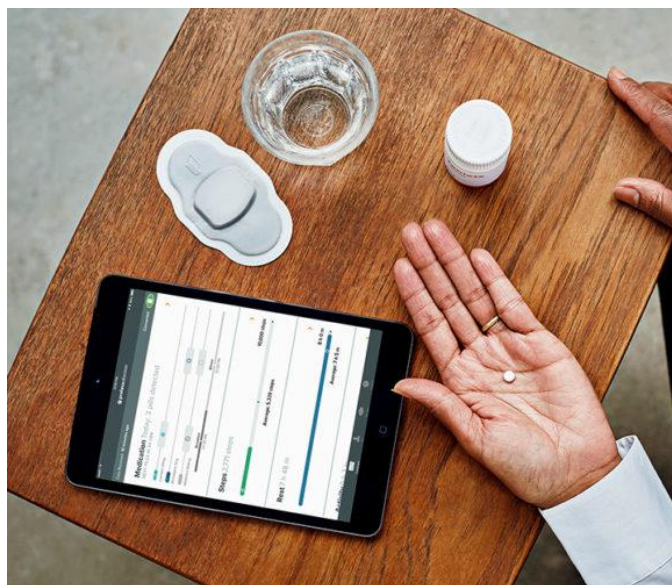


Figura 5 - Proteus Digital Health - Proteus Discovery²³

particularidade de poder ser incluído facilmente num comprimido, e cada vez que é ingerido, ativa o penso que comunica com o *smartphone*. Este penso recolhe vários dados do utilizador. A aplicação por sua vez comunica com a plataforma, e com a autorização do utilizador, a equipa clínica consegue acompanhar em tempo real, ser notificada se ocorrerem alterações, e gerir a adesão à terapêutica. Este sistema promete envolver os próprios utilizadores, permitir uma otimização da terapêutica e melhorar os *outcomes*.²³ Um estudo em utentes com

hipertensão descontrolada e diabetes tipo 2, concluiu que estes utentes alcançaram uma melhor redução na pressão sanguínea e no LDL utilizando o sistema *Proteus Discover*.²⁴

3.4. Desafios

Apesar da Saúde estar a fervilhar com a emoção da inovação, ao longo do caminho a percorrer existem diversos obstáculos a ultrapassar.

Com o desenvolver das tecnologias na saúde, nomeadamente a *Big data*, levantam-se duas questões profundamente delicadas, a segurança dos dados e a privacidade dos utilizadores. A *Internet* e o uso das tecnologias representam enormes benefícios, no entanto também levantam enormes problemas se forem usadas com intenções negativas.

Um dos fulgores da revolução digital é conseguir antecipar ou prognosticar acontecimentos futuros, nomeadamente a propensão de doenças. Apesar de parecer um ponto realmente favorável, deve sempre pesar-se qual o impacto que estas previsões causam. Será moralmente aceitável condicionar o presente, por vezes de forma acentuada, baseados em previsões feitas por máquinas?

A revolução digital, não só na área da saúde, é caracterizada por ser bastante dispendiosa. E sendo a medicina complementada pelos próprios sistemas de saúde em alguns países, levantam-se questões tais como “Como será definido o *Market Access* deste tipo de tecnologias? Qual será o valor que uma tecnologia de saúde digital representa? Qual o melhor método para o avaliar? Como será a melhor metodologia para avaliar o retorno deste tipo de tecnologias? Este é um mercado que ainda está a ser desenvolvido e por isso ainda existem muitas questões por resolver que motivam o ritmo lento da adoção destas tecnologias.”²²

4. REVOLUÇÃO DIGITAL NO SETOR FARMACÊUTICO

A Quarta Revolução Industrial já causou grandes transformações em todas as áreas empresariais, e mesmo no setor da saúde o impacto desta revolução digital é tremendo. Focando apenas a área farmacêutica, facilmente se percebe que a aplicação do conceito Indústria 4.0 é não só benéfico, como essencial.

4.1. Farmácia Comunitária

A farmácia comunitária é uma estrutura de saúde de proximidade. É um dos pilares do sistema de saúde, que opera com o propósito de garantir “a acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos, independentemente da sua localização geográfica”.²⁵

As farmácias estão a acompanhar a tendência digital, estão a reformular-se fisicamente, e a alterar o seu modelo de atividade. Com a sua rentabilidade ameaçada pela redução dos preços dos medicamentos, a menor introdução de inovação no canal de ambulatorio, a entrada de novos grandes *players* no setor dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e com o aumento do *Mass Market*, a gestão, eficácia de processos e modelo de negócio das farmácias teve obrigatoriamente de mudar, e hoje pode afirmar-se que as farmácias estão em transformação digital.^{26,27}

As atividades diárias nas farmácias estão a ser facilitadas pelas tecnologias 4.0, e um dos passos já dado pelas farmácias, é a adoção de sistemas de automação.²⁸

A automação nas farmácias, como é exemplo os Dispensadores robóticos, está a permitir abolir tarefas repetitivas, poupar tempo e recursos aos farmacêuticos e técnicos de farmácia, e ainda rentabilizar o espaço na farmácia. Estes dispensadores permitem, através da utilização de CPS, ML, Câmeras e os *robots*, arrumar, armazenar e dispensar medicamentos. Através da leitura dos dados que vão sendo armazenados e da sua interpretação por ML, conseguem projetar a arrumação de forma mais eficiente para criar movimentos mais rápidos e com um menor gasto de energia, por exemplo através de identificação de padrões de dispensa. À medida que as prescrições vão chegando à farmácia, e o *robot* vai dispensando os medicamentos, ele vai também identificando padrões de dispensa, como por exemplo em 70% das prescrições que contém Lisinopril, também contém Metformina.²⁸ Aparentemente seria simples manualmente arrumar os medicamentos com Lisinopril junto dos que têm Metformina, o problema está que existem centenas a milhares de referências numa farmácia e existe um número de combinações e probabilidades que tornam inviável resolver sem recorrer a IA, e ML.²⁸

Outro exemplo de inovação em farmácia, é a instalação de Lineares Inteligentes constituídos por ecrãs interativos e prateleiras inteligentes, que comunicam de forma autónoma e personalizada com os utilizadores.²⁹

São muitas as oportunidades de melhoria que as ferramentas 4.0 proporcionam numa farmácia, no entanto um dos problemas que ainda existe é o seu custo elevado.²⁸

4.2. Ensaios Clínicos

Uma das capacidades importante desta revolução digital direcionada para a saúde, é a capacidade de monitorização acrescida. A quantidade de *wearables*, sensores com capacidade de monitorizar continuamente o utilizador representam uma das mais impactantes inovações 4.0 quando perspetivada para a área dos ensaios clínicos. O crescimento do *Big data*, também nesta área se mostra muito benéfico, e permite reparar algumas das imprecisões dos ensaios clínicos como a caracterização dos utentes e o recrutamento, recolhas de dados e mesmo a confusão na definição dos *endpoin*s.¹⁰

A utilização de *smartphones* constituiu já uma ferramenta na recolha de dados nos ensaios clínicos. É caso disso o *Apple ResearchKit*, uma plataforma criada pela empresa Apple e a ser explorada pela GlaxoSmithKline¹⁰, que permite participar através de uma aplicação de *smartphone*, e sem sair de casa, em estudos de saúde. Isto permite criar amostragens mais amplas e representativas.³⁰ Esta recolha de dados via *smartphone* é sempre polémica pela veracidade e privacidade que o sistema confere, no entanto tem mostrado que futuramente irá ter um grande impacto nos ensaios clínicos.³¹

Outra aplicação da inovação tecnológica nos ensaios clínicos, consiste no facto de que através das grandes quantidades de dados que os sensores que nos rodeiam produzem continuamente (*smartphone* e *wearables*), fazem com que uma pessoa possa servir de controlo a ela mesma¹⁰, ou seja, comparando os dados durante o ensaio e os dados recolhidos antes de ser incluída no ensaio.

Em suma, a adoção, na área dos ensaios clínicos, de tecnologias 4.0 permite uma melhoria nas suas metodologias e o alinhar com uma medicina de precisão, mais eficiente e segura.¹⁸

5. FARMA 4.0

O conceito Farma 4.0 representa, neste momento, uma *buzzword* no setor farmacêutico. O termo “Farma 4.0” representa o reflexo da I4.0 no setor farmacêutico ³². Apesar de o conceito I4.0. ser um conceito geral com aplicação em diversas atividades, económicas e não só, o conceito Farma 4.0 é enunciado por vários autores como uma estratégia direcionada em concreto para a indústria farmacêutica. ^{5,32}

A *International Society of Pharmaceutical Engineering*, lançou a iniciativa denominada de “*Pharma 4.0™*” que visa incorporar a I4.0 na indústria farmacêutica. Para isso constituíram um grupo de trabalho que desenvolveu um “modelo operativo”: “*From Industry 4.0 to Pharma 4.0™ Operating Model*”, representado na **Figura 6**. ³³

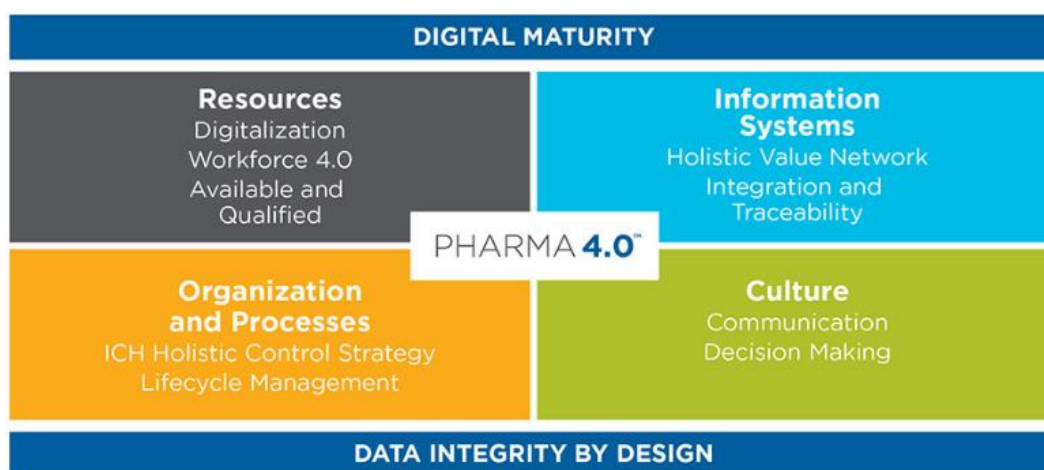


Figura 6 - Modelo Operativo Pharma 4.0™ ³³

De acordo com Christian Wölbeling, fundador e presidente do grupo que desenvolveu o modelo operativo, para atingir o conceito “*Pharma 4.0™*”, este consiste em 4 elementos, denominados de “*enablers*” (facilitadores): Recursos, Sistemas de Informação, Organização e Processos, e Cultura. Estes elementos, provenientes da I4.0 permitem criar um ambiente autónomo. No topo do modelo, está o conceito “*Digital Maturity*”, que consiste no ponto em que os elementos já estão totalmente implementados, que é objetivo. Na extremidade oposta está o termo, por eles criado, de “*Data Integrity by Design*”. Este termo traduz-se em manter a integridade (ex. precisão, segurança) dos dados desde o início. Este modelo está ainda em desenvolvimento, mas pretende ser um mapa para transformar a indústria farmacêutica em “*Pharma 4.0™*”. ³⁴

De um modo geral, o conceito Farma 4.0, pretende aliar o conceito *Smart*, das tecnologias 4.0, à indústria farmacêutica, tornando as unidades industriais em *Smart Factories*. ⁵

Smart Factories são aquelas que adotam as ferramentas da I4.0, IoT, CpS e *Big data*.⁵ De acordo com Barenji et al., “O objetivo é alcançar um ambiente “em que as máquinas sejam capazes de comunicar e colaborar entre si, e de tomar autonomamente decisões para lidar com problemas e mudanças emergentes”.³² Contudo, a indústria farmacêutica, tal como a saúde em geral, possui uma abordagem cautelosa na adoção das tecnologias digitais, dado que é um setor altamente regulado e sensível a mudanças.¹⁰

É sabido que o desenvolvimento de novos medicamentos é um processo longo e dispendioso. Tal como representado na **Figura 7**, prevê-se que a indústria farmacêutica invista em 2024 cerca de 204 mil milhões de dólares em Investigação e Desenvolvimento (I&D)³⁵.

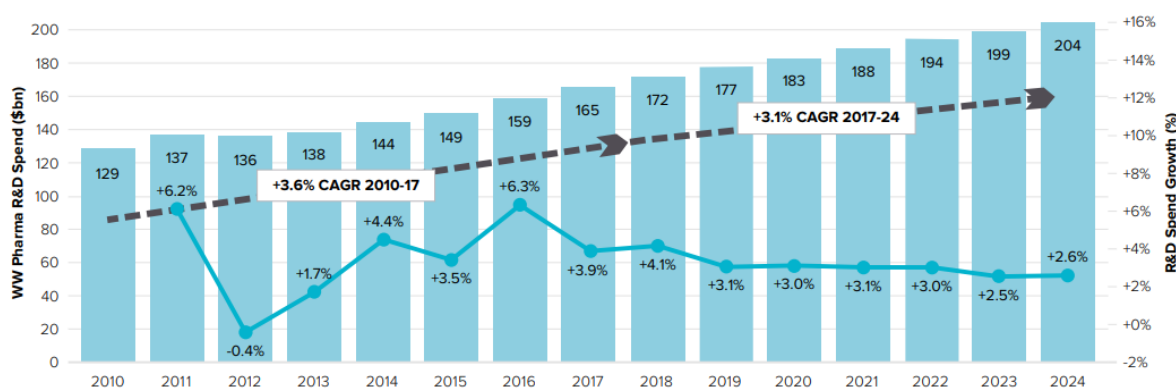


Figura 7 - Gastos (em mil milhões de \$) em I&D em todo o mundo em 2010 – 2024³⁵

Apesar do crescimento do valor investido em I&D, a Taxa de Crescimento Anual Composta (CAGR) possui no período pós 2017 uma média inferior ao período anterior, o que pode ter dois significados: o investimento I&D está a abrandar, e/ou o I&D está a tornar-se mais eficiente.³⁵ A estratégia utilizada no I&D, fruto da adoção de novas tecnologias está a mudar, e o Farma 4.0 está a mostrar muito potencial nesta área.⁵

A produção de medicamentos é um processo complexo, com diversas particularidades e pontos críticos que podem comprometer a qualidade dos medicamentos e também os seus custos de produção. Apesar das já existentes iniciativas, *Quality by Design* (QbD), *Process Analytical Technology* (PAT) e *Real-Time Release Testing* (RTRT), e outras que visam aprimorar, reduzir custos e aumentar a qualidade dos processos industriais na produção do medicamento, ainda existem muitas oportunidades de melhoria: os processos não têm a eficácia desejada e estão muito dependentes do Homem e das suas *skills*, a análise em tempo real de todos os parâmetros é limitada, entre outras dificuldades. O conceito Farma 4.0 pretende tornar toda a cadeia de valor na elaboração do medicamento mais eficaz, desde o I&D, produção, e mesmo a monitorização pós comercialização.^{5, 36}

5.1. Desenvolvimento de Medicamentos

Para melhor entender em como o conceito Farma 4.0 modifica o desenvolvimento de medicamentos, é necessário entender o caminho que o medicamento percorre até ser aprovado.

O desenvolvimento de um medicamento é dividido por fases³¹ tal como indicado na **Figura 8.**³¹



Figura 8 - Desenvolvimento de um medicamento, adaptado de RÈDA et al³¹

No desenvolvimento de um medicamento, para além dos custos associados ao I&D e do tempo médio necessário para desenvolver um medicamento, existe outra adversidade, a produtividade - comparação entre o número de moléculas candidatas e o número de medicamentos aprovados.³¹

O Farma 4.0 proporciona ao I&D novas oportunidades de melhoria, nomeadamente a redução do tempo de desenvolvimento, dos custos a ele associados, uma abordagem de encontro com a medicina de precisão entre outros aperfeiçoamentos. A adoção de tecnologias como IA, CPS e *Big data* permitem que a abordagem ao desenvolvimento farmacêutico não seja dependente exclusivamente do Homem, e que muitas das tarefas repetitivas sejam realizadas pelos próprios sistemas de IA, capazes de analisar grandes quantidades de informação num curto tempo.¹⁰

De um modo generalizado, um dos primeiros passos para o desenvolvimento de um medicamento é a identificação de um alvo terapêutico. Uma importante inovação na descoberta dos alvos terapêuticos é a análise imagiológica por IA. Estas tecnologias baseadas em IA são capazes de analisar imagens com rapidez, de reconhecer e classificar células e ainda de identificar anormalidades nas mesmas.³⁷

Após haver um alvo identificado, é necessário selecionar ativos candidatos, no entanto esta é uma tarefa complexa. Um método para descobrir moléculas que se liguem corretamente a determinados alvos é o *Virtual Screening*. Este método permite, através da análise por ML, filtrar compostos contendo geometrias moleculares inadequadas, o que permite combater a baixa taxa de sucesso dos candidatos iniciais.³⁸ Na identificação de candidatos é também necessário ter em conta as próprias propriedades das substâncias, tais como

biodisponibilidade, bioatividade e toxicidade.³⁷ Para prever estas propriedades físicas, é possível utilizar sistemas IA, como é o caso do *DeepTox*, um algoritmo de ML que estima a toxicidade de compostos.³⁹

Uma outra abordagem no desenvolvimento de moléculas promissoras, é o caso do Software “*De novo drug design*”. Esta máquina virtual usa o poder computacional baseado num algoritmo, para desenhar novas entidades moleculares com atividade em diversos alvos. Apesar de ser uma estratégia promissora, as moléculas assim pensadas, na sua maioria, possuem propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas inadequadas, e são difíceis de sintetizar. No entanto este método possui a vantagem de possibilitar a construção de uma biblioteca de compostos com possíveis futuras utilizações.³⁸

As fases de ensaios clínicos, representam uma parcela importante no desenvolvimento de um medicamento, e apenas 1 em cada 10 compostos que chega aos ensaios clínicos, chega ao mercado. Cerca de metade do tempo e do investimento feito em I&D é gasto nos ensaios clínicos. Sabe-se também que dois dos principais motivos de falha nos ensaios clínicos são inadequadas técnicas de recrutamento e a fraca monitorização e acompanhamento dos utentes. Para combater isto, a área dos ensaios clínicos também está a aproveitar as oportunidades 4.0.⁴⁰

A seleção de voluntários para os ensaios clínicos é a causa principal para os atrasos dos mesmos. Na composição de *Cohort*, presume-se que haja uma seleção de pessoas com características benéficas para o ensaio, isto é, num caso ideal poderia utilizar-se o seu genoma para determinar se existiam alvos ou biomarcadores positivos à sua utilização. No entanto isto não é exequível na maioria dos casos, e é necessário recorrer a outras vias, como a utilização de EHRs e outros dados. É aqui que entra a IA com algoritmos que integram e analisam estes registos e por sua vez identificam e classificam cada cidadão como sendo adequados ou não. Este modelo de IA permite aperfeiçoar a seleção *Cohort* através da redução da heterogeneidade da população, escolha de potenciais participantes em que se prevê observar o *endpoint* (prognóstico enriquecido), e ainda a identificação da população com uma maior capacidade de responder ao tratamento (enriquecimento preditivo).⁴⁰

No recrutamento propriamente dito, a complexidade dos critérios pode dificultar a candidatura por parte dos voluntários. Sistemas IA também podem representar uma assistência no processo de recrutamento através da simplificação dos processos e dos critérios de elegibilidade. Estes sistemas possuem capacidades acrescidas de análise de dados, nomeadamente EMR, que ajudam a cruzar os critérios de elegibilidade com os dados de

potenciais participantes e a recomendar os que corresponderam tanto aos profissionais de saúde como ao próprio utente.⁴⁰

Outro ponto importante nos ensaios clínicos é a monitorização ao longo do ensaio. Apenas 15% dos ensaios clínicos não contém nenhuma desistência, o que acarreta mais custos ou mesmo levar ao não completar do ensaio e à perda do investimento. Existem métodos de IA e ML que avaliam o risco de cada participante desistir do ensaio, permitindo atuar preventivamente. De modo a monitorizar de forma mais autónoma os resultados, pode utilizar-se o *Deep Learning*, uma subcategoria da ML, para avaliar, e integrar dados de imagem, como por exemplo estado emocional dos participantes. Aqui destaca-se outro ponto essencial que é a utilização de *smartphone* e *wearables* para recolher informação sobre os participantes.⁴⁰

O uso de *wearables*, associados na sua maioria ao *smartphone*, permite monitorizar em tempo real e armazenar, toda a informação sobre o participante. Para além disso os *wearables* surgem também com um potencial recurso no caso das doenças neurológicas. A recolha de dados neste tipo de doentes é dificultada, no entanto o uso desta tecnologia, que são os *wearables*, facilitam o recolher dados de saúde, como os batimentos cardíacos, temperatura, movimento e mesmo a adesão ao tratamento.⁴⁰

5.2. Produção

A produção de medicamentos num traço geral é a execução de processos pré desenvolvidos e validados, em larga escala. O objetivo geral da produção é assegurar a concretização destes processos sem que haja alterações nos parâmetros validados, e consequentemente não leve a lotes falhados. Quaisquer que sejam as alterações ou melhorias que possam ser feitas durante estes processos, implicam uma validação prévia antes da execução, e isto leva a custos elevados, desde monetários a tempo gasto.⁵

O termo *Quality by Design (QbD)* é uma solução proposta pelo *Food and Drug Administration FDA*, para melhor perceber os produtos e processos farmacêuticos⁴¹. QbD é “uma abordagem sistemática ao desenvolvimento que começa com a predefinição de objetivos e enfatiza o produto e a compreensão e controlo dos processos, baseada na pesquisa científica e na manutenção do risco”. De um modo geral QbD defende que a qualidade deve nascer com o medicamento.³⁶

Tecnologia Analítica de Processo (PAT) é outra ferramenta chave na produção de medicamentos. De acordo com a guideline Q8 do ICH, é “um sistema para desenhar, analisar e controlar a produção através de medições periódicas do material em bruto e em processo, com o objetivo de garantir a qualidade do produto final”.³⁶ Aliado à PAT, está o RTRT, que

consiste na “capacidade de avaliar e garantir a qualidade do produto em processo ou final, baseada nos dados de processo”³⁶. Estas ferramentas permitem medir e controlar os Parâmetros Críticos de Processo (CPP) e os Atributos de Qualidade Críticos (CQA).³²

Outros conceitos de destaque na produção de medicamentos são o Design Space e a Produção Contínua.³²

O *Design Space* consiste na “combinação e interação multidimensional de variáveis de entrada (e. g. propriedades do material) e dos parâmetros do processo que foram demonstrados que garantem a qualidade”. Num processo de produção, trabalhar dentro do *Design Space*, não implica a revalidação dos processos, porque a qualidade já tinha sido garantida para aquela variação.³⁶

O conceito de Produção Contínua é uma abordagem inovadora em oposição à tradicional produção em lote. A produção em lote é caracterizada por produzir lotes de produtos com as mesmas características, fabricados nas mesmas condições, no entanto por vezes os atributos de qualidade entre os lotes variam, e podem ter impactos negativos como a recolha de lotes de medicamentos. Uma alternativa é então a produção contínua com um constante abastecimento de matérias primas. Esta abordagem possui diversas vantagens, sendo duas delas a capacidade de produção de grandes volumes e a diminuição de custos. Esta abordagem também é claramente indicada para a produção de medicamentos cuja validade seja curta, permitindo garantir produto com validades graduais e não definidas com os lotes de maiores dimensões.³²

Os processos de produção de medicamentos fazem uso de tecnologia de ponta, utilizam sistemas já muito robotizados e muito precisos, no entanto estes ambientes ainda não podem ser classificados (pelo menos de modo significativo) como “*smart*” por várias razões, algumas das quais:³²

- Os sistemas não são capazes de se ajustar sem interação humana perante mudanças não previstas;
- A comunicação entre sistemas é baixa;
- Os sistemas na sua maioria não capazes de antecipar variações, e prever *outcomes*;
- O armazenamento, pesquisa, integração e análise de dados ainda são muito pobres.

Num ambiente Farma 4.0, os problemas anteriormente indicados estão ultrapassados. Algumas das grandes mudanças neste tipo de ambiente, acarretados pelo Farma 4.0, são os Modelos Preditivos e os Sistemas de Produção Farmacêutica Inteligentes (SPFI).³²

5.2.1. Modelos preditivos

Uma *Artificial Neural Network* (ANN), e uma aplicação de ML, que representa uma inovação substancial nos sistemas preditivos. ANNs são modelos empíricos que através de uma rede de caminhos relaciona variáveis de entrada e de saída ⁴². O funcionamento de um ANN é inspirado no funcionamento dos neurónios. As aplicações deste modelo são inúmeras, e são exemplos reais da sua aplicação, a previsão da dissolução *in vitro* de fármacos em antecipação aos ensaios de bioequivalência num medicamento genérico ⁴¹ e a previsão do tamanho de nanopartículas poliméricas através das propriedades dos polímeros de origem.⁴³

5.2.2. Sistemas de Produção Farmacêutica Inteligentes

O ambiente numa indústria de produção apesar de já muito automatizado, ainda não tem autonomia suficiente para ser 4.0.³²

O Sistema de Produção Farmacêutica Inteligente consiste em tornar toda a cadeia de valor *smart* através da integração de tecnologias como o CPS, para integrar e controlar a informação e a dimensão física, IoT para comunicar e IA para processar a informação.³²

Um SPFI compreende grandes mudanças em relação ao sistema clássico, baseado no humano. Um exemplo de estrutura de um SPFI, é o *Cyber-Physical-based on Process Analytical Technology* (CPbPAT).³²

O CPbPAT é um sistema que combina várias abordagens como RTRT, QbD, CQAs, CPS, IoT entre outras, para conseguir obter, armazenar e analisar informação, tomar decisões autonomamente e determinar as estratégias mais corretas para o melhoramento do sistema. Este sistema é composto por dois subsistemas: Subsistema Físico, e o Subsistema Virtual. Contém ainda três tipos de personagens associadas: Operador, Organização reguladora e o cliente.³²

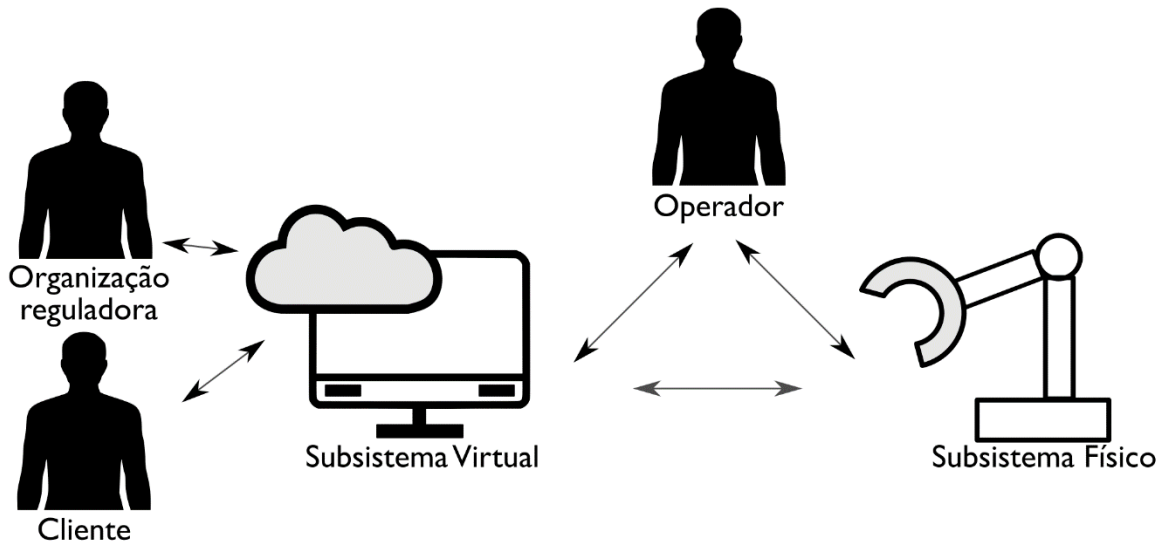


Figura 9 - Diagrama CPbPAT – Subsistemas, adaptado de BARENJI et al.³²

O subsistema físico é responsável por recolher e armazenar os dados, e pelo controlo físico, enquanto que o sistema virtual assegura a colaboração, controlo e monitorização.³²

O CPbPAT faz uso de um diagrama de classes, criado em torno de uma célula. A célula representa cada módulo de produção do sistema de produção à qual estão associados sensores internos, o controlo físico dos mecanismos do mesmo e equipamento de processamento. Está também associado o *fogging* (capacidade de processamento da célula), sensores para os materiais de entrada e saída e uma estação que serve de ponte de comunicação, ligada à *cloud*, possibilitando enviar dados e fazer uso do processamento em *cloud*.³²

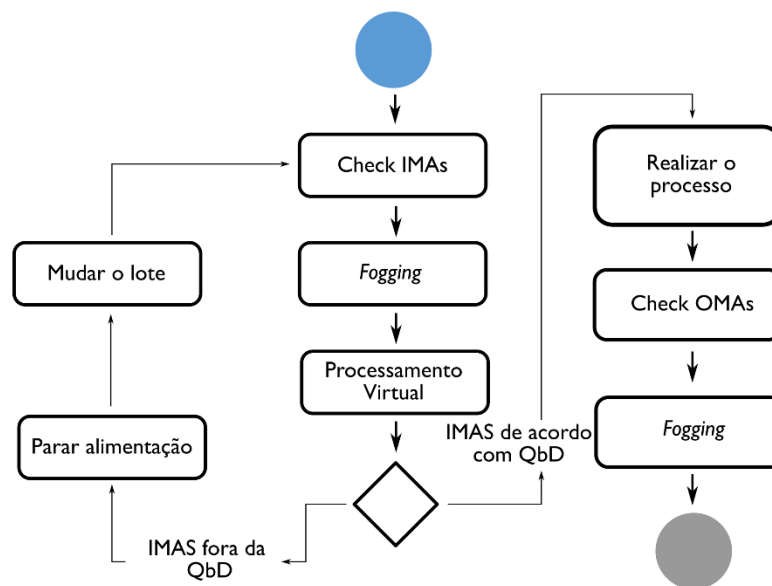


Figura 10 - Funcionamento de uma Célula, adaptado de BARENJI et al.³²

O funcionamento de uma célula, como mostra a **Figura 10**, é simples: após ser aceite um evento, a célula testa os atributos do material de entrada (IMAs), os dados são guardados e transferidos para o sistema virtual, toma a decisão de acordo com a informação disponível pelo QbD (IMA está de acordo com QbD ou não está), e no caso de estar é dada indicação para o processo prosseguir. Após isto são verificados os atributos do material de saída (OMAs). No caso de o processamento virtual determinar que os IMAs não estão de acordo com a QbD, é dada indicação para se parar a alimentação de material de entrada, é mudado o lote, e o ciclo volta a acontecer.³²

Os sistemas de produção de medicamentos são complexos e produzem grandes quantidades de informação. A acompanhar o *Big data* estão preocupações como a privacidade e a segurança da informação. Para colmatar este obstáculo, o CPbPAT apresenta o *fogging*, sistemas com capacidade de processamento que estão próximos, ou mesmo incorporados, nos sistemas físicos. Este sistema permite que uma quantidade de informação seja processada junto do sistema físico, sem que haja necessidade que a informação tenha de viajar até à nuvem e voltar várias vezes.³²

Barenji et al ³² apresentou um caso de estudo da produção de Medicamento Genérico de Acetriptan, na forma de comprimido, usando a estrutura baseada em CPbPAT para implementação do QbD, representado na **Figura 11**.³²

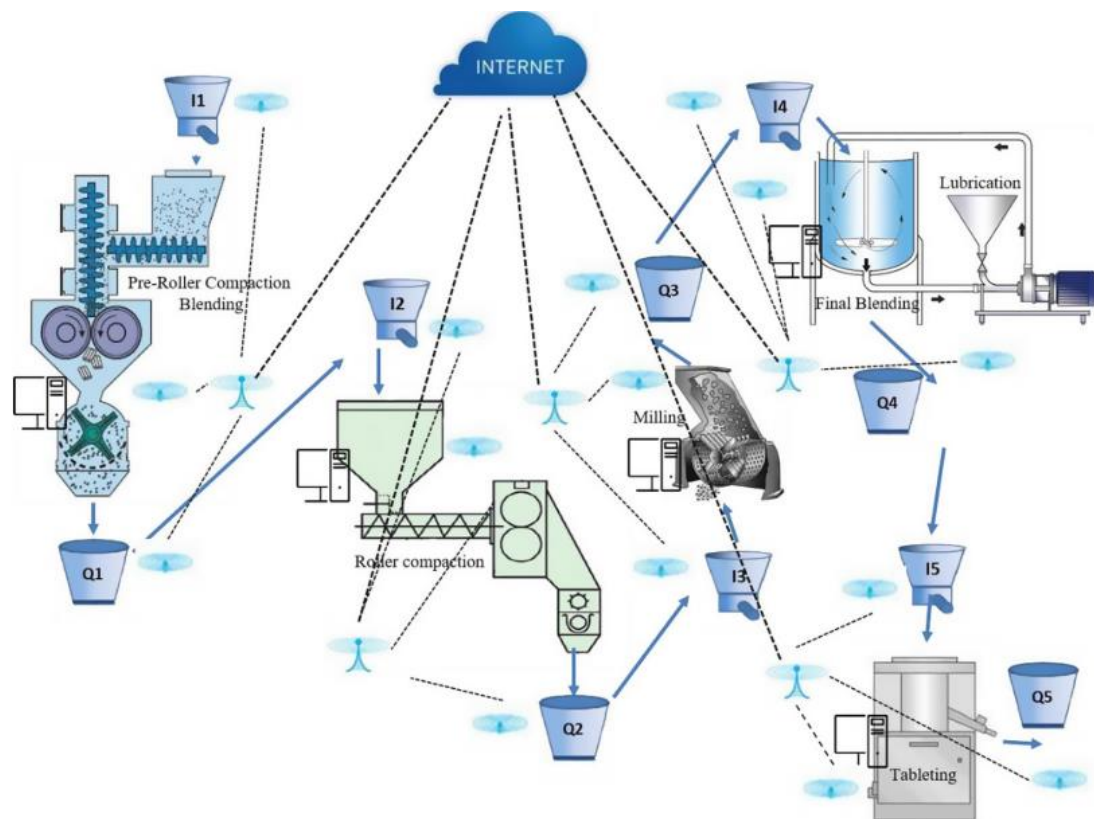


Figura 11 - Configuração de um Sistema de Produção de Medicamentos³²

Este processo está dividido em 5 módulos (células), cada um equipado com sensores que analisam as características do material de entrada e de saída, controlo físico dos alimentadores e outros sensores e controladores de processo, todos conectados com IoT e incorporados numa estação ligada a um computador próximo (*fogging*) que, por sua vez está ligado a uma *cloud* através da *internet*.³²

No *case study* foram definidos atributos das matérias de entrada, parâmetros de qualidade e parâmetros dos equipamentos. Este sistema mostrou ser capaz de alterar autonomamente determinados parâmetros dos processos, no caso de algum atributo de qualidade estar fora do intervalo aceitável. Demonstrou ainda que uma estação onde a matéria de entrada detenha um parâmetro de qualidade fora do intervalo aceitável, não funciona até que o valor seja corrigido. Este tipo de sistema, como está ligado a bases de dados, também permite cruzar informação existente (em bases de dados) com a produzida e orientar as decisões de acordo com o CQAs.³²

Através do CPbPAT é possível controlar todos os processos de produção de maneira mais inteligente e autónoma, e com isso reduzir os riscos associados e aumentar a eficácia e produtividade dos mesmos. O CPbPAT, na sua estratégia usa as abordagens QbD e o RTRT como base, combinadas com as tecnologias CPS, IoT e IA. Outro ponto importante deste modelo, é que vai de encontro com as Boas Práticas de Fabrico.³²

O modelo CPbPAT representa uma oportunidade para a implementação de um SPFI, num contexto Farma 4.0.³²

5.3. Distribuição Farmacêutica

O setor da distribuição farmacêutica representa um mercado cada vez mais competitivo, isto porque a margem de comercialização é baixa, cerca de 1,8% e porque ao longo dos anos se tem observado um decrescer progressivo das suas margens de comercialização. Assim, este é um mercado em que as cadeias de valor obrigatoriamente têm de ser muito bem definidas e rigorosamente controladas. Para isso, ao longo do tempo, os *players* deste mercado têm-se adaptado e apostado muito na inovação e tecnologia.⁴⁴ Este poderá ser o setor da área farmacêutica que mais rápido absorve a inovação. Deste modo, é previsível que esteja totalmente recetivo a uma abordagem 4.0. E não só está recetivo como é um setor que já tem implementado várias tecnologias 4.0, como IoT. Um exemplo simples desta aplicação é o *tracking* em tempo real dos medicamentos.⁴⁵

Uma das atividades mais importantes e complexas de um distribuidor grossista é a gestão do armazém. Um armazém 4.0, ou inteligente, é aquele em que a maioria da sua gestão é feita

por decisões tomadas autonomamente, sem interação humana ⁴⁶. Através da utilização de sistemas de mobilidade inteligente, sensores RFID, IoT, IA, CPS e *Big data*, os armazéns ganham maior capacidade de atividade, reduzem custos associados e aumentam a eficiência da cadeia de valor.⁴⁶

Quando se fala em distribuição, farmacêutica ou não, existe a obrigatoriedade de mencionar os veículos autônomos. Apesar de causar ainda algum receio, existem diversos *players* da distribuição que fervilham com o tema. É o caso da Alemã *Deutche Post* detentora da empresa *DHL*, que vê no futuro da logística, a adoção das tecnologias de condução autônoma, com o objetivo de aumentar os níveis de segurança, eficiência e qualidade da atividade.⁴⁷

5.4. Beyond the Pill

O paradigma da saúde em geral está em mudança, e como já foi visto, existem novas abordagens, sendo exemplo a medicina de precisão. Também no setor farmacêutico estão a ser lançados novos mercados, que se afastam da abordagem apenas do medicamento.

O conceito lançado pelas tecnologias digitais, e impulsionado pelas tecnologias 4.0, *Beyond the pill*, pretende acrescentar valor aos medicamentos através de estratégias periféricas aos mesmos.¹⁰ Este conceito faz derivar o ideal de “focar em fazer novos medicamentos” para “tornar mais eficientes os medicamentos existentes”. Isto é conseguido por diversos meios como por exemplo desenvolver dispositivos de apoio eficientes, como é o caso do inalador ELLIPTA[®] ⁴⁸, ou por meio de aplicações para *smartphone*, como é o caso da *AZhelps*, uma aplicação da farmacêutica *AstraZeneca* para gestão da medicação.⁴⁹

O conceito *Beyond the pill* não só se alimenta pela melhoria dos *outcomes* dos pacientes, como também representa para as farmacêuticas uma maneira de se diferenciarem e construírem relações mais fortes com os utilizadores.¹⁰ No entanto, é necessário perceber que este conceito também estabelece novos adversários de mercado. Exemplo prático disso é a entrada no mercado farmacêutico da gigante digital Amazon.⁵⁰

6. CONCLUSÃO

A revolução digital na área da saúde, está a provocar alterações disruptivas, não só na maneira como se pratica, mas também nas ferramentas que se utilizam para a praticar. A adoção das tecnologias 4.0 neste setor, revela um cenário auspicioso na criação de sistemas de saúde sustentáveis, eficientes e personalizados.

O futuro do setor farmacêutico, nomeadamente no que concerne ao Farma 4.0, é bastante promissor, todavia é difícil prever acontecimentos com certeza, pois é um ambiente muito regulado e conservador. É visível que este conceito está a reestruturar a atividade deste setor, e apesar das dificuldades cada vez serem maiores, também maior é o número das ferramentas para as resolver.

Associar o 4.0 ao medicamento e à sua área envolvente, irá causar melhorias significativas em todos os campos, desde a indústria até ao utilizador. Prevê-se que o Farma 4.0 seja uma mais valia no processo de I&D e na produção, permitindo uma substancial redução dos custos, recursos e tempo necessários para colocar um medicamento no mercado. O exemplo do CPbPAT, representa uma aplicação com êxito das ferramentas 4.0 no sistema de produção de medicamentos, em linha com as abordagens já existentes como é o caso da QbD.

A adoção dos conceitos 4.0 pelas farmácias comunitárias promove um aumento da qualidade e eficiência dos serviços prestados à população. Também nos ensaios clínicos, o futuro passará por modelos mais flexíveis e inteligentes desde o recrutamento até à monitorização, apoiados por IA, IoT e *Big data*.

Os conceitos Farma 4.0 e *m-Health 2.0* representam vias de aceleração para uma medicina de precisão, para o cuidado individualizado e para a criação de novas estratégias de apoio à terapêutica. Fruto destas tecnologias, a abordagem terapêutica passará pelo uso de terapêuticas adequados para cada um, longe do modelo *one-size-fits-all*.

Farma 4.0 será sinónimo de novos mercados, e novas parcerias de indústrias farmacêuticas e empresas de outros ramos, em especial empresas tecnológicas. Também será sinónimo de novos *players* e novos modelos de negócio.

A Quarta Revolução Industrial veio, e virá, trazer novas oportunidades e ganhos no setor farmacêutico, reforçando o objetivo de assegurar melhores cuidados de saúde e bem-estar, através de uma estratégia proativa e personalizada. Existem ainda muitas barreiras por ultrapassar, como é o caso da segurança e privacidade de dados, no entanto a implementação

da I4.0 é essencial para o desenvolvimento das estratégias futuras tanto empresariais como governamentais.

Este tema é de tal forma impactante, que será crucial garantir formação adequada aos profissionais, de modo a que consigam acompanhar todo este progresso tecnológico. A presente monografia reflete a importância deste tema no setor farmacêutico, e pretende figurar como uma modesta contribuição para a inclusão do mesmo nos planos de estudo do mestrado em Ciências Farmacêuticas. A sua inclusão numa unidade curricular (por exemplo opcional) poderia representar um via para a formação de profissionais diferenciados pelo conhecimento em tecnologias 4.0.

7. BIBLIOGRAFIA

1. ACEMOGLU, Daron - Technical Change, Inequality, and the Labor Market. **Journal of Economic Literature**. ISSN 00220515. 40:1 (2002) 7–72. doi: 10.1257/jel.40.1.7.
2. LASI, Heiner *et al.* - Industry 4.0. **Business and Information Systems Engineering**. ISSN 18670202. 6:4 (2014) 239–242. doi: 10.1007/s12599-014-0334-4.
3. PEREIRA, A. C.; ROMERO, F. - A review of the meanings and the implications of the Industry 4.0 concept. **Procedia Manufacturing**. ISSN 23519789. 13:(2017) 1206–1214. doi: 10.1016/j.promfg.2017.09.032.
4. HERMANN, Mario; PENTEK, Tobias; OTTO, Boris - Design principles for industrie 4.0 scenarios. **Proceedings of the Annual Hawaii International Conference on System Sciences**. ISSN 15301605. 2016-March:(2016) 3928–3937. doi: 10.1109/HICSS.2016.488.
5. STEINWANDTER, Valentin; BORCHERT, Daniel; HERWIG, Christoph - Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 24:9 (2019) 1795–1805. doi: 10.1016/j.drudis.2019.06.005.
6. STANKOVIC, M.; GUPTA, R.; FIGUEROA, J. - **Industry 4.0 - Opportunities behind the challenge. UNIDO Background paper**. Disponível em [https://www.unido.org/sites/default/files/files/2017-11/UNIDO Background Paper on Industry 4.0_27112017.pdf](https://www.unido.org/sites/default/files/files/2017-11/UNIDO%20Background%20Paper%20on%20Industry%204.0_27112017.pdf)
7. SAJID, Mohammad; RAZA, Zahid - Cloud Computing: Issues & Challenges. December 2013 (2015).
8. IAPMEI - **Indústria 4.0** [Consult. 23 jun. 2020]. Disponível em : iapmei.pt/Paginas/Industria-4-0.aspx
9. GOPAL, Gayatri *et al.* - Digital transformation in healthcare - Architectures of present and future information technologies. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. ISSN 14374331. 57:3 (2019) 328–335. doi: 10.1515/cclm-2018-0658.
10. HIRD, Nick; GHOSH, Samik; KITANO, Hiroaki - Digital health revolution: Perfect storm or perfect opportunity for pharmaceutical R&D? **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 21:6 (2016) 900–911. doi: 10.1016/j.drudis.2016.01.010.
11. NEBORACHKO, Maryna; PKHAKADZE, Aleksandr; VLASENKO, Iryna - Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: A systematic review and

- meta-analysis. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**. ISSN 18780334. 13:5 (2019) 2997–3003. doi: 10.1016/j.dsx.2018.07.014.
12. ODONE, Anna *et al.* - Public health digitalization in Europe. **European Journal of Public Health**. ISSN 1464360X. 29:(2019) 28–35. doi: 10.1093/eurpub/ckz161.
 13. SIEMENS HEALTHINEERS - **Embracing Healthcare 4.0** (2019). [Consult. 20 jul. 2020]. Disponível em :Embracing Healthcare 4.0
 14. MILLER, Robert S.; WONG, Jennifer L. - Using oncology real-world evidence for quality improvement and discovery: The case for ASCO’s CancerLinQ. **Future Oncology**. ISSN 17448301. 14:1 (2018) 5–8. doi: 10.2217/fon-2017-0521.
 15. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - **IDF DIABETES ATLAS Ninth edition (2019)**
 16. AHMED, Zeeshan *et al.* - Artificial intelligence with multi-functional machine learning platform development for better healthcare and precision medicine. **Database**. 2020) 1–35. doi: 10.1093/database/baaa010.
 17. APAH - **Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares**. (2019). [Consult. 1 jul. 2020]. Disponível em :<https://apah.pt/portfolio/medicina-precisao/>>.
 18. SEYHAN, Attila A.; CARINI, Claudio - Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patients centric care? **Journal of Translational Medicine**. ISSN 14795876. 17:1 (2019) 1–28. doi: 10.1186/s12967-019-1864-9.
 19. GAJRIA, DEVIKA; CHANDARLAPATY, Sarat - HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. 11:1 (2011) 263–275. doi: 10.1586/era.10.226.HER2-amplified.
 20. STATISTA - **Number of smartphone users worldwide from 2016 to 2021** . (2020). [Consult. 2 jul. 2020]. Disponível em :<https://www.statista.com/statistics/330695/number-of-smartphone-users-worldwide/>
 21. ISTEPANIAN, ROBERT S.H.; WOODARD, B. - **M-health: Fundamentals and Applications**. [S.l.] : John Wiley, (2018). ISBN 9781118496985.
 22. ISTEPANIAN, Robert S. H.; AL-ANZI, Turki - m-Health 2.0: New perspectives on mobile health, machine learning and big data analytics. **Methods**. ISSN 10959130. 151:March (2018) 34–40. doi: 10.1016/j.ymeth.2018.05.015.

23. PROTEUS DIGITAL HEALTH - **Proteus Discover** , atual. (2020). [Consult. 21 jun. 2020]. Disponível em :proteus.com
24. OSTERBERG, Lars *et al.* - First Clinical Evaluation of a Digital Health Offering To Optimize Treatment in Patients With Uncontrolled Hypertension and Type 2 Diabetes. **Journal of the American College of Cardiology**. ISSN 07351097. 67:13 (2016) 2028. doi: 10.1016/s0735-1097(16)32029-0.
25. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consult. 27 jun. 2020]. Disponível em :<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
26. FERNANDES, Irina - **Farmácia 2030: tecnologia e humanismo**. (2018). Disponível em :<https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Farmacia-2030-tecnologia-e-humanismo.aspx>
27. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácias continuam em dificuldades económicas**. (2018). Disponível em :<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmacias-continuam-em-dificuldades-economicas-2-2/>
28. KHADER, Nourma; LASHIER, Alecia; YOON, Sang Won - Pharmacy robotic dispensing and planogram analysis using association rule mining with prescription data. **Expert Systems with Applications**. ISSN 09574174. 57:2016) 296–310. doi: 10.1016/j.eswa.2016.02.045.
29. GLINTT - **VMOTION** [Consult. 11 jul. 2020]. Disponível em :<https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/PhysicalDesignAutomation/TecnologiaDigital/Paginas/Vmotion.aspx>
30. APPLE INC - **ResearchKit e CareKit** [Consult. 4 jul. 2020]. Disponível em :apple.com/pt/researchkit/
31. RÉDA, Clémence; KAUFMANN, Emilie; DELAHAYE-DURIEZ, Andrée - Machine learning applications in drug development. **Computational and Structural Biotechnology Journal**. ISSN 20010370. 18:(2020) 241–252. doi: 10.1016/j.csbj.2019.12.006.
32. BARENJI, Reza Vatankhah *et al.* - Cyber-physical-based PAT (CPbPAT) framework for Pharma 4.0. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 567:February (2019) 118445. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.036.

33. ISPE - **Pharma 4.0™** [Consult. 1 jul. 2020]. Disponível em :<https://ispe.org/initiatives/pharma-4.0>
34. ISPE - Pharma 4.0™ intro, (2020). Disponível em :youtube.com/watch?v=IAMdvv_Wi4Q
35. BRAMS J. - Evaluate Pharma. **Pharma Asia**. 3:11th Edition,June (2018) 47.
36. USE., International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human - Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Guidelines for Elemental Impurities. **ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8 (R2)**. 8:December (2009) 24.
37. CHAN, H. C. Stephe. *et al.* - Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. **Trends in Pharmacological Sciences**. ISSN 18733735. 40:8 (2019) 592–604. doi: 10.1016/j.tips.2019.06.004.
38. WANG, Liangliang *et al.* - Artificial intelligence facilitates drug design in the big data era. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**. ISSN 18733239. 194:September (2019) 103850. doi: 10.1016/j.chemolab.2019.103850.
39. MAYR, Andreas *et al.* - DeepTox: Toxicity prediction using deep learning. **Frontiers in Environmental Science**. ISSN 2296665X. 3:FEB (2016). doi: 10.3389/fenvs.2015.00080.
40. HARRER, Stefan *et al.* - Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. **Trends in Pharmacological Sciences**. ISSN 18733735. 40:8 (2019) 577–591. doi: 10.1016/j.tips.2019.05.005.
41. SIMÕES, Marta F. *et al.* - Artificial neural networks applied to quality-by-design: From formulation development to clinical outcome. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. ISSN 18733441. 152:December 2019 (2020) 282–295. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.05.012.
42. NAGY, Brigitta *et al.* - Application of artificial neural networks for Process Analytical Technology-based dissolution testing. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 567:June (2019). doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118464.
43. YOUSHA, John; ALI, Mohamed Ehab; LAMPRECHT, Alf - Artificial neural network based particle size prediction of polymeric nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. ISSN 18733441. 119:(2017) 333–342. doi:

10.1016/j.ejpb.2017.06.030.

44. DELOITTE - **Caracterização e Avaliação do Impacto da Distribuição Farmacêutica em Portugal** Disponível em :https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/adifa_estudo_impacto_setor_congressonacional2019_15888152555ca614cc0ee45.pdf
45. JAIN, Anjali; SHARMA, Deepak K. - Chapter 3 - Transforming pharma logistics with the Internet of Things. Em **An Industrial IoT Approach for Pharmaceutical Industry Growth**. [S.l.] : Academic Press, (2020). p. 55–85.
46. YAVAS, Volkan; OZKAN-OZEN, Yesim Deniz - Logistics centers in the new industrial era: A proposed framework for logistics center 4.0. **Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review**. ISSN 13665545. 135:March 2018 (2020) 101864. doi: 10.1016/j.tre.2020.101864.
47. DHL - **DHL** [Consult. 10 jul. 2020]. Disponível em [dhl.com/global-en/home/insights-and-innovation/thought-leadership/trend-reports/self-driving-vehicles.html](https://www.dhl.com/global-en/home/insights-and-innovation/thought-leadership/trend-reports/self-driving-vehicles.html)
48. GSK - **Inhaler innovation: more than a simple piece of plastic** [Consult. 10 jul. 2020]. Disponível em :<https://www.gsk.com/en-gb/behind-the-science/innovation/inhaler-innovation-more-than-a-simple-piece-of-plastic/>
49. ASTRAZENECA - **AstraZeneca introduces AZhelps, an innovative savings and support program to help patients with their medicines** , atual. 2016. [Consult. 8 jul. 2020]. Disponível em :<https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2016/astrazeneca-introduces-azhelps-an-innovative-savings-and-support-program-to-help-patients-with-their-medicines-14062016.html#>
50. AMAZON - **PillPack** [Consult. 15 jul. 2020]. Disponível em :<https://www.amazon.com/stores/page/5C6C0A16-CE60-4998-B799-A746AE18E19B>