

# FARMACOLOGIA CLÍNICA

## NOS CUIDADOS DE SAÚDE, ENSINO E INVESTIGAÇÃO

**CUIDADOS  
DE SAÚDE**

**ENSINO**

**INVESTIGAÇÃO**



# FARMACOLOGIA CLÍNICA NOS CUIDADOS DE SAÚDE, ENSINO E INVESTIGAÇÃO



Edição: Colégio de Farmacologia Clínica, Ordem dos Médicos

Título no original: Clinical Pharmacology in Health Care, Teaching and Research

Tradução: Pia Garrett

Paginação: Tiago Campos (ARC Publishing)

Novembro 2016

## PREFÁCIO À TRADUÇÃO PORTUGUESA

Com o apoio da Ordem dos Médicos, o Colégio de Especialidade de Farmacologia Clínica promoveu a tradução para português de um documento orientador (*position paper*) relativo ao papel da Farmacologia Clínica nos cuidados de saúde, ensino e investigação, publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), *International Union of Basic and Clinical Pharmacology* (IUPHAR), e *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS).

Conforme os objetivos definidos no próprio documento, pretende-se “definir o cenário para a farmacologia clínica na parte inicial do século 21”, e “destina-se principalmente a tomadores de decisão”.

A Farmacologia Clínica, conforme definida neste documento, “é a disciplina científica que envolve todos os aspetos da relação entre os medicamentos e os seres humanos. É uma ciência multidisciplinar que abrange profissionais com uma ampla variedade de competências científicas, incluindo a medicina, farmacologia, farmácia, ciências biomédicas e enfermagem”. O termo “Farmacologista Clínico” é comumente utilizado no sentido profissional para se referir aos médicos que são especialistas em farmacologia clínica. (...) Tais farmacologistas clínicos, “têm como objetivo primário a melhoria dos cuidados ao doente, direta ou indiretamente, através do desenvolvimento de medicamentos melhores e da promoção de uma utilização mais segura e mais eficaz dos medicamentos”.

Num contexto de grande mudança e com necessidade de se assegurar a sustentabilidade do sistema de saúde, os farmacologistas clínicos são cada vez mais indispensáveis e devem assumir o seu papel sem hesitações, seja em serviços com grande impacto direto no cuidado dos doentes (por exemplo, comissões de avaliação dos medicamentos, formulários, monitorização terapêutica, etc.), seja no ensino (pré-graduado e pós-graduado, incluindo a educação médica continuada) e investigação clínica. Daí, considera-se extremamente oportuna a publicação deste documento de orientação e reflexão, que enquadra e realça a intervenção dos farmacologistas clínicos, nas diversas vertentes.

Pelo Colégio de Farmacologia Clínica,

### A Direção

Luís Almeida (presid.)  
João Costa  
Joaquim Ferreira  
António Lourenço  
Henrique Luz Rodrigues  
Fernando Martins do Vale  
Maria Luísa Ribeiro  
Patrício Soares da Silva  
Frederico José Teixeira  
Manuel Vaz da Silva

## PREFÁCIO E AGRADECIMENTOS DA EDIÇÃO EM INGLÊS

Este “position paper” relativo aos papéis da farmacologia clínica nos cuidados de saúde, ensino e investigação foi elaborado e editado por representantes da International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Consiste numa versão atualizada e editada de uma publicação recente intitulada “Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care-Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology”, que foi publicada na revista Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology (BCPT), em 2010, volume 107, páginas 531-559. Este documento contém novos capítulos de especial relevância para a saúde global.

Agradecemos ao professor Kim Brøsen, o editor da BCPT, aos editores da revista e aos autores originais e novos pela generosa colaboração durante o processo editorial.

Estamos gratos pelo apoio financeiro para a impressão e publicação deste documento, de:

Organização Mundial da Saúde

Council for International Organizations of Medical Sciences

International Union of Basic and Clinical Pharmacology

British Pharmacological Society

Swedish Foundation for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy

Pela OMS      Lembit Rägo

Pelo CIOMS    Gunilla Sjölin-Forsberg

Pela IUPHAR   Michael Orme (Liverpool, UK), Folke Sjöqvist (Estocolmo, Suécia), e Donald Birkett (Sydney, Austrália).

## ÍNDICE

Abreviaturas.....	2
1. Sumário Executivo.....	3
2. Introdução.....	7
3. Definição de Farmacologia Clínica.....	9
4. História da Farmacologia Clínica.....	11
5. O Cenário da Medicina Mundial: O Lugar da Farmacologia Clínica.....	13
6. O Farmacologista Clínico na Assistência ao Doente.....	17
7. Terapêutica Farmacológica em Doentes Pediátricos.....	23
8. Terapêutica Farmacológica em Doentes Geriátricos.....	25
9. Ensinar Farmacologia Clínica.....	27
10. Domínios da Investigação em Farmacologia Clínica.....	33
11. Papéis Emergentes na Farmacologia Clínica: Biológicos e Biossimilares.....	37
12. Farmacologia Clínica e a Indústria Farmacêutica.....	41
13. Governo: Papéis Essenciais para a Farmacologia Clínica.....	45
14. O Farmacologista Clínico e a Medicina Tradicional.....	49
15. Colaboração com Outros Especialistas do Medicamento.....	51
16. Organização: Modelos Estruturais para a Farmacologia Clínica.....	53
17. O Lugar Central da Farmacologia Clínica na Saúde Pública Global.....	55
18. Visão Geral.....	61
19. Bibliografia.....	65
20. Editores e Contribuidores.....	71
21. Adenda I. Modelo Base de Plano de Estudos para a Farmacologia Clínica, Terapêutica e Prescrição para Estudantes de Medicina.....	73
22. Adenda II. Modelo de Plano de Estudos para a Especialização Médica em Farmacologia Clínica.....	79

## ABREVIATURAS

ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
ADN	Ácido Desoxirribonucléico
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CRO	Organização de Investigação por Contrato
CYP	Citocromo P450
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EMC	Educação Médica Continuada
FC	Farmacologia Clínica
FCT	Farmacologia Clínica e Terapêutica
FDA	Food and Drug Administration (nos EUA)
GxP	A combinação de BPC, BPL e BPF
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IUPHAR	International Union of Basic and Clinical Pharmacology
MTM	Monitorização Terapêutica de Medicamentos
NIH	National Institute of Health (nos EUA)
NMRA	National Medicines Regulatory Authority
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTC	Over The Counter (Medicamento Não Sujeito A Receita Médica)
PD	Farmacodinamia
PI	Propriedade Intelectual
PK	Farmacocinética
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
SCV	Sistema Cardiovascular
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF	Factor de Necrose Tumoral
UE	União Europeia
URM	Uso Racional de Medicamentos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana



## I DEFINIÇÃO

A Farmacologia Clínica é a disciplina científica que envolve todos os aspetos da relação entre os medicamentos e os seres humanos. É uma ciência multidisciplinar que abrange profissionais com uma ampla variedade de competências científicas incluindo a medicina, farmacologia, farmácia, ciências biomédicas e enfermagem.

O termo "farmacologista clínico" é comumente utilizado no sentido profissional para se referir aos médicos que são especialistas em farmacologia clínica. Eles tiveram vários anos de formação pós-graduada em muitos aspetos da relação acima referida, envolvendo os cuidados de saúde, o ensino e a investigação. Tais farmacologistas clínicos têm como objetivo primário a melhoria dos cuidados ao doente, direta ou indiretamente, através do desenvolvimento de medicamentos melhores e da promoção de uma utilização mais segura e mais eficaz dos medicamentos.

## I OBJETIVOS

Este documento tem como objetivo definir o cenário para a farmacologia clínica na parte inicial do século 21, seguindo os conceitos de um relatório prévio da Organização Mundial de Saúde, de 1970 (1). Este documento destina-se principalmente a tomadores de decisão numa variedade de organizações, particularmente em Governos e seus ministérios da saúde, para além de chefes executivos e diretores de topo da administração de sistemas de saúde primários e secundários, e diretores de empresas farmacêuticas. Apresenta-se em detalhe os grandes benefícios que a especialização em farmacologia clínica pode trazer para a prestação de melhores cuidados de saúde para todas as populações.

## I O FARMACOLOGISTA CLÍNICO NOS CUIDADOS AO DOENTE

A farmacologia clínica tem desenvolvido uma série de caminhos através dos quais o cuidado clínico dos doentes pode ser melhorado (ver capítulo 6). O objetivo principal é melhorar o Uso Racional de Medicamentos, tanto para doentes individuais como para as populações de doentes, independentemente do local onde possam habitar. O atendimento clínico de doentes pediátricos e geriátricos requer especial atenção por parte do farmacologista clínico e estes interesses especiais são abordados nos capítulos 7 e 8. O farmacologista clínico é especialista na avaliação crítica de terapêuticas novas e tradicionais, e apoia-se em estudos de utilização de medicamentos e serviços farmacoepidemiológicos para a realização dessa tarefa, assim como em competências como a farmacogenética. Os farmacologistas clínicos têm um importante papel nas Comissões do Medicamento e Terapêutica, onde ajudam à introdução e uso racional de medicamentos novos e dispendiosos na prestação dos cuidados de saúde. Os farmacologistas clínicos fornecem, em colaboração com outros profissionais de saúde como os farmacêuticos, serviços de informação sobre medicamentos a uma ampla variedade de prescritores. Os seus serviços de especialista podem incluir a monitorização da terapêutica farmacológica, participação na toxicologia clínica de medicamentos e farmacovigilância. As reações adversas a medicamentos ainda causam muitos problemas para os doentes e os sistemas de saúde poderiam fazer mais no sentido de preveni-las, já que a maioria delas são previsíveis através do conhecimento da farmacologia.

O conceito de medicina personalizada refere-se à terapêutica farmacológica que assenta nas características farmacogenéticas ou outras características de um doente em particular.

Embora ainda na sua infância enquanto disciplina, existem atualmente bons exemplos de como os efeitos adversos podem ser minimizados e a eficácia dos medicamentos aumentada através do conhecimento da composição genética ou outras características do doente individual.

## I ENSINAR FARMACOLOGIA CLÍNICA

O ensino da farmacologia clínica é uma parte vital do trabalho de um farmacologista clínico (ver capítulo 9 e adendas I e II). Talvez a área mais importante seja a formação de novos prescritores, primariamente estudantes de medicina e jovens médicos. Com a tendência crescente de enfermeiros e farmacêuticos a prescrever, geralmente em áreas específicas, é também necessário ter atenção à sua formação em prescrição. Nos últimos anos tem sido criticada a capacidade de novos jovens médicos de prescrever com segurança e efetividade, e novos sistemas estão em desenvolvimento com o objetivo de melhorar estas competências na formação de estudantes de medicina. Dado que a avaliação dirige a aprendizagem, os sistemas de avaliação estão também a ser melhorados. A formação especializada de médicos farmacologistas clínicos é abordada na Adenda II, uma vez que existe uma grande escassez destes especialistas a nível mundial. No entanto, as necessidades, os recursos e as disposições regulamentares em diferentes países significam que a abordagem sugerida é genérica.

## I DOMÍNIOS DE INVESTIGAÇÃO DA FARMACOLOGIA CLÍNICA

A investigação é uma parte vital da formação e trabalho diário de um farmacologista clínico (ver capítulo 10). O esforço de um farmacologista a trabalhar em ambiente clínico é desenvolver métodos e estratégias que melhorem a qualidade do uso de medicamentos em doentes individuais e em populações de doentes. A investigação clínica

farmacológica tem sido sempre translacional no sentido em que a disciplina visa traduzir novos dados científicos sobre medicamentos em cuidado racional do doente. Seria vantajoso um maior envolvimento de farmacologistas clínicos no desenho, condução e execução de ensaios clínicos, particularmente em estudos de fase I iniciais. No entanto, pode ser necessária uma melhor formação nesta área.

## I FARMACOLOGIA CLÍNICA E A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica tem estado na vanguarda do apoio à formação de farmacologistas clínicos (ver capítulo 12). Embora muitas das competências adquiridas nessas empresas sejam úteis para a formação geral de um farmacologista clínico (por exemplo, ensaios clínicos), uma carreira a longo prazo numa empresa desse tipo requer um novo conjunto de competências para as quais é necessário formação e experiência.

## I GOVERNOS: FUNÇÕES ESSENCIAIS PARA FARMACOLOGIA CLÍNICA

Os Governos necessitam de farmacologistas clínicos para ajudar a atingir o objectivo de garantir uma terapêutica farmacológica segura e eficaz para as suas populações, quer os farmacologistas clínicos trabalhem em hospitais, agências reguladoras ou em avaliação de tecnologias em saúde (ATS) (ver capítulo 13). Com poucas notáveis exceções, a disciplina de ATS emergiu na ausência de contribuições da farmacologia clínica.

Os farmacologistas clínicos têm um papel crucial a desempenhar na ajuda à concretização da agenda da OMS definida nas "Orientações para o Desenvolvimento de Políticas Nacionais de Medicamentos" ("*Guidelines for the Development of National Drug Policies*"), já assinada por mais de 150 países (2). As políticas visam assegurar:

- A qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos
- O acesso equitativo a medicamentos por toda a população
- O uso racional/de qualidade dos medicamentos
- Uma indústria farmacêutica local viável e responsável.

Os farmacologistas clínicos prestam cada vez maior atenção às necessidades de saúde das populações que foram marginalizadas no passado. Estas incluem as crianças, pessoas com doenças raras, e populações com afeções que são endêmicas nas regiões mais pobres do mundo. A formação de farmacologistas clínicos para atender a estas necessidades é bastante diferente da prevista em 1970, quando o primeiro relatório da OMS foi publicado (1).



Há cerca de quarenta anos atrás, a Organização Mundial de Saúde reuniu um grupo de especialistas em Farmacologia Clínica e Terapêutica (FCT) para definir a disciplina de Farmacologia Clínica, e delinear a forma de ajudar a melhorar o uso de medicamentos na prestação de cuidados de saúde (1). Nas últimas quatro décadas a importância da terapêutica farmacológica alterou-se marcadamente em termos de potência dos medicamentos que usamos, número e diversidade de medicamentos disponíveis, e número de doenças que podem ser tratadas. Além disso, a disciplina de biologia molecular tem tido um crescente impacto no desenvolvimento de medicamentos, mas um sólido conhecimento sobre os princípios farmacológicos que estão na base do Uso Racional de Medicamentos (URM) é tão relevante agora como era em 1970.

Desde a preparação do relatório de 1970, o custo de desenvolvimento de medicamentos aumentou substancialmente e o custo de colocação de uma nova entidade química no mercado pode facilmente exceder os \$US 1000 milhões (£638 milhões, €764 milhões). Consequentemente, os medicamentos recém-desenvolvidos são muito dispendiosos, tornando-se mais difícil para os países com menores recursos financiar terapêutica farmacológica para os seus habitantes, embora haja bem-vindas exceções na disponibilização, pelas grandes companhias farmacêuticas, de medicamentos modernos a baixo ou nenhum custo (por exemplo, ivermectina para oncocercose). Mesmo países ricos em recursos têm limitações no financiamento de terapêutica farmacológica e isto levou a novos conceitos tais como a custo-efetividade da terapêutica farmacológica e à disciplina de farmacoeconomia.

Enquanto a farmacologia clínica está a aprender a enfrentar estes novos problemas, encontramos ainda a lidar com problemas de terapêutica

farmacológica que foram reconhecidos na década de 1970. Sabíamos então que as reações adversas a medicamentos (RAMs) estavam entre as causas mais comuns de admissão hospitalar (3) e este problema não diminuiu de importância ao longo das décadas, em grande medida porque pouco tem sido feito sobre isso. Além disso, o problema das RAMs é agravado pelo crescente uso de terapêuticas de combinação e a maior proporção de doentes idosos na população. Sabemos que as RAMs (o estudo formal das quais deu já origem à disciplina de farmacovigilância) causam cerca de 7% das admissões hospitalares e que são também uma não rara causa de morte, particularmente em doentes idosos (4,5). Muitas destas RAMs são previsíveis e poderiam ser evitadas se o processo educacional dos prescritores fosse tomado mais seriamente. Outro problema que não sofreu melhorias significativas ao longo dos anos, desde 1970, são os erros cometidos durante o processo de prescrição, apesar da ampla disponibilidade de computadores e a internet oferecerem um acesso fácil à informação e conhecimento apropriados (6). Estes problemas são mais facilmente identificados e relatados em países ricos em recursos, mas são igualmente relevantes em países pobres em recursos.

É então claro que chegou o momento de modernizar o relatório original da OMS à luz das lições que têm sido aprendidas e dos problemas abordados. Este relatório atualizado surge de uma parceria entre a Organização Mundial de Saúde (OMS), a International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) e o Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Após um período de expansão nos últimos 20 anos do século XX, a Farmacologia Clínica como uma disciplina decresceu ligeiramente em muitos países. Contudo, durante os últimos anos tem havido sinais tanto de um novo crescimento como de um novo entusiasmo para a disciplina (7), embora a

importância da Farmacologia Clínica para as empresas farmacêuticas nunca tenha estado em dúvida. Um relatório recente sobre a relação entre a indústria farmacêutica e o Serviço Nacional de Saúde (NHS, no Reino Unido) estabeleceu que a reconstrução da Farmacologia Clínica como uma disciplina central no NHS é de importância vital para o futuro dos cuidados de saúde no Reino Unido e é provável que isto seja verdade em muitos outros países (8).

Este documento tem como objetivo definir o cenário para a Farmacologia Clínica na parte inicial do século 21 através da atualização do conceito do relatório original da OMS. Reunimos um grupo de distintos farmacologistas clínicos que escreveram as seções individuais que abordam o papel essencial da farmacologia clínica em cuidados de saúde, ensino e investigação, bem como descrevem a ligação da

disciplina com a indústria e os governos. Esperamos que o documento se prove útil para muitas pessoas, talvez especialmente para os jovens médicos que estão à procura de estabelecer-se numa especialidade clínica e que têm um particular interesse na melhoria da terapêutica farmacológica e em torná-la mais segura e eficaz, como exemplificado na política do Uso Racional de Medicamentos, da OMS (9). No entanto, este documento é particularmente destinado aos tomadores de decisão numa variedade de organizações, Governos e seus ministérios da saúde, bem como chefes executivos e diretores de topo de organizações de cuidados de saúde primários e secundários e diretores na indústria farmacêutica. O documento detalha os grandes benefícios que a especialização em farmacologia clínica pode trazer para a prestação de melhores cuidados de saúde para todas as populações.

A Farmacologia Clínica é a disciplina científica que envolve todos os aspetos da relação entre os medicamentos e os seres humanos. O seu âmbito inclui a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos, a aplicação dos fármacos como agentes terapêuticos, a utilização de medicamentos, os efeitos benéficos e adversos dos medicamentos em indivíduos e na sociedade, e o mau uso deliberado. A Farmacologia Clínica é uma ciência multidisciplinar que engloba profissionais com uma ampla variedade de competências científicas, incluindo a medicina, farmacologia, farmácia, ciências biomédicas e enfermagem. Outros profissionais que são importantes em vários aspetos da Farmacologia Clínica incluem cientistas sociais e comportamentais, dentistas, economistas, epidemiologistas, geneticistas, toxicologistas, matemáticos e cientistas da computação.

A designação “farmacologista clínico” é normalmente usada num sentido profissional para referir os médicos envolvidos no cuidado médico de doentes que são especialistas em Farmacologia Clínica. Usualmente, completam vários anos de formação pós-graduada (ver adenda II) com enfoque em importantes aspetos da farmacologia clínica, incluindo ensaios clínicos, avaliações de medicamentos, farmacoepidemiologia, farmacoeconomia, farmacovigilância e toxicologia clínica de medicamentos. Alguns países têm programas de acreditação em farmacologia clínica como uma especialidade médica, mas muitos não têm. O presente documento refere-se essencialmente a médicos farmacologistas clínicos.





A Farmacologia Clínica é tanto antiga como jovem. A prática de terapêutica farmacológica remonta a tempos antigos e à descoberta de medicamentos, tais como quinina, reserpina e artemisina, que foram primeiro utilizados como medicamentos à base de plantas. A publicação de William Withering sobre o uso da dedaleira no tratamento de insuficiência cardíaca (ver capítulo 10) pode muito bem ser considerada como o primeiro marco científico da disciplina, mas demorou 200 anos antes da farmacologia dos digitálicos ser explorada com métodos farmacológicos clínicos precisos. Como uma disciplina científica, a farmacologia clínica é jovem tendo-se originado a partir dos meados do século XX. É difícil encontrar quem primeiro cunhou o nome, uma vez que as opiniões diferem entre países. Vários ilustres farmacologistas ativos em meados do século trouxeram conhecimento farmacológico e clínico conjunto sobre fármacos e ajudaram a transformar a avaliação dos fármacos do estadió de tentativa/erro para uma disciplina científica. Na literatura anglo-saxónica, Harry Gold da Universidade de Cornell (10,11) é comumente citado como a pessoa que introduziu pela primeira vez o nome de farmacologia clínica, no início dos anos 1940. No entanto, em 1914, Hans Meyer e Rudolf Horst Gottlieb escreveram um livro, em alemão, cujo título foi traduzido como 'Pharmacology, Clinical and Experimental'. Além disso, também na literatura alemã, Paul Martini, professor de medicina em Bona publicou a sua monografia, em 1932, intitulada 'Methodology of Therapeutic Investigation' e é considerado por alguns como o primeiro farmacologista clínico (12). De acordo com Shelley e Baur, as suas contribuições escaparam à atenção do mundo da língua inglesa (12). Na literatura inglesa, existe uma longa tradição de "materia medica", particularmente na Escócia. Em 1884, John Mitchell Bruce escreveu o seu livro de texto intitulado 'Materia Medica and Therapeutics. An Introduction to the Rational Treatment of Disease' e este, na sua 20ª edição, tornou-se no 'Dilling's

Clinical Pharmacology'. Este livro foi publicado em 1960, o mesmo ano do livro de Desmond Laurence intitulado 'Clinical Pharmacology'.

Não existem dúvidas de que as tentativas mais vigorosas para desenvolver a farmacologia clínica como uma disciplina académica foram feitas nos Estados Unidos (13,14). Marcos importantes são a primeira edição de Goodman e Gilman o 'The Pharmacological Basis of Therapeutics' e a tentativa bem-sucedida (1960) por Walter Modell, também da Universidade de Cornell, de lançar a primeira revista científica intitulada 'Clinical Pharmacology and Therapeutics'.

No início de 1960, os Estados Unidos tornaram-se o centro do mundo para a formação de farmacologistas clínicos. O chefe do National Institutes of Health (NIH), James Shannon, e seus colegas Bernard B. Brodie e Julius Axelrod introduziram a farmacologia bioquímica como uma ciência e os doseamentos de fármacos em fluidos corporais como ferramentas em farmacologia clínica. Vários centros de excelência em farmacologia clínica ofereceram formação a potenciais farmacologistas clínicos de todas as partes do mundo. Devem ser especialmente reconhecidos os esforços de Louis Lasagna, um discípulo de Harry Beecher no Hospital John Hopkins, para melhorar a avaliação clínica de medicamentos (13,14). Em 1966, Lasagna publicou uma brilhante, e ainda válida, contribuição científica do estatuto presente e desenvolvimento futuro da farmacologia clínica (14). O nascimento da farmacogenética clínica pode ser atribuído às contribuições pioneiras de Werner Kalow e A.G. Motulsky (15,16).

Na Europa ocorreram desenvolvimentos paralelos, particularmente no Reino Unido, em que a forte infraestrutura em farmacologia básica e medicina clínica formou uma excelente base para um rápido crescimento da disciplina.

Nomes que são geralmente mencionados neste contexto são os de Sir John Gaddum, Sir Horace Smirk e Sir Austin Bradford Hill (10). No final de 1960 foram criadas cátedras em farmacologia clínica na Alemanha, Reino Unido e Suécia, embora desde há muito tempo tivessem sido estabelecidas cátedras de “Materia Medica” na Escócia. O crescimento académico da disciplina também teve lugar em França (17). A IUPHAR desenvolveu iniciativas precoces para desenvolver a farmacologia clínica. Foi formada uma seção de farmacologia clínica no início da década de 1970 e uma divisão na década de 1990. Vários executivos da IUPHAR apoiaram veementemente a disciplina, em particular o primeiro presidente Börje Uvnäs na Suécia, mas também Sir Arnold Burgen no Reino Unido e Helena Raskova na Checoslováquia, todos tendo verificado que a farmacologia tinha de alcançar a cabeceira da cama a fim de se desenvolver. Em 1970 a OMS reuniu um Grupo de Estudos (1) com a finalidade de

escrever um relatório sobre o âmbito, a organização e a formação da farmacologia clínica, liderado por Sir Derrick Dunlop (Reino Unido), e integrando, entre outros, os professores Louis Lasagna (EUA), Franz Gross (Alemanha) e Leon Goldberg (EUA). Em 1991, a OMS Europa produziu um folheto e uma série de artigos no *European Journal of Clinical Pharmacology* sobre os papéis da farmacologia clínica no ensino, na investigação e nos cuidados de saúde (18). Pela primeira vez, a potencial utilidade da disciplina para o uso racional de medicamentos nos cuidados primários de saúde foi enfatizada. Vários laureados com o Prémio Nobel em Medicina podem ser considerados como os representantes da investigação em farmacologia clínica no seu melhor, tais como Sir John Vane, Sir James Black, George Hitchings, Gertrude Elion e Arvid Carlsson. Todos “praticaram” farmacologia clínica durante os seus esforços para introduzir novos princípios farmacoterapêuticos na medicina clínica.

# O Cenário da Medicina Mundial: O Lugar da Farmacologia Clínica

## 5

A terapêutica farmacológica moderna tem, inquestionavelmente, transformado a saúde das populações nos países desenvolvidos ao longo dos últimos 50 anos. Doenças como a poliomielite, difteria e tosse convulsa foram em grande parte eliminadas nas nações mais ricas. Muitas doenças transmissíveis letais podem ser curadas por agentes antimicrobianos modernos. E cirurgias complexas, para além do que poderiam imaginar os nossos antepassados, podem ser realizadas com segurança e eficácia utilizando agentes anestésicos modernos. Indivíduos com doenças crónicas têm beneficiado incomensuravelmente com o surgimento de tratamentos seguros e eficazes para a asma, hipertensão e hipercolesterolemia.

Não obstante, permanecem insatisfeitas massivas necessidades clínicas em países em desenvolvimento, emergentes e desenvolvidos. Existe, por exemplo, uma necessidade premente para vacinas eficazes contra HIV/SIDA, malária e tuberculose. Não existe nada que impeça o inexorável declínio da função neurológica em pessoas com perturbações neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson ou doença de Huntington. E, quando são desenvolvidas vacinas e tratamentos eficazes, eles estão muito frequentemente indisponíveis para as populações das regiões mais pobres do mundo. Durante a maior parte da segunda metade do século XX, as empresas farmacêuticas devotadas à investigação foram, por motivos práticos, a única fonte de novos medicamentos. Investigaram, desenvolveram e disponibilizaram produtos — frequentemente com engenho considerável — para os sistemas de cuidados de saúde que foram capazes de suportar os custos requeridos para manter a infraestrutura da indústria.

As populações dos países mais pobres, incapazes de suportarem estes custos — bem como a falta de uma infraestrutura de cuidados de saúde apropriada — só raramente beneficiaram. A perspectiva de satisfação de necessidades médicas não atendidas

nunca foi, em certo sentido, tão promissora. Avanços nas técnicas moleculares oferecem a promessa de identificação de alvos sensíveis a medicamentos que possam atenuar ou curar muitas condições graves e potencialmente ameaçadoras da vida. As extensas bibliotecas químicas disponíveis para a maioria das companhias farmacêuticas, juntamente com a avaliação de alto rendimento e química combinatória, oferecem inimagináveis recompensas para todos nós. Além disso, a emergência de uma variedade de técnicas biotecnológicas oferece abordagens únicas para o desenvolvimento de medicamentos inovadores.

Porém, apesar do compromisso da ciência, as perspectivas não são favoráveis. Apesar do investimento recorde em investigação biomédica pelo sector público e organizações sem fins lucrativos, bem como por empresas farmacêuticas e biofarmacêuticas, o número de novas moléculas ativas registadas pelas autoridades reguladoras do medicamento caiu drasticamente. Os custos de introdução de um novo produto no mercado estão a aumentar a uma taxa de 10% ao ano, devido em parte a fracassos durante o desenvolvimento de novos produtos, mas também ao alargamento dos requisitos de documentação baseada na evidência pelas autoridades regulamentares (por exemplo, em doentes idosos). Para além disso, muitas das maiores empresas farmacêuticas enfrentam grandes reduções no volume de negócios à medida que os seus produtos mais bem sucedidos comercialmente perdem a patente.

Tem havido também a retirada de alguns medicamentos comercializados, por motivos de segurança. Como consequência, as autoridades reguladoras do medicamento têm-se tornado cada vez mais avessas ao risco e colocam exigências cada vez maiores aos fabricantes para demonstrar a segurança dos seus produtos antes e após a comercialização. Embora isso possa trazer alguns

benefícios para a segurança dos medicamentos, estas medidas aumentam provavelmente o custo dos mesmos, a menos que sejam implementadas com cuidado considerável. Além disso, os sistemas de saúde em todo o mundo lutam por conseguir atender aos preços aparentemente elevados que as empresas farmacêuticas procuram cobrar pelos novos produtos que chegam ao mercado. Os responsáveis por atender às necessidades de saúde das populações que procuram servir estão sob crescente pressão para prestar cuidados de saúde a custos acessíveis. O aumento do número de pessoas idosas e muito idosas (muitas delas com doenças crônicas de longa duração que exigem terapêutica farmacológica múltipla), a maior disponibilidade de medidas eficazes de rastreio (especialmente em idosos) e as crescentes expectativas do público, todos significam que os recursos são limitados. Uma das razões para o rápido surgimento de unidades de ATS, em toda a Europa e América do Norte, é a necessidade de olhar com mais atenção para a eficácia clínica e a relação custo-efetividade das estratégias terapêuticas.

## I PERSPETIVAS FUTURAS

Apesar destas perspetivas sombrias, várias iniciativas sugerem que medidas corretivas estão a ser tomadas:

1. As autoridades reguladoras do medicamento reconhecem a necessidade de mudança para que a população tenha acesso a medicamentos inovadores. Tanto a Food and Drug Administration nos Estados Unidos (19) como a Agência Europeia do Medicamento (EMA) na União Europeia (20) publicaram planos para acelerar o processo regulamentar de medicamentos inovadores que sejam adequadamente seguros e eficazes.
2. O processo de descoberta de fármacos, confinado na maior parte do século XX aos laboratórios de empresas farmacêuticas baseadas em investigação, tem-se tornado muito mais pluralista. Em particular, cientistas académicos que trabalham

em universidades têm-se tornado “caçadores de fármacos” e alguns têm sido extremamente bem sucedidos. Enquanto que há 25 anos atrás as maiores empresas farmacêuticas não estavam dispostas a ponderar sequer o desenvolvimento de produtos que não tivessem sido descobertos nos seus laboratórios, atualmente estão preparadas para fazê-lo com entusiasmo. De facto, as empresas estão verdadeiramente empenhadas em projetos de colaboração com cientistas académicos a um nível em que permitem o acesso às suas bibliotecas químicas.

3. Um número crescente de organizações sem fins lucrativos, tais como a Bill and Melinda Gates Foundation (em Seattle) e a Hereditary Disease Foundation (em Nova Iorque), estão a apoiar a investigação e desenvolvimento de medicamentos em cooperação tanto com a academia como com companhias farmacêuticas.
4. Algumas das principais empresas farmacêuticas e biofarmacêuticas têm vindo a reconhecer, crescentemente, que os seus modelos tradicionais de investigação, desenvolvimento e fixação de preços já não satisfazem as necessidades dos doentes, dos sistemas de saúde ou dos seus acionistas (21). As alterações incluem a desistência de procurar ‘blockbusters’; expansão das vendas incluindo os mercados emergentes da Ásia; e discutir, com os próprios sistemas de saúde, que produtos futuros podem trazer melhor valor para o dinheiro investido.

## I CONCLUSÕES

Estas mudanças no cenário global dos medicamentos requerem a contribuição de farmacologistas clínicos adequadamente treinados, se se pretender que os novos medicamentos inovadores cheguem aos que deles necessitam:

1. Os farmacologistas clínicos deveriam estar melhor equipados para a realização de investigação “translacional”, especialmente o desenho e execução de estudos de fase 1.

2. Muito poucos farmacologistas clínicos contemporâneos estão ativamente envolvidos no desenho e condução de ensaios clínicos. Os pais-fundadores da disciplina (como Lou Lasagna (13)) deram contribuições cruciais para os cuidados de saúde através da realização de ensaios clínicos — frequentemente em populações de doentes relativamente pequenas — que caracterizaram as propriedades de um composto (especialmente as relações de dose-resposta).
3. Com algumas exceções notáveis, a disciplina de ATS emergiu na ausência de contribuições da farmacologia clínica. Isto necessita de ser alterado, se se pretender que a ATS alcance o seu máximo potencial.
4. Os farmacologistas clínicos poderiam fazer muito mais para atender às necessidades de saúde das populações que no passado têm sido marginalizadas. Aqui incluem-se as crianças, os idosos, as pessoas com doenças raras e as populações com afeções que são endêmicas nas regiões mais pobres do mundo.



# O Farmacologista Clínico na Assistência ao Doente

## 6

As formas pelas quais os serviços de farmacologia clínica poderiam ser integrados nos sistemas de saúde foram delineadas pela primeira vez em 1970, no relatório técnico da OMS referido anteriormente (1).

A qualidade e os resultados da terapêutica farmacológica nos cuidados ao doente podem ser especialmente melhorados através da utilização de tratamentos custo-efetivos e baseados em evidência, com medicamentos adaptados às necessidades das populações de doentes e doentes individuais. Os avanços no desenvolvimento de medicamentos proporcionam aos doentes novos medicamentos, novas combinações medicamentosas, medicamentos biológicos dispendiosos e terapêutica farmacológica direcionada adaptada às características moleculares da doença (22,23,24). Cada vez mais, estão disponíveis medicamentos genéricos custo-efetivos, os quais devem ser utilizados como terapêutica de primeira escolha para equilibrar as pressões económicas que hoje se verificam em todos os sistemas de cuidados de saúde (25). A taxa de implementação desta estratégia varia amplamente entre sistemas de cuidados de saúde (25). O fácil acesso a informação baseada na evidência ajudará os médicos e profissionais de saúde no acompanhamento da efetividade e segurança da terapêutica farmacológica e alocação ótima de recursos limitados (26,27). Esta é uma prioridade, pois os doentes e as organizações de doentes estão ansiosos por explorar o que as novas terapêuticas podem oferecer em termos de benefícios para a saúde em comparação com os tratamentos existentes, mas os novos medicamentos e combinações de medicamentos podem não ser acessíveis para todos os doentes e instituições de cuidados de saúde. Deve ser também considerado que os medicamentos recentemente registados são raramente inovadores (24,27). Como resultado, deve colocar-se grande ênfase na avaliação global de custo-efetividade e segurança de novas terapêuticas medicamentosas a partir de uma perspetiva social, de modo a orientar as decisões de seleção de

medicamentos e de reembolso (22,28). A utilização e o valor de novas terapêuticas medicamentosas devem ser monitorizados dentro das instituições de cuidados de saúde como parte de uma introdução e monitorização sistemática das novas terapêuticas através do envolvimento de especialistas em medicamentos entre as diversas especialidades médicas e o uso sistemático de dados dos resultados clínicos (24,28). Tal procedimento diminuirá a lacuna entre a eficácia documentada nos ensaios clínicos controlados e a efetividade observada nos cuidados clínicos (24,28). A farmacologia clínica com o seu ênfase na avaliação crítica dos medicamentos, metodologia científica, desenvolvimento farmacológico e envolvimento no trabalho das comissões do medicamento e terapêutica, está estrategicamente posicionada para colmatar a lacuna de conhecimento entre as diferentes partes interessadas, incluindo os doentes, os clínicos, os farmacêuticos, os administradores, os políticos e as empresas farmacêuticas, dentro e fora das instituições prestadoras de cuidados de saúde (26,27).

A qualidade da terapêutica farmacológica pode ser melhorada em todos os ambientes de prestação de cuidados de saúde, independentemente dos recursos do país ou das instalações das unidades de cuidados de saúde. Pode ser fornecida uma terapêutica eficaz e segura aos doentes, se forem prescritos medicamentos bem documentados e utilizados de acordo com as circunstâncias médicas, sociais, ambientais e financeiras. A lacuna entre o conhecimento acerca de medicamentos e o seu uso na prática clínica necessita de ser reduzida, a fim de promover os princípios que regem o Uso Racional de Medicamentos (URM). Estes princípios têm de ser comunicados, apreendidos e praticados por estudantes, médicos, profissionais de saúde e doentes, na prática clínica diária (24,27,29,30). Uma estratégia ótima para a eliminação da lacuna entre o conhecimento e a prática na terapêutica farmacológica é aplicar uma abordagem multifacetada, incluindo programas de garantia de qualidade regidos pela

prática, combinados com educação médica contínua e interativa e acesso eletrônico rápido a diretrizes baseadas na evidência (24,27,31). Os princípios do URM devem ser integrados com o planeamento dos cuidados de saúde e com a alocação de recursos, dada a escassez de recursos que as instituições de saúde enfrentam. Farmacologistas clínicos com o seu foco na avaliação de medicamentos e nos princípios do URM são necessários nos cuidados do doente (22,27,28,29). Eles devem treinar os profissionais de saúde nos princípios da avaliação de medicamentos e promover o uso de diretrizes e recomendações de medicamentos baseadas na evidência científica. A nível dos hospitais e instituições de saúde individuais, os recursos limitados não podem ser utilizados de forma eficaz e segura sem um conhecimento local e a prática dos princípios de avaliação crítica de medicamentos entre os clínicos e os farmacêuticos (26,27). As decisões sobre o uso e o reembolso de medicamentos para indicações específicas podem ser racionalmente adaptadas às circunstâncias locais das unidades de cuidados de saúde através do envolvimento de líderes de opinião médica, a nível local, apoiados por farmacologistas clínicos e farmacêuticos treinados em avaliação crítica de medicamentos (27,29,30,31). Ao fazê-lo, decisões imparciais, livres de influência indevida de grupos de interesse especiais, são particularmente importantes perante o crescimento incessante na promoção e custo de novos medicamentosos (27).

## I SERVIÇOS CHAVE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA NOS CUIDADOS AOS DOENTES

A forma que estes serviços assumem pode variar de país para país e de unidade para unidade, dependendo dos recursos profissionais e financeiros disponíveis. Os principais organismos responsáveis pela coordenação e controlo globais destes serviços são a Comissão do Medicamento e Terapêutica (CMT) e os Departamentos de Farmacologia Clínica

nos hospitais ou em cuidados de saúde primários. Assim, todas as unidades de saúde deveriam ter uma CMT bem organizada com instruções claras, recursos e uma abordagem abrangente (27,32).

**(a) A avaliação crítica** de terapêuticas novas e tradicionais é fundamental para o cuidado ao doente. Deve ser uma atividade central nas consultas clínicas, na prestação de informação sobre medicamentos, em serviços para as CMTs, em consultas com colegas clínicos, na seleção de medicamentos e no desenho de ensaios clínicos. A avaliação crítica de medicamentos é a pedra angular para o uso racional de medicamentos e é importante tanto em contextos ricos como pobres em recursos. O papel da avaliação crítica de medicamentos é particularmente importante quando são introduzidas novas e dispendiosas terapêuticas medicamentosas e combinações de medicamentos (ver também Capítulo 12).

A avaliação crítica de medicamentos auxilia o médico na classificação da robustez da documentação sobre eficácia, segurança e custo-efetividade de uma terapêutica farmacológica específica, em comparação com terapêuticas alternativas. O método de avaliação crítica de medicamentos requer competências médicas, farmacológicas clínicas e científicas (13, 26, 27). A aplicação de métodos de avaliação crítica em unidades locais de cuidados de saúde é complementar às avaliações pelas entidades de registo dos medicamentos. Os elementos-chave da avaliação crítica de medicamentos incluem a avaliação da qualidade e integridade dos estudos clínicos. Através da utilização de uma escala de classificação [0, 1, 2], esta metodologia pode ajudar os profissionais de saúde a avaliar o valor de uma terapêutica farmacológica específica na prática clínica (33). Resumidamente, uma avaliação de um estudo clínico com medicamentos deve, de preferência, incluir a classificação dos seguintes aspetos:

- *objetivos do ensaio*
- *relevância para os cuidados de saúde*



- *qualidade e precisão dos critérios de diagnóstico e seleção de doentes*
- *tipo de controlos utilizados no estudo*
- *qualidade do desenho do estudo*
- *adequação da randomização do tratamento*
- *qualidade dos dados de farmacocinética*
- *problemas de interações medicamentosas, se algum*
- *adequação do registo dos efeitos dos medicamentos*
- *qualidade da monitorização e avaliação dos efeitos adversos*
- *qualidade do planeamento e análise estatísticos*
- *precisão das conclusões dos resultados do estudo e das limitações*

A aplicação deste procedimento permite classificar a qualidade de um estudo de medicamentos com um score máximo de 24 pontos, que ajudará a orientar o clínico sobre a qualidade de um estudo clínico específico e a guiar terapêutica farmacológica. Será possível escolher entre terapêuticas farmacológicas sugeridas, comparando os resultados das avaliações de diversos estudos clínicos.

#### **(b) Comissões do Medicamento e Terapêutica (CMT)**

Todas as instituições, independentemente da sua dimensão, devem ter uma alguma versão apropriada de CMT. Deve, de preferência, recrutar tanto especialistas de hospital como médicos de cuidados primários, a fim de fornecer o mesmo tipo de recomendações, independentemente do nível de cuidados de saúde (26,27). A filiação variará de acordo com as circunstâncias locais e os recursos, mas pode incluir médicos farmacologistas clínicos, pessoal médico relevante, farmacêuticos e outro pessoal, conforme apropriado. Quando disponíveis, os médicos farmacologistas clínicos prestam um papel de liderança fazendo a ponte entre o pessoal médico, farmacêutico e outro (26,27). As

CMTs devem emitir recomendações para o uso de medicamentos na unidade de saúde com base na evidência científica e as necessidades médicas a nível local. Usualmente, isto tomará a forma de um formulário local, ou "Wise List", sendo um modelo útil o conceito de Medicamentos Essenciais da OMS (27,34).

#### **(c) Os estudos de utilização de medicamentos e serviços farmacoepidemiológicos**

estão estreitamente ligados ao trabalho das CMTs e à garantia de qualidade da terapêutica farmacológica em clínicas e em hospitais (30, 35). Idealmente, é preferível uma abordagem multiprofissional envolvendo especialistas em especialidades clínicas, farmacoepidemiologia, farmacoeconomia e farmacologia clínica. Estes serviços são importantes para uma introdução e monitorização sistemática de novas terapêuticas medicamentosas na unidade de saúde e podem, então, ser ligados à previsão da utilização futura medicamentos em organizações de saúde. O conhecimento sobre o uso de medicamentos é um pré-requisito para estudos de monitorização sobre a adesão dos prescritores às recomendações terapêuticas e da efetividade da informação do medicamento e atividades educacionais (27,30,35).

#### **(d) Os serviços de informação de medicamentos**

são principalmente direcionados para orientar médicos na avaliação e resolução de problemas medicamentosos em doentes. Os serviços prestados são, geralmente, tanto descritivos como orientados pelos problemas. Os últimos, abordando problemas ao nível do doente, são adequadamente fornecidos pelos médicos farmacologistas clínicos ou farmacêuticos clínicos, dependendo da disponibilidade de profissionais na unidade em causa. Os serviços de informação de medicamentos assentam em pesquisas sistemáticas de literatura em bases de dados e livros de referência, combinadas com uma avaliação da literatura sobre problemas diagnósticos relacionados com o doente. Este serviço deve

ajudar as CMTs em pesquisas bibliográficas como o fundamento das recomendações terapêuticas baseadas na evidência. Um sistema de informação de medicamentos é também útil para o fornecimento de informação imparcial detalhada sobre medicamentos a nível académico, encontrando-se bem documentado que isso melhora a adesão às recomendações terapêuticas e deveria ser parte das atividades das CMTs (36).

**(e) Os serviços de farmacovigilância** podem incluir a responsabilidade de ser um centro coordenador para o relato de reações adversas a medicamentos (RAMs) de clínicos e outros prescritores a nível regional ou nacional (37). Os relatórios de RAMs devem ser avaliados sistematicamente e as conclusões devem ser comunicadas aos clínicos que fizeram o relato e à CMT. Têm sido implementados centros de farmacologia clínica para farmacovigilância regionais, com sucesso, em países como a França e a Suécia (37). Deve ser dada prioridade à farmacovigilância, em locais de poucos recursos, quando são implementadas terapêuticas populacionais para controlar graves doenças infecciosas, como HIV/SIDA, malária e tuberculose (38).

**(f) Educação médica continuada.** O foco deve ser sobre as principais áreas farmacoterapêuticas, os princípios da utilização racional de medicamentos e as novas terapêuticas medicamentosas e combinações de medicamentos. Devem ser considerados modelos interativos para aprendizagem, tais como a integração de ferramentas de e-learning no ensino farmacológico detalhado académico e acesso livre à Internet, pois ajudarão a melhorar a qualidade do conhecimento em terapêutica farmacológica em instituições de saúde remotas de países com escassos recursos. A educação médica continuada deve ser preferencialmente interativa, dado que assim promove um melhor envolvimento de colegas clínicos.

**(g) A monitorização terapêutica de medicamentos (MTM) e os serviços de farmacogenética** idealmente envolvem a participação de uma divisão ou um departamento de Farmacologia Clínica. Os serviços de MTM devem envolver sempre uma interpretação clínica dos dados, tendo em consideração o diagnóstico, interações medicamentosas, função renal e farmacogenética. Um importante serviço, particularmente em doentes idosos, é assegurar que as dosagens do medicamento estão adaptadas à redução da função renal que ocorre com a idade (ver também Capítulo 8). Um exemplo de sucesso de translação do desenvolvimento científico da farmacogenética para a clínica é a síndrome de hipersensibilidade ao abacavir, que agora pode ser prevenida (39). Além disso, a disciplina de medicina personalizada está a crescer rapidamente, em particular na área do cancro.

**(h) Quantificação das concentrações de medicamentos para o diagnóstico e prevenção de abuso de medicamentos e outros serviços toxicológicos.** Em muitos ambientes hospitalares, os farmacologistas clínicos estão envolvidos em serviços de toxicologia, tais como o diagnóstico e tratamento de intoxicações por medicamentos. Apesar de a disponibilidade de tratamento causal com antídotos ser limitada, um diagnóstico correto do medicamento envolvido por meio da análise de medicamentos é importante para o acompanhamento e prevenção futura. Uma nova função nalguns países é participar na prevenção do abuso de agentes dopantes, como os esteroides anabolizantes entre atletas e na sociedade em geral (40).

**(i) Serviços diretos a doentes.** Os farmacologistas clínicos prestam cuidados a doentes de diversas formas. Nalguns países, os médicos farmacologistas clínicos assumem a responsabilidade pela assistência

direta a doentes com problemas clínicos particulares (por exemplo, cuidados intensivos), doenças envolvendo um órgão particular, como a hipertensão, ou áreas como a pediatria e geriatria. Nalguns países, os farmacologistas clínicos são sobretudo usados pelas suas competências na avaliação de problemas clínicos com medicamentos, tais como a polifarmácia terapêutica. Os farmacologistas clínicos podem auxiliar no desenvolvimento, implementação e avaliação da eficácia e segurança de terapêuticas de combinação no tratamento de doenças infecciosas importantes, tais como HIV/SIDA, tuberculose e malária. Tanto em países ricos como pobres, os problemas de abuso de medicamentos causam danos consideráveis (41). Os programas preventivos, bem como a assistência ao doente, requerem acesso a experiência em farmacologia clínica apoiada por adequados recursos analíticos farmacológicos.

**(j) Serviços farmacológicos eletrónicos (serviços e-farmacológicos).** Em muitos países, estão agora disponíveis websites com bases de dados baseadas em evidência, para a prescrição racional de

medicamentos (42,43). Essas bases de dados podem ser integradas em revistas médicas eletrónicas e ligadas a listas de medicamentos prescritos. Os serviços e-farmacológicos incluem ferramentas, bases de dados de recomendações terapêuticas, interações medicamentosas, medicamentos passíveis de ser utilizados em mulheres grávidas ou lactantes, RAMs e ferramentas para a resolução de problemas relacionados com medicamentos. Os serviços e-farmacológicos proporcionam uma ligação entre a evidência publicada e a prática clínica. É previsível que estes serviços se tornem de particular importância com a expansão acelerada de telemóveis e acesso à Internet em países menos desenvolvidos e, no futuro, vão estender-se ao público e aos doentes (24). Este campo multidisciplinar será de grande importância em contextos pobres em recursos, onde a comunidade farmacológica clínica, com uma rede profissional global natural, pode ajudar a fornecer informações eletrónicas sobre medicamentos a partir de diferentes países. Os conteúdos dos serviços e-farmacológicos são fortemente dependentes de competência em avaliação crítica de medicamentos.



Os bem conhecidos desastres terapêuticos pediátricos do final dos anos 1950 (por exemplo, sulfisoxazole e cloranfenicol) revelaram a necessidade e deram o impulso para o desenvolvimento da farmacologia clínica pediátrica. Apesar da formação de farmacologistas clínicos pediatras já ocorrer ao longo de décadas, a capacidade de formação permanece muito pequena. Consequentemente, o número de farmacologistas clínicos pediátricos formados a nível mundial é relativamente pequeno, com a maioria dos países tendo apenas um número muito pequeno ou mesmo nenhum (44). Neste contexto, os farmacologistas clínicos pediatras são médicos com formação em pediatria e em farmacologia clínica. Contudo, ao longo das duas últimas décadas, profissionais fora da disciplina da medicina, mas que possuem experiência especializada relevante no campo da farmacologia clínica pediátrica, entraram na disciplina e participam numa variedade de contextos (por exemplo, académico, regulador, clínico e industrial).

A necessidade de mais e melhor desenvolvimento, estudo científico, avaliação regulamentar e uso adequado dos medicamentos pediátricos é reconhecida nos EUA, na UE e em iniciativas da OMS sobre medicamentos pediátricos. A implementação de todos os estudos pediátricos mandatados por estas iniciativas requer investigadores bem formados e outros especialistas (por exemplo, enfermeiros com formação em investigação, farmacêuticos, cientistas de laboratório), os quais em muitos países não existem em número suficiente para cumprir com as exigências associadas ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos. Por conseguinte, para garantir o sucesso destas iniciativas, é essencial trabalhar no sentido de aumentar a capacidade e robustez da farmacologia clínica pediátrica a nível mundial.

## DEFINIÇÃO DE FARMACOLOGIA CLÍNICA PEDIÁTRICA

A farmacologia clínica pediátrica é uma disciplina científica que envolve todos os aspetos da relação entre medicamentos e seres humanos durante o crescimento, desenvolvimento e maturação. A sua amplitude inclui um continuum entre a investigação, o desenvolvimento, a regulamentação e a utilização de medicamentos (no que diz respeito a compostos e formulações) destinados a beneficiar a população pediátrica. Assim, a farmacologia clínica pediátrica está relacionada com a resposta aos medicamentos e os seus efeitos adversos, a sua utilização e uso indevido, e a economia da terapêutica farmacológica. Como a grande maioria da investigação científica e desenvolvimento de medicamentos é, por diversas razões, feita primeiro em adultos, a farmacologia clínica pediátrica acrescenta o elemento translacional de adaptar métodos científicos e informação científica de adultos para doentes pediátricos (45).

Em virtude do âmbito abrangente da farmacologia clínica pediátrica, esta envolve numerosos grupos de profissionais cuja formação e competências são relevantes para uma ou mais das facetas científicas e/ou clínicas da disciplina de farmacologia clínica pediátrica (por exemplo, médicos, cientistas biomédicos e profissionais de saúde não médicos tais como enfermeiros e farmacêuticos). A farmacologia clínica pediátrica é, assim, um campo de intervenção assente na ciência, que depende de uma variedade de profissionais competentes e com formação ou especial interesse em aspetos da terapêutica farmacológica pediátrica.

## I ÂMBITO DA PRÁTICA EM FARMACOLOGIA CLÍNICA PEDIÁTRICA

Os ambientes para a prática da farmacologia clínica pediátrica são diversos e podem incluir os cuidados ao doente, a investigação, o ensino, o desenvolvimento de medicamentos e a regulamentação de medicamentos. Os farmacologistas clínicos pediátricos podem participar diretamente no cuidado de doentes pediátricos, seja como prestadores primários dos cuidados ou como consultores, ou podem trabalhar em ambientes científicos e/ou administrativos para melhorar a qualidade dos medicamentos usados, independentemente do contexto dos cuidados de saúde ou da riqueza do país. Ao nível de país, os farmacologistas clínicos pediátricos podem fornecer serviços valiosos no desenvolvimento de Políticas Nacionais de Medicamentos que têm em consideração questões específicas da população pediátrica. Estas questões incluem o Uso Racional de Medicamentos (URM) na terapêutica farmacológica pediátrica e medidas de proteção dos direitos humanos básicos dos doentes pediátricos que participam na investigação de medicamentos. O seu envolvimento estende-se frequentemente à avaliação regulamentar dos medicamentos pediátricos, ao desenvolvimento de diretrizes nacionais de tratamento, propondo a inclusão de medicamentos pediátricos nas listas de reembolso, e à monitorização do desempenho de medicamentos em diferentes ambientes clínicos após a aprovação regulamentar (por exemplo, através da aplicação de princípios de farmacoepidemiologia, farmacovigilância e farmacoeconomia) para avaliar os impactos sobre os resultados de saúde.

Deve-se também reconhecer que, globalmente, mais de um terço da população nos países em desenvolvimento e quase metade nos países menos desenvolvidos estão na faixa etária pediátrica (menos de 18 anos). Perto de 9 milhões de crianças morrem todos os anos antes do seu 5º aniversário por doenças que são normalmente passíveis de tratamento. Na área das doenças prioritárias, como

HIV/SIDA, malária e tuberculose, as crianças ficam muito atrás dos adultos no acesso a medicamentos adequados, especialmente onde a grande parte do fardo da doença é suportada pela população pediátrica (por exemplo, malária). Reconhecendo que as crianças representam a esperança de 100% do mundo para o seu futuro, é essencial que as suas necessidades especiais respeitantes ao desenvolvimento e implementação de tratamentos farmacológicos seguros e efetivos sejam completamente abraçadas. Para o efeito, a maior disponibilidade de competências e serviços que podem ser prestados por farmacologistas clínicos pediátricos representa uma necessidade crítica a nível global.

## I FORMAÇÃO EM FARMACOLOGIA CLÍNICA PEDIÁTRICA

A farmacologia clínica pediátrica é uma subdisciplina da Farmacologia Clínica e da Pediatria. É uma subespecialidade médica pediátrica, reconhecida pelo menos no Reino Unido (46) e na Austrália. Indivíduos pertencentes a outros grupos profissionais podem também receber formação e certificação em áreas específicas relacionadas com a terapêutica farmacológica pediátrica, através das suas associações profissionais. Finalmente, deve-se realçar que a formação em farmacologia clínica pediátrica deve estender-se para além do desenvolvimento de farmacologistas clínicos especialistas em pediatria. É vital que os currículos de todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de lactentes e crianças contenham componentes apropriados dos princípios de farmacologia clínica pediátrica. Devem ser incluídos componentes educacionais similares também nos programas de licenciatura em Medicina e em programas de formação de pós-graduação em subespecialidades de pediatria médica e cirúrgica. O desenvolvimento contínuo de programas e especialistas de farmacologia clínica pediátrica é essencial para que estas amplas metas educativas sejam alcançadas em todo o mundo.

A faixa etária em mais rápida expansão à escala mundial é a dos indivíduos com 80 anos ou mais (47). Neste grupo, é regra e não exceção a existência de múltiplas doenças concomitantes que podem beneficiar de tratamento. A probabilidade de RAMs aumenta marcadamente com o número de medicamentos administrados concomitantemente. Isto combinado com o declínio das funções fisiológicas relacionado com a idade (diminuição da reserva cardíaca, atingimento da função barorreflexa, diminuição da resposta imunológica, diminuição da função renal), que em doentes mais jovens pode reduzir a gravidade de uma RAM, coloca o doente idoso particularmente em risco de desenvolvimento de RAMs relacionadas com regimes de polimedicação (48). No entanto, estão bem estabelecidos os benefícios para o tratamento da hipertensão, doença coronária arterial, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, artrose e outras doenças crónicas associadas ao avançar da idade. Os farmacologistas clínicos que concentram a sua investigação, ensino e serviço clínico nos indivíduos mais velhos têm a oportunidade de melhorar o URM para este segmento cada vez mais importante da população mundial.

Durante os últimos 30 anos, os farmacologistas clínicos conduziram a investigação que definiu a farmacocinética do envelhecimento (49). Este trabalho, particularmente na área dos medicamentos (ou seus metabolitos) que sofrem de depuração renal, tem contribuído de forma significativa para a segurança e bem-estar do doente. Para muitos medicamentos é essencial avaliar a função renal a fim de escolher a dosagem apropriada. Olhando para o futuro, são abundantes as oportunidades de investigação para definir a farmacodinamia e alterações da relação risco-benefício de medicamentos em doentes mais velhos. Da mesma forma, o ensino do URM para doentes mais velhos, e colocando isto numa perspectiva de medicina geriátrica, é um papel importante para o farmacologista clínico. O número

de médicos formados como farmacologistas clínicos geriátricos é insuficiente para atender tanto às necessidades de investigação como às educativas, e é um desafio permanente atrair e formar médicos para se dedicarem à farmacologia clínica geriátrica.

A Farmacologia Clínica tem um papel importante na promoção da articulação dos princípios da medicina geriátrica e terapêuticas baseadas na doença. Na medicina geriátrica, os avanços na compreensão da interação de múltiplas doenças concomitantes e como estas podem resultar num caminho comum para a incapacidade e morte do doente permitiu a definição de síndrome de fragilidade (50). Além disso, o conceito de morbilidade concorrente, de tal forma que o tratamento bem sucedido de uma doença num doente mais velho pode não resultar no restabelecimento da saúde mas na apresentação clínica mais óbvia de outra doença concomitante, tem avançado a tomada de decisão clínica e os cuidados em fim-de-vida. O farmacologista clínico tem um papel importante no ensino sobre o equilíbrio mutável entre os riscos e os benefícios de uma intervenção terapêutica farmacológica específica no contexto do doente idoso individual e suas doenças específicas concomitantes. As oportunidades de investigação para o farmacologista clínico nesta área são tão desafiantes quanto emocionantes. Esforços de investigação por farmacologistas clínicos que se traduziram em melhoria da prática clínica em doentes idosos incluem o desenvolvimento de listas de medicamentos a usar, como a "Wise List" (27) e os critérios de Beers (51). Além disso, com base em dados massivos de uso de medicamentos, os farmacologistas clínicos na Europa desenvolveram "Unwise Lists" de medicamentos que devem ser evitados em doentes idosos. Farmacologistas clínicos geriátricos desenvolveram também ferramentas de investigação, tais como o "Drug Burden Index" (52), que associa a exposição a medicamentos sedativos e anticolinérgicos a resultados clínicos funcionais importantes em doentes idosos. A terapêutica

baseada na doença foca-se no desenvolvimento e implementação de recomendações de tratamento para otimizar o tratamento de uma doença específica. Farmacologistas clínicos e especialistas em medicina geriátrica têm apontado que a implementação de diretrizes de tratamento para cada uma das doenças de um doente idoso leva a polimedicação extrema quando várias doenças estão presentes. Frequentemente, a implementação simultânea de várias diretrizes de tratamento resulta em conflitos, contradições, e a utilização simultânea de medicamentos que são conhecidos por possuírem interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas prejudiciais(53,54). O farmacologista clínico geriátrico tem a formação adequada e o conhecimento base tanto para resolver estes dilemas terapêuticos, como para realizar a investigação necessária para atingir os melhores cuidados ao doente.

A equipa de saúde multidisciplinar é defendida pela medicina geriátrica como o meio ideal de prestação de cuidados para o doente idoso complexo, com

múltiplas doenças concomitantes. O farmacologista clínico tem um papel fundamental nesta equipa, trabalhando em estreita colaboração com o clínico primário de medicina geriátrica, o farmacêutico clínico, e outros membros da equipa para individualizar e modificar esquemas terapêuticos complexos de medicamentos à medida que o estado clínico do doente idoso evolui ao longo do tempo.

Com o envelhecimento da população nos países em desenvolvimento, o papel do farmacologista clínico assume uma importância ainda maior. A tomada de decisão terapêutica para doentes idosos com múltiplas doenças que podem beneficiar de terapêutica farmacológica deve ser considerada no contexto de recursos limitados e o desejo de proporcionar um tratamento eficaz e custo-efetivo. Também aqui existem excelentes oportunidades para que o farmacologista clínico trabalhe em equipa com especialistas em geriatria e outros membros da equipa de cuidados de saúde, para prestar o melhor cuidado farmacológico ao maior número de doentes idosos.



## I CRESCENTES EXIGÊNCIAS SOBRE OS PRESCRITORES DE MEDICAMENTOS

Para a maioria dos médicos, a terapêutica farmacológica é a principal ferramenta à sua disposição para influenciar a saúde dos seus doentes. Normalmente, é expectável que médicos recém-formados iniciem a prescrição regular de medicamentos, assim que iniciam a respectiva prática clínica. As exigências na prescrição impostas a este grupo de médicos nos sistemas de saúde têm aumentado progressivamente devido a muitos factores importantes:

- O número de medicamentos disponíveis continua a aumentar, de modo que os médicos frequentemente têm de prescrever medicamentos com os quais se encontram menos familiarizados.
- Os doentes utilizam mais medicamentos, aumentando a complexidade do seu regime de tratamento e o potencial para interações medicamentosas.
- Erros de medicação e reações adversas a medicamentos (RAMs), muitas das quais evitáveis, constituem um grande desafio para a saúde pública.
- Os doentes que recebem medicamentos são mais velhos, mais doentes e mais vulneráveis a acontecimentos adversos.
- O número de doentes está a aumentar (acompanhado por um aumento de prescrições), impondo uma carga de trabalho mais elevada aos prescritores individuais.
- A expansão da medicina baseada na evidência e da avaliação de tecnologias de saúde permite a quantificação mais precisa dos efeitos benéficos e nocivos dos medicamentos, e esse conhecimento tem expandido o número de diretrizes clínicas que definem normas sobre o uso adequado de medicamentos.
- Crescentemente, os doentes esperam que os seus médicos forneçam informações sobre os medicamentos que lhes são prescritos, para fazerem escolhas informadas sobre o tratamento.
- Acesso deficiente a pessoal médico treinado em países em desenvolvimento e países emergentes.

- Aumento dos problemas com medicamentos de qualidade deficiente e terapêuticas de combinação para doenças crónicas, tais como VIH/SIDA e tuberculose em países em desenvolvimento e países emergentes, particularmente em África.
- Existem mais fontes de opinião e "desinformação" disponíveis para os doentes e prescritores, em grande medida como resultado do aumento do acesso à internet.
- As atividades promocionais das empresas farmacêuticas continuam a ser uma potencial ameaça para decisões de prescrição baseadas na relação custo/efetividade e são complicadas pela publicidade direta ao consumidor em alguns países.

A prescrição de medicamentos é uma tarefa especializada que acarreta sempre um risco de danos significativos, bem como de benefícios. Embora os médicos recém-formados estejam normalmente isentos da obrigação de realizar procedimentos práticos de risco elevado, frequentemente é esperado que prescrevam medicamentos potentes desde o seu primeiro dia de trabalho clínico. Na verdade, tipicamente estes médicos inexperientes são responsáveis pela maioria das prescrições hospitalares em muitos sistemas de cuidados de saúde. É claro que todos os médicos recém-formados devem ter uma base sólida dos princípios da prática de prescrição, sustentada pela ciência da farmacologia clínica, no momento da sua graduação, como base para a prescrição racional de medicamentos.

A principal determinante da efetividade de um médico prescritor na maioria das áreas da prática clínica será a formação e capacidade do médico para responder a mudanças na farmacoterapêutica. O apoio crescente de outros profissionais de saúde, tais como os farmacêuticos, e a disponibilidade de sistemas de apoio à prescrição e a prescrição eletrónica auxiliarão os prescritores nas suas tarefas, mas não se constituem como substitutos da educação e treino.

Vários estudos têm mostrado que a falta de formação e familiaridade com os medicamentos entre prescritores é um fator importante em incidentes graves com medicação (6,55). Médicos recém-graduados relatam a prescrição como sendo o aspecto mais desafiante da sua profissão e aquele para o qual estão menos bem preparados. É importante realçar que intervenções educativas, tais como o Guia de Boa Prescrição da OMS (“WHO Guide to Good Prescribing”) têm demonstrado melhorar o desempenho de prescrição.

## I FORMAÇÃO PRÉ-GRADUADA

Um dos principais objetivos do ensino médico pré-graduado deve ser o de fornecer as oportunidades de aprendizagem que permitam que todos os alunos adquiram os conhecimentos, competências e atitudes necessários, e também implementar medidas de avaliação adequadas para assegurar que estes resultados são alcançados. De acordo com o aumento da taxa de desenvolvimento de medicamentos na década de 1960, a Farmacologia Clínica e Terapêutica (FCT) emergiu como uma nova disciplina de ensino e muitas universidades incorporaram-na nos seus currículos enquanto disciplina distinta. A maioria das faculdades de medicina fornece formação tanto em farmacologia básica como farmacologia clínica, a primeira durante os primeiros anos do curso de medicina e a segunda durante os anos clínicos subsequentes. Quando os alunos iniciam a formação em prática clínica, já completaram os exames de farmacologia básica e é expectável que compreendam os princípios de ação do medicamento (56-59).

O conteúdo nuclear de um currículo em FCT pode ser convenientemente dividido em conhecimento e compreensão, competências e atitudes, com ênfase na avaliação crítica de medicamentos (ver Adenda I). A maioria destes resultados são requisitos genéricos para o uso seguro e efetivo de medicamentos em

todas as áreas da prática clínica. Estes objetivos de aprendizagem em FCT podem ser ligados a um número de medicamentos específicos e problemas terapêuticos que podem ser utilizados para fornecer exemplos clínicos relevantes dos princípios da FCT na prática. O ensino sobre medicamentos específicos é organizado de diferentes modos em diferentes países.

Um modelo é focar o ensino numa lista seletiva dos 50–100 medicamentos mais comumente prescritos, que é influenciada pelo padrão de patologias no país em causa. Estes medicamentos devem ser selecionados de tal forma que as suas propriedades farmacológicas reflitam os princípios importantes de farmacodinâmica e farmacocinética nos quais deve estar baseado o uso racional de medicamentos. A lista pode ser semelhante a uma “National Drug List” (2), uma lista regional para “Wise Drug Prescription” (27) ou à Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (34), mas normalmente contêm muito menos medicamentos do que essas listas. Deve ser evitada uma lista muito extensa de medicamentos já que a prescrição profissional de medicamentos será praticada vários anos mais tarde, quando os prescritores escolherem a sua especialidade. Os prescritores devem estar familiarizados com listas específicas de medicamentos dado que estas diferem entre, por exemplo, clínicos gerais, internistas, psiquiatras e oncologistas. A formação pós-graduada e continuada em farmacologia clínica, mais do que o ensino pré-graduado, determinará os medicamentos que são comumente prescritos. No entanto, uma compreensão dos princípios básicos da FCT deverá permitir aos médicos empregar uma abordagem lógica para conhecer qualquer um dos medicamentos que irão encontrar durante a sua prática.

As principais recomendações para a inclusão da FCT no currículo médico de graduação estão resumidas de seguida:

- A FCT e a prescrição (ou equivalente) devem ser identificadas como uma importante componente do currículo, visível para os alunos em todos os anos, seja como uma disciplina individual ou como um tema integrado noutros módulos.
- Os objetivos nucleares de aprendizagem em FCT devem estar claramente identificados, incluindo o conhecimento e a compreensão sobre medicamentos, competências relacionadas com a prescrição de medicamentos e atitude em relação à farmacoterapêutica.
- O peso factual colocado pelo grande número de medicamentos deve ser aligeirado através da priorização de aprendizagem em torno de uma lista central de medicamentos comumente utilizados (um "formulário do estudante"), semelhante ao processo utilizado pela OMS no desenvolvimento da sua política de "medicamentos essenciais".
- Deve haver uma avaliação identificável e robusta que indique em que medida os principais objetivos de aprendizagem foram atingidos. Isso pode fazer parte de uma avaliação integrada, mas não deve ser possível compensar um fraco desempenho nesta área por um bom desempenho em outros itens.

## I FORMULÁRIO DO ESTUDANTE

Os estudantes de medicina são frequentemente sobrecarregados pelo grande número de medicamentos com que se deparam durante a sua formação. Isto pode ser desmoralizante e levar a uma falta de clareza e objetividade na aprendizagem. Como sugerido acima, uma possível solução é desenvolver uma lista de medicamentos essenciais que poderiam ser considerados como o "formulário do estudante", assim ajudando a priorizar o estudo e a fornecer objetivos de aprendizagem realistas e atingíveis. Isto já foi feito em algumas universidades na Europa, EUA e outros países. A lista deve conter 50–100 medicamentos que são comumente prescritos e utilizados para tratar doenças comuns. Para

cada medicamento ou grupo de medicamentos, é expectável que os alunos compreendam o mecanismo de ação, reconheçam a indicação apropriada e contra-indicações, tenham conhecimento das possíveis interações e efeitos adversos, saibam como monitorizar os efeitos e sejam capazes de explicar as características mais marcantes de todos os aspetos acima referidos ao doente. Os alunos devem também aprender os princípios para pôr fim a uma terapêutica farmacológica irracional. A lista de medicamentos essenciais pode ser organizada por órgãos e sistemas e definida juntamente com as situações terapêuticas comuns em que eles são utilizados. Este arranjo enfatiza a adequação de uma abordagem centrada em problemas para desenvolver a aprendizagem sobre FCT e a facilidade com que a FCT pode ser integrada num currículo baseado em sistemas.

## I TRANSMITIR O CERNE DO PROGRAMA DE ESTUDOS EM FCT

A variabilidade na estrutura dos cursos de medicina vai exigir soluções locais para transmissão do programa de estudos em FCT. Onde existem disposições tradicionais, pode haver uma fase pré-clínica, contendo disciplinas científicas que incluem farmacologia e depois cursos em "FCT" ou "farmacoterapêutica", sendo este modelo mais simples. A transmissão é mais desafiante quando as barreiras tradicionais são removidas na produção de um programa de estudos verdadeiramente integrado, geralmente com ênfase na aprendizagem baseada em problemas.

Nestas circunstâncias, os objetivos de aprendizagem em FCT devem competir simultaneamente com muitos outros, geralmente dispersos em muitos módulos diferentes e ao longo dos vários anos do curso. Isto coloca dificuldades práticas para os professores de FCT na coordenação de oportunidades de aprendizagem entre muitos módulos sobre as quais têm influência limitada. No entanto, a importância da FCT deve ser enfatizada em todos os módulos

clínicos nos quais existem oportunidades contínuas para observar e avaliar criticamente os registos de medicação dos doentes, ver os efeitos benéficos e nocivos dos medicamentos e praticar competências relevantes (por exemplo, prescrição, cálculos de dose, preparação e administração de medicamentos, e pesquisa de informação de boa qualidade para suportar as decisões de prescrição).

## I LIDERANÇA EM FCT

Um fator chave para o sucesso da implementação do programa de estudos básico em FCT, particularmente num curso integrado, será uma liderança forte e entusiástica. Todas as escolas de medicina devem ser capazes de identificar um indivíduo que supervisionará a transmissão dos conhecimentos e assegurará que os princípios genéricos de utilização segura e eficaz de medicamentos são destacados ao longo do curso. Este papel deve ser realizado idealmente por um indivíduo sénior com experiência e formação em FCT, auxiliado por colegas da disciplina, alguns deles estagiários em FCT. Nas universidades sem departamentos de FCT, devem ser reconhecidos outros especialistas com entusiasmo para garantir que os princípios da FCT são proeminentes em todo o programa de estudos.

A coordenação de oportunidades de aprendizagem em FCT pode ser desenvolvida por diversos professores ao longo do curso, frequentemente dentro de especialidades de sistemas e órgãos. Devem também ser encorajados a enfatizar estes princípios e lembrar os alunos dos efeitos dos medicamentos para além dos sistemas e órgãos individuais. Fornecer apenas o vínculo entre medicamentos e as condições clínicas é insuficiente para desenvolver uma apreciação das considerações complexas que cercam a decisão de iniciar uma prescrição.

Todas as universidades devem assegurar que, em cada caso, os alunos são ajudados a lidar com as

questões práticas de balanço dos riscos e benefícios da terapêutica farmacológica, prescrição do medicamento e monitorização do impacto da terapêutica. Os farmacêuticos clínicos, que estão geralmente disponíveis em maior número do que os médicos farmacologistas clínicos, também têm um papel importante a desempenhar no fortalecimento da aprendizagem durante “estágios” clínicos, trabalhando com outros especialistas farmacoterapêuticos.

## I FORMAS DE APRENDIZAGEM

A transmissão bem-sucedida do programa de estudos básico pode envolver uma variedade de estilos de aprendizagem (por exemplo, palestras, sessões tutoriais baseadas em problemas), dependendo da preferência local, mas o conteúdo deve ser tendencialmente baseado numa aprendizagem inquisitiva, em vez de uma aprendizagem passiva. Deve haver um equilíbrio adequado no ensino em grandes grupos e pequenos grupos, aulas práticas e oportunidades para a aprendizagem auto-dirigida. O currículo básico em FCT adequa-se muito bem ao estilo cada vez mais popular de aprendizagem baseada em problemas.

A maioria dos episódios de prescrição são uma tentativa direta para resolver um problema clínico e requerem os conhecimentos adequados, competências e atitudes descritas na Adenda I. Várias universidades têm desenvolvido uma série de “discussões de casos terapêuticos” que oferecem aos estudantes um relato do caso clínico e apresentam os problemas relacionados com a prescrição e terapêutica. Estas discussões podem ser realizadas à medida que o caso ocorre, mesmo em grupos relativamente grandes, ou por pesquisa e discussão em intervalos ao longo de várias semanas. Outras abordagens para FCT envolvem a redação de relatos de casos clínicos que incluem aspetos terapêuticos (por exemplo, “casos de portfolio”), discutindo decisões de prescrição com os doentes como parte

das competências de comunicação, criticando ensaios clínicos envolvendo medicamentos, avaliando as afirmações relativas a novos medicamentos e pesquisando informação sobre medicamentos.

## I E-LEARNING

Muitos departamentos de FCT estão a adotar abordagens baseadas na web como um meio de proporcionar oportunidades de aprendizagem e de auto-avaliação em FCT. É certamente importante que os alunos sejam expostos e treinados nos princípios da recuperação eletrónica de informação fidedigna sobre medicamentos. Os pacotes de aprendizagem assistida por computador estão constantemente acessíveis, e considerando a transição da prescrição em papel para prescrição eletrónica e avanços nos ambientes de realidade virtual, esta abordagem irá ser capaz de fornecer uma simulação cada vez mais realista da terapêutica do mundo real (60).

Prevê-se que uma abordagem de e-learning seja de grande relevância em países com poucos recursos e com uma falha crónica de pessoal qualificado. Professores inovadores devem ser capazes de usar as redes académicas de alta velocidade para prestação de ensino à distância, designado de contacto interativo professor-aluno. Isto pode também ser aplicável em muitos países em desenvolvimento.

## I AVALIAÇÃO

A avaliação dirige a aprendizagem e é fundamental para enfatizar a importância da FCT no curso e assegurar que os formandos estão aptos para a prática clínica. Todas as universidades de medicina devem ter esquemas de avaliação validados e fiáveis em vigor, de forma a garantir que os alunos demonstrem que alcançaram os objetivos curriculares. É também importante que as avaliações não sejam baseadas simplesmente no conhecimento, mas testem a aquisição de competências práticas (por exemplo, escrever uma receita, oferecer informações a um doente

sobre o medicamento e identificar prescrições potencialmente perigosas).

O exame clínico objetivo estruturado (ECOE) é um formato ideal para este tipo de avaliação. Relativamente poucas universidades têm em vigor um exame de FCT tradicional já que as mudanças no programa de estudos envolvem avaliações de diversos objetivos de aprendizagem em exames integrados. Se for este o caso, deve haver uma componente livre, identificável e robusta dedicada ao conhecimento e competências que suportam a prescrição racional. Além disso, se a avaliação é integrada ou parte de uma compilação de avaliações baseadas na disciplina, normalmente não é apropriado que os estudantes possam compensar um mau desempenho na prescrição ou terapêutica com bons desempenhos noutras avaliações. Os alunos também devem ser apoiados com avaliações formativas e oportunidades de auto-avaliação, a intervalos regulares durante o curso de medicina.

## I GARANTIA DE QUALIDADE

Todas as universidades devem ter alguma forma de garantia de qualidade externa para assegurar que as oportunidades de aprendizagem em FCT e as avaliações são adequadas à sua finalidade, ou seja, formar licenciados com conhecimentos e competências suficientes. Estas revisões podem examinar se os objetivos traçados no início desta seção foram atingidos. A nomeação de avaliadores externos com experiência em FCT pode também auxiliar na garantia de que as normas adequadas foram cumpridas.

## I FORMAÇÃO PÓS-GRADUADA

A formação em FCT e prescrição deve ser um processo contínuo durante a formação médica pós-graduada, não só devido ao constante desenvolvimento de novos medicamentos, mas também devido às rápidas mudanças no conhecimento sobre os medicamentos já estabelecidos na prática clínica (ver adenda II).

A secção anterior descreve a importância do desenvolvimento de uma plataforma sólida sobre a qual construir uma formação pós-graduada. Deve haver uma progressão da formação de graduados desde uma prescrição ampla e supervisionada, para um trabalho mais especializado e menos supervisionado nos anos seguintes. Os programas de estudos para a formação especializada e avaliações relacionadas serão fundamentais na promoção da importância dos princípios e conhecimentos de FCT. No caso dos especialistas em cuidados primários ou disciplinas de base hospitalar, as modalidades de educação médica contínua (EMC) (muitas vezes conhecida como Desenvolvimento Profissional Contínuo) será importante para a atualização de conhecimentos e de competências e para encorajar a prática reflexiva. O surgimento de novos grupos de prescrição (por exemplo, farmacêuticos, enfermeiros) em alguns países, oferece mais oportunidades para utilizar a formação em FCT com o intuito de melhorar os cuidados de saúde.

Existem vários desafios importantes na formação pós-graduada em FCT. Talvez o maior é o de atribuir o tempo necessário nos horários clínicos já tão preenchidos. No entanto, este problema tem sido solucionado pelo desenvolvimento de ferramentas flexíveis de aprendizagem à distância baseadas na web e pelo reconhecimento nos processos de relicenciamento/revalidação de que todos os médicos necessitam tempo exclusivamente dedicado à EMC. Outro desafio importante é o de proporcionar boa qualidade de formação não-promocional. Nos últimos anos temos assistido a empresas farmacêuticas a tomarem um papel muito influente, com bons recursos na oferta de educação pós-graduada imparcial. Assim, os farmacologistas clínicos devem acolher a oportunidade de contribuir para o planeamento de eventos educacionais não-promocionais.

## I INTRODUÇÃO

No primeiro relatório da WHO sobre farmacologia clínica em 1970 (1), a secção sobre investigação enfatizou a necessidade de estudos que explorassem os mecanismos de ação de medicamentos e que identificassem a sua farmacocinética em humanos. A melhoria dos estudos iniciais de novos medicamentos em humanos e ensaios terapêuticos convencionais também foram priorizados. A investigação em farmacologia clínica tomou agora novos caminhos e isso satisfaz muitos princípios da medicina translacional, definida pela consideração de como levar dados científicos sobre medicamentos para terapêutica racional.

No entanto, devemos estar conscientes de que nem toda a investigação sobre medicamentos é da competência da medicina translacional. O empenho de um farmacologista a trabalhar em ambiente clínico traduz-se no desenvolvimento de métodos e estratégias que melhorem a qualidade do uso de medicamentos em doentes individuais e populações de doentes. Investigação em avaliação de medicamentos, utilização de medicamentos, farmacovigilância e farmacoepidemiologia — áreas que foram mencionadas de forma superficial no documento de 1970 — está agora a tornar-se uma prioridade. Todas estas áreas de investigação têm grande potencial de apoiar profissionais de saúde no seu URM. O uso racional de medicamentos implica que os medicamentos devem ser escolhidos de acordo com a eficácia, RAMs e custo como parâmetros com potencial igual importância. Assim, a investigação em farmacologia clínica inclui também estudos que extraem novos dados sobre medicamentos em uso, tais como novas indicações e tratamento de populações de doentes negligenciadas (crianças, idosos — ver capítulo 7 e 8). Inclui também investigação sobre RAMs, farmacogenética e interações medicamentosas. A investigação em farmacologia clínica é geralmente interdisciplinar e,

portanto, muitas vezes realizada em colaboração com outros profissionais: farmacêuticos, químicos analíticos de medicamentos, biólogos moleculares, estatistas, informáticos, assim como investigadores clínicos de outras especialidades médicas.

## I ESTUDOS DE FARMACOCINÉTICA, FARMACODINÂMICA E FARMACOGENÉTICA EM VOLUNTÁRIOS HUMANOS

Esta investigação deve levar a uma compreensão fundamental dos mecanismos envolvidos nas ações dos medicamentos no organismo ou as ações do organismo sobre os medicamentos. A investigação está principalmente focada sobre as diferenças intra- e interindividuais na farmacocinética e farmacodinâmica, uma área na qual os farmacologistas clínicos tiveram importantes contribuições no passado. Os mecanismos de tal variabilidade normalmente envolvem especificidades hereditárias dos genes codificadores de alvos medicamentosos, transportadores de medicamentos e enzimas metabolizadoras. A perspetiva da investigação não deve centrar-se apenas na compreensão dos mecanismos moleculares, mas também na concepção de testes de genotipagem ou fenotipagem, que podem ser aplicados para prever a resposta a um medicamento e para diferenciar entre modificadores genéticos e não-genéticos do resultado do tratamento com medicamentos. A investigação *in vivo* é frequentemente combinada com estudos experimentais *in vitro* e *in silico*. A investigação tem como objetivo identificar as vias de metabolização e excreção de medicamentos.

Existem duas abordagens distintas na investigação farmacocinética, uma baseada em várias medições de medicamentos ao longo de um calendário fixo em alguns sujeitos e a outra baseada em medições escassas em cada sujeito de uma grande população

de indivíduos (farmacocinética populacional). Tais dados podem auxiliar na identificação de subpopulações com capacidade de eliminação diminuída ou reforçada. A abordagem populacional pode também ser aplicada na avaliação farmacocinética/farmacodinâmica.

## I AVALIAÇÃO CLÍNICA DE MEDICAMENTOS E ENSAIOS CLÍNICOS DE FASES I-III

Áreas importantes de investigação têm o objectivo de melhorar os métodos utilizados para avaliar os medicamentos em seres humanos. O primeiro ensaio dos efeitos de um novo medicamento em humanos (Fase I) é feito com elevado cuidado e em grande detalhe, com apenas alguns indivíduos a serem testados. Estes ensaios de Fase I são frequentemente realizados por farmacologistas clínicos que trabalham na indústria ou em unidades de ensaios clínicos especializadas. Quando chega a altura de examinar o efeito do medicamento em doentes com a doença a ser tratada (por exemplo, hipertensão), novamente um pequeno número de doentes serão estudados em detalhe (ensaios de Fase II). A formação a que os farmacologistas clínicos são submetidos fornece-lhes as competências necessárias para executar estes mesmos estudos.

O ensaio controlado e randomizado (ECR) ou a sua extensão para a meta-análise ou revisões sistemáticas de vários ECRs é considerado o *gold standard* para documentar a eficácia de medicamentos. O ECR tem vantagens, mas também desvantagens e assim são necessários outros métodos para a avaliação de intervenções clínicas (61). Os farmacologistas clínicos têm sido pioneiros na introdução do ECR e, em especial, na introdução do placebo como grupo de controlo. O ECR é agora dominado por investigadores de intervenção clínica em praticamente todas as especialidades médicas e já não apenas no domínio dos farmacologistas

clínicos. O ECR é um método com o qual todos os farmacologistas clínicos devem estar familiarizados, uma vez que constitui ainda a base da maioria das avaliações de medicamentos. Uma área em que os farmacologistas clínicos podem fazer a diferença é na deteção de RAMs relativamente frequentes que são previsíveis e compreensíveis a partir do modo de ação do medicamento. Outra área é a avaliação de biomarcadores como medidas de ação dos medicamentos em ensaios clínicos. No caso de novos medicamentos, os estudos descritos acima são parte da Fase I de ensaios clínicos.

## I MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS (VER TAMBÉM CAPÍTULO 6)

A monitorização terapêutica de medicamentos (MTM) é uma tecnologia médico-científica para a qual a farmacologia clínica tem dado grandes contribuições. A medição das concentrações do medicamento no sangue ou plasma vai permitir alcançar uma melhor compreensão da natureza da exposição individual ao medicamento, como isto se relaciona com os valores esperados de exposição na dose administrada, e os intervalos-alvo recomendados no plasma nos quais existe um efeito terapêutico ótimo ou um risco acrescido de RAMs. Assim, o uso clínico da MTM é evidente para medicamentos que têm uma janela terapêutica estreita e cuja exposição individual é difícil de prever a partir da dose particular utilizada, devido às extensas diferenças inter-individuais existentes em farmacocinética. Pode fornecer uma orientação direta para ajustes de doses individuais em casos de RAMs ou falha terapêutica. A MTM baseia-se no pressuposto de que a concentração do medicamento no plasma reflete a concentração do medicamento no alvo, embora nem sempre isto aconteça, como por exemplo, para alguns medicamentos que atuam no sistema nervoso central (SNC) ou agentes antifúngicos usados para tratar infeções localizadas em tecidos.



A investigação em MTM conduzida em amostras clínicas de rotina tem sido importante para uma utilização mais segura de medicamentos específicos em subgrupos de doentes de risco: idosos, crianças e doentes com insuficiência renal ou hepática. A investigação em MTM também ajudou a detetar e gerir as interações medicamentosas e a compreender o impacto clínico de polimorfismos genéticos em vias de eliminação de medicamentos.

O mapeamento do genoma humano e os desenvolvimentos revolucionários em biotecnologia e medicina molecular humana têm sido de fundamental importância a este respeito. A investigação no início do século 21 tem como objetivo principal a compreensão do papel da variação genética na capacidade ou função das enzimas metabolizadoras de medicamentos, transportadores e recetores de medicamentos e a sua relação com os efeitos clínicos do tratamento farmacológico. Muitos laboratórios de MTM oferecem serviços de genotipagem, para além de MTM e o *input* médico é crucial para uma interpretação clínica individualizada.

Os farmacologistas clínicos necessitam de entender os princípios dos métodos laboratoriais que são usados, embora possam não estar necessariamente capacitados para os executar. Em estudos experimentais sobre MTM ou farmacogenética, a principal responsabilidade do farmacologista clínico é formular um problema clinicamente relevante, desenhar o estudo que vai ajudar a permitir uma maior compreensão do problema, ser o responsável médico pelos voluntários do estudo e traduzir os resultados para a prática clínica.

## I FARMACOVIGILÂNCIA

Quando um novo medicamento é comercializado, este foi testado apenas em 3–5000 doentes. Deve haver documentação sólida de que as suas ações são superiores ao placebo ou comparáveis ou até

melhores do que o tratamento existente. Devem ser conhecidos os seus efeitos adversos mais comuns, em particular aqueles que são previsíveis a partir de suas propriedades farmacológicas básicas ou facilmente explicados no contexto das mesmas. No entanto, aquando da comercialização, as RAMs graves ou mesmo letais muito raras, que não podem ser explicadas pela farmacologia básica do medicamento e que ocorrem em 1 de cada 10.000 doentes ou até menos frequentemente, podem não ter ocorrido ou sido reconhecidas. O relato espontâneo de RAMs é levado a cabo com o objetivo de detetar potencial toxicidade desconhecida do medicamento. O método consiste na recolha de casos clínicos individuais com suspeitas clínicas de RAMs. A exploração de dados (*data mining*) no âmbito de RAMs consiste na procura de estruturas e padrões em grandes bases de dados de RAM, sendo que a inspeção manual não é viável. A exploração de dados envolve o desenvolvimento, teste e implementação de métodos computacionais, algoritmos de rotina e ferramentas para encontrar as associações e padrões de associações entre a ingestão do medicamento e os acontecimentos adversos.

## I ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Os farmacologistas clínicos desempenham um papel fundamental na investigação da utilização de medicamentos, que pode ser definido como uma coleção eclética de métodos descritivos e analíticos e teorias para a quantificação, compreensão e avaliação dos processos de prescrição, dispensa e consumo de medicamentos. O tema também está relacionado com o ensaio de intervenções para aumentar a qualidade destes processos. É comum quantificar a utilização de medicamentos através das doses diárias definidas, que, por definição, é a dose de manutenção normal do medicamento num adulto para a sua indicação principal.

## I FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Por vezes, um ECR é considerado não ético (por exemplo, na deteção de efeitos nocivos no feto) ou impossível, porque o teste de hipóteses ou a geração de sinal vai exigir um grande número de doentes. Os farmacologistas clínicos têm sido pioneiros no estabelecimento da farmacoepidemiologia, que pode ser definida como a ciência que estuda a utilização e as ações de medicamentos em grandes populações. A farmacoepidemiologia utiliza métodos da farmacologia clínica e da epidemiologia. O objectivo da investigação pode ser o de detetar um sinal, para estimar o risco de uma RAM ou para testar uma hipótese. Os resultados da investigação podem ser usados para o aconselhamento de organizações de saúde e de doentes individuais ou para formular uma política sobre a utilização ótima de um medicamento.

Os estudos de coorte são realizados através do registo do efeito medicamentoso (cura, morte, RAM) numa amostra de doentes tratados com um medicamento em particular. Como grupo controlo, é utilizada uma amostra de doentes não tratados com o medicamento. Não é aplicada a alocação aleatória e a ocultação, o que apresenta problemas com fatores de confusão e viés, no entanto têm sido desenvolvidos métodos para superar, pelo menos parcialmente, este problema. Em estudos de caso-controlo, o uso de medicamentos em doentes com sintomas suspeitos de serem uma RAM, é comparado com o uso do medicamento numa amostra de doentes sem o sintoma. Assim, pode ser calculada a razão de probabilidade para o desenvolvimento de uma RAM. Estudos de ligação (*linkage studies*) procuram estabelecer a associação de dados de prescrição a nível individual com resultados de saúde disponível em bases de dados. A farmacoepidemiologia é um novo e importante

desenvolvimento em farmacologia clínica. Para o bem do desenvolvimento contínuo da disciplina científica, é importante que parte da farmacoepidemiologia esteja ancorada na farmacologia clínica.

## I FARMACOECONOMIA

A farmacoeconomia é a disciplina científica que avalia os aspetos clínicos, económicos e humanos de produtos farmacêuticos, serviços e programas, bem como outras intervenções de saúde. O objetivo é proporcionar aos tomadores de decisão em cuidados de saúde, prestadores de cuidados e doentes, informação valiosa para resultados ótimos e repartição dos recursos de saúde. A farmacoeconomia incorpora na análise de medicamentos a economia da saúde, avaliação clínica, análise de risco, avaliação de tecnologia e qualidade de vida relacionada com a saúde, epidemiologia, ciências da decisão e investigação em serviços de saúde. Os farmacologistas clínicos são importantes no campo da farmacoeconomia na medida em que estão em melhor posição para formular questões de investigação com relevância médica e para transformar os resultados da investigação num tratamento eficaz, com resultados objetiváveis para a média dos doentes. O principal papel de um farmacologista clínico nesta disciplina é avaliar a qualidade e adequação da informação dos ensaios clínicos para inclusão na análise global, a fim de determinar se o novo medicamento tem alguma vantagem clínica sobre os tratamentos existentes. É necessário chegar a uma avaliação objectiva quantitativa do “benefício” ou “efetividade” para colocar em modelos de custo-efetividade desenvolvidos pelos economistas da saúde. O farmacologista clínico está numa posição privilegiada realizar esta avaliação, que pode acabar por não estar em conformidade com a apreciação ou pedido apresentado pelos fabricantes.

## I ANTECEDENTES

A importância crescente dos medicamentos biológicos, é uma área em que o mandato do farmacologista clínico se tem expandido de forma muito significativa desde o documento original da WHO publicado em 1970. Nas últimas três décadas, foram desenvolvidos e aprovados para uso terapêutico medicamentos produzidos ou extraídos de fontes biológicas (por exemplo, produtos recombinantes, anticorpos monoclonais e vacinas recombinantes), tais como a insulina, a somatotropina, interferão, fator de estimulação de granulócitos, factores de estimulação de eritropoiese como epoetina e fator de necrose tumoral - alfa (TNF-alfa) e inibidores tais como o infliximab. Os medicamentos biológicos são um segmento de rápido crescimento entre os medicamentos recém desenvolvidos, com vendas no valor de cerca de \$40 bilhões em 2006 nos Estados Unidos (62). Hoje, 20–30% dos medicamentos são produzidos por métodos biotecnológicos. A patente da insulina humana foi apresentada no início de 1980 e expirou em 2002. Outras patentes também terminaram ou estão prestes a expirar. Atualmente, estão sob desenvolvimento clínico cerca de 400 medicamentos biológicos, dos quais cerca de metade são utilizados no tratamento de cânceros. Como muitos deles são dispendiosos, é importante que possam ser fornecidos produtos genéricos de forma a tornar o tratamento custo-efetivo e acessível a todos aqueles que dele necessitam.

Em contraste com os medicamentos clássicos, os quais são tipicamente fabricados por síntese química, os biológicos (ou biofármacos) são fabricados num sistema vivo, tal como um micro-organismo ou células de plantas ou animais. Devido ao seu processo de produção e mecanismo de ação, os biológicos têm um padrão diferente de potenciais efeitos adversos em comparação com medicamentos de síntese química, e estes efeitos adversos merecem especial atenção (63).

A maioria dos produtos biológicos são moléculas ou misturas de moléculas de grande dimensão e complexidade. A produção é geralmente baseada em tecnologias de DNA recombinante e o processo é frequentemente protegido como propriedade industrial ou por acordos de confidencialidade (62).

Alterações no processo de produção, tais como as linhas de células utilizadas, vectores, meios e condições de cultura podem levar à formação de isoformas de proteínas, alteração dos padrões de glicosilação e/ou alterações na estrutura terciária de proteínas. Assim, ao contrário dos medicamentos clássicos, um medicamento produzido por este processo, a fim de mimetizar um produto biológico já licenciado (o medicamento de referência), é um produto que é semelhante, mas não o mesmo que o medicamento inovador. Desta forma, este produto não é denominado de “genérico”, mas sim de “biossimilar” ou “follow-on biologic”.

Devido à complexa ciência envolvida, a EMA reconheceu que a abordagem usual para medicamentos genéricos não é cientificamente adequada para estes produtos. Os farmacologistas clínicos que trabalham neste campo possuem ou necessitam de adquirir conhecimentos e competências em biologia molecular e celular, bastante diferentes daquelas necessárias anteriormente.

## I BIOSSIMILARES – PROBLEMAS NA AVALIAÇÃO

Como os biossimilares são diferentes dos produtos biológicos existentes no que concerne às suas matérias-primas e processos de fabrico, os biossimilares têm o potencial de causar, por exemplo, problemas de imunogenicidade que não foram detetados em ensaios clínicos e não ocorreram com o produto do fabricante original. Por este motivo, a EMA estipulou que deve ser estabelecido um quadro regulamentar para minimizar o risco para os doentes,

exigindo testes extensivos antes da aprovação, a fim de garantir que os biossimilares são seguros e eficazes. Além disso, os biossimilares têm de ser submetidos a monitorização pós-comercialização, tal como os novos produtos biológicos. Consequentemente, a EMA tem tomado uma abordagem caso a caso para produtos biológicos similares, geralmente exigindo novos ensaios clínicos. A FDA dispõe de alguma flexibilidade na decisão sobre a quantidade de dados e testes que são suficientes para estabelecer as normas fundamentais de segurança e eficácia — semelhança e permutabilidade — para produtos biossimilares (64). Em particular, o fabricante de um biossimilar tem de fornecer um dossier farmacêutico detalhado, incluindo dados sobre o processo de fabrico, instalações fabris, implementação de bioensaios não clínicos, estudos de toxicidade, estudos de tolerabilidade local e estudos de Fase I a Fase IV, em comparação com o produto de referência. Assim, para biossimilares de epoetina, a EMA estipulou dois estudos com dupla ocultação, com desenho de grupos paralelos para investigar a eficácia do novo agente estimulante da eritropoiese em doentes com anemia como consequência de insuficiência renal. Geralmente, é permitido extrapolar os resultados de eficácia de uma área terapêutica específica para outras, por exemplo, da anemia renal para o tratamento sintomático da anemia associada à quimioterapia. No entanto, isto pode variar entre agências e ao longo do tempo. Como mencionado acima, a imunogenicidade é um problema importante dos produtos biológicos. Dado que são proteínas, uma resposta imunitária, tal como a formação de anticorpos, é mais provável do que nos produtos farmacêuticos convencionais. Assim, em doentes tratados com epoetina alfa, ocorreu uma eritroblastopenia isolada (aplasia pura dos glóbulos vermelhos) como consequência da geração de anticorpos neutralizantes contra a eritropoetina (65). Em geral, o potencial imunogénico dos medicamentos biológicos depende do processo de produção, e também do modo de aplicação, a dosagem, da duração do tratamento e das

características específicas do doente individual. Deste modo, é necessária uma farmacovigilância cuidada, visto que podem ocorrer reações imunológicas sem consequências clínicas, ou então levar a uma perda de eficácia, sem causar reações adversas graves. De acordo com as orientações da EMA, pelo menos 300 doentes devem ser observados durante pelo menos 12 meses com a finalidade de avaliar a possível imunogenicidade e o perfil de acontecimentos adversos de um biossimilar em comparação com a substância de referência (66). Visto que os dados de segurança de estudos prévios à autorização de introdução no mercado não são suficientes para obter um perfil completo do potencial imunogénico de um produto biossimilar, são obrigatórios estudos de segurança pós-autorização e a preparação de planos de gestão de risco. Para ilustrar as diferenças de aprovação dos biossimilares de epoetina, Abseamed (Medice, Iserlohn, Alemanha) e Binocrit (Sandoz, Kundl, Áustria) foram aprovados na Europa, exceto para a injeção subcutânea em doentes com insuficiência renal crónica, visto que os dados sobre imunogenicidade foram considerados insuficientes para esta indicação. Essa exceção não existe para o biossimilar epoetina alfa Hexal (Hexal, Holzkirchen, Alemanha).

## I CONCLUSÕES

Os amplos requisitos das autoridades regulamentares em termos de estudos pré-clínicos e clínicos de biossimilares impõem custos de desenvolvimento substancialmente mais elevados do que os observados para os medicamentos genéricos habituais. Por conseguinte, espera-se que os produtos biossimilares possam apenas economizar 15-20% dos custos, quando comparados com o medicamento biológico original (67).

Em resumo, a avaliação da relação benefício/risco de produtos biológicos e biossimilares é um desafio para os médicos, os fabricantes e as

autoridades regulamentares e requer esforços translacionais para considerar por um lado as necessidades de inovação de medicamentos e, por outro lado a segurança do doente (68). Requer a perícia de biólogos moleculares, imunologistas e farmacologistas clínicos, a fim de tirar proveito destes

desafiantes novos medicamentos. As oportunidades para farmacologistas clínicos neste domínio são consideráveis desde que proporcionada a formação necessária em biologia celular e molecular, para além da formação padrão pela qual os farmacologistas clínicos passam.



## I ENQUADRAMENTO E AMBIENTE NA INDÚSTRIA

As empresas farmacêuticas têm, até recentemente, conduzido a investigação, o desenvolvimento e a comercialização de medicamentos novos e já estabelecidos. Estas incluem uma gama de organizações que variam desde empresas de dimensão global “big pharma”, tais como Pfizer e GSK, a empresas especializadas de menor dimensão, geralmente focadas numa doença, empresas de biotecnologia de grande dimensão (por exemplo, Genentech) e pequena dimensão, e empresas focadas em medicamentos genéricos, medicamentos não sujeitos a prescrição médica (over-the-counter; OTC) ou medicamentos complementares. O farmacologista clínico tem uma perspetiva ampla de todos os aspetos da investigação e uso de medicamentos, e todas as “sub-especialidades” de farmacologia clínica são críticas, desde a farmacocinética/ farmacodinâmica à farmacoepidemiologia, farmacovigilância (gestão de benefício/risco) e farmacoeconomia. Mais importante, o farmacologista clínico pode integrar conhecimentos sobre o alvo terapêutico, a fisiopatologia da doença, o contexto e a gestão dos dados pré-clínicos e clínicos para orientar o desenvolvimento de medicamentos de uma forma ética, informada e eficiente.

Globalmente, as empresas farmacêuticas operam num ambiente complexo, onde as influências da evolução económica, regulamentar, social e política forçam constantemente a mudança. O investimento em I&D aumenta rapidamente, mas não é compensado pela taxa de surgimento de novos produtos no mercado. As elevadas expectativas de modelos de inovação que envolvem a química combinatória, o rastreio de elevado débito (high-throughput screening), o desenho racional de medicamentos, a farmacogenómica, a bioinformática e o estudo de modelos patológicos não foram atingidas, apesar do alto nível de investimento. Os riscos num modelo de

negócio que se concentra em alguns medicamentos de grande sucesso comercial são também aparentes já que as patentes expiram ou são desafiadas vigorosamente por empresas de genéricos e são escassas as novas alternativas de medicamentos para os substituir. Ocorreram também fracassos de medicamentos com elevado potencial comercial em fase tardia de desenvolvimento, aos quais foi dada muita visibilidade, bem como uma série de retiradas de medicamentos do mercado devido a risco de segurança, que resultaram num maior enfoque regulamentar na gestão de risco durante o processo de desenvolvimento de medicamentos. Noutra nível, os consumidores, seguradoras de saúde e governos estão cada vez mais focados em pagar por resultados de saúde, em vez de medicamentos, e estão a ser questionadas as vendas e estratégias de marketing utilizadas na indústria com conseqüente redução da confiança. Que mudanças estão a ser conduzidas por estes fatores?

Ao nível da descoberta, existe o reconhecimento de que as doenças são complexas e que o foco em alvos individuais pode não ser a melhor abordagem, resultando num retorno para modelos de doença em alternativa aos baseados num alvo de I&D. Os “silos” individuais dos processos de descoberta, desenvolvimento pré-clínico e desenvolvimento clínico estão cada vez mais integrados verticalmente em equipas de desenvolvimento que incluem funções desde investigação inicial até à farmacoeconomia e marketing. As empresas estão a enfatizar a investigação translacional para facilitar a transição eficiente da investigação pré-clínica *in vitro* e *in vivo* para aplicações em humanos, e os medicamentos são desenvolvidos para grupos de doentes mais criteriosamente seleccionados, que são identificados como suscetíveis de responder utilizando biomarcadores e/ou abordagens farmacogenómicas, melhorando, assim, a relação custo/efetividade do tratamento (a chamada “medicina personalizada”).

Cada vez mais, as empresas comercializam medicamentos juntamente com serviços relacionados e métodos de diagnóstico para identificar os doentes respondedores, e existe reconhecimento do potencial de mercados em desenvolvimento e do das doenças negligenciadas, como alvos para o desenvolvimento e comercialização de medicamentos. O foco dos contribuintes na custo-efetividade leva as empresas para o desenvolvimento de medicamentos que promovem benefícios de saúde reais, e o paradigma da biotecnologia substitui a química, com produtos biológicos proporcionando elevados benefícios, juntamente com elevado valor e custo. As empresas farmacêuticas de dimensão global estão a aceder a medicamentos de biotecnologia através de I&D próprio, licenciamento, I&D patrocinado, parcerias e aquisição de empresas biotecnológicas de pequena dimensão, inovadoras, vigorosas, muito ágeis, que têm sido frequentemente iniciadas por académicos.

Apesar dos problemas enfrentados pela indústria, a procura e, portanto, o mercado, para os medicamentos é suscetível de aumentar durante a segunda década do século 21 devido ao envelhecimento da população e ao surgimento e crescimento de novos mercados, particularmente nos países em desenvolvimento. As empresas estão a consolidar-se por meio de fusões e aquisições e esta tendência deve continuar. Paradoxalmente, podem tornar-se menos homogêneas, com nichos de mercado, empresas de biotecnologia e de genéricos surgindo como intervenientes de relevo.

## I POSIÇÕES PARA OS FARMACOLOGISTAS CLÍNICOS NA INDÚSTRIA

Os farmacologistas clínicos podem trabalhar numa ampla gama de posições dentro das empresas, mas precisam de desenvolver competências e conhecimentos para além daqueles normalmente associados à disciplina no ambiente académico

ou hospitalar. Os tipos de funções disponíveis e o conhecimento, competências e atitudes necessárias são discutidas abaixo.

**Papéis tradicionais:** Habitualmente, o farmacologista clínico na indústria tem estado envolvido nas fases iniciais de desenvolvimento clínico do medicamento — planeamento, desenho, condução, análise, interpretação e comunicação de estudos de Fase I e de Fase II em humanos.

Estas atividades incluem:

- Ensaios de entrada no homem, envolvendo a exploração inicial na espécie humana da dose, tolerabilidade e farmacocinética e (se apropriado) parâmetros farmacodinâmicos. O farmacologista clínico trabalha com parceiros nas áreas pré-clínica, medicina translacional/biomarcador, metabolismo/PK e toxicologia, para sintetizar todos os dados disponíveis, para planear a estratégia ótima de Fase I para o desenvolvimento clínico e eventual apresentação para autorização de introdução no mercado.
- Ensaios clínicos de fase II de prova de conceito, para estabelecer a eficácia numa população restrita de doentes
- Acompanhamento de estudos de PK/PD, explorando questões como interações medicamentosas, efeitos nos diferentes estados de doença, biodisponibilidade e/ou bioequivalência das formas farmacêuticas utilizadas durante o desenvolvimento inicial e tardio, e grupos especiais de doentes como idosos ou crianças.

**Papéis especializados:** Os farmacologistas clínicos têm diversas áreas de especial interesse dentro da disciplina, e muitas destas funções e competências são necessárias para a indústria farmacêutica (69-71).

Dada a sua ampla formação e experiência, os farmacologistas clínicos estão bem posicionados para integrar a sua área de especial interesse entre



os grupos funcionais e terapêuticos da área. Alguns exemplos são os seguintes:

- Desenvolvimento pré-clínico
- Farmacogenética
- Farmacoepidemiologia
- Farmacovigilância (gestão de benefício/risco)
- Farmacoconomia
- Desenvolvimento clínico tardio — Ensaios confirmatórios de Fase III.

**Outras atividades:** Os farmacologistas clínicos na indústria contribuem em maior ou menor grau para uma série de outras atividades que podem incluir:

- Regularizar — preparação de submissões, interações com autoridades regulamentares e planejamento regulamentar estratégico.
- Externalização — gestão de CRO e contratos acadêmicos.
- Assessoria — organizar e gerir conselhos consultivos científicos e clínicos, interações com consultores científicos e clínicos chave para assegurar o desenvolvimento adequado do produto.
- Gestão da propriedade intelectual — assistência na preparação de patentes, interação com advogados de patentes e resposta a dúvidas de escritórios de patentes em todo o mundo; envolvimento em estratégias de proteção IP incluindo as decisões de patente, como manter o conhecimento internalizado ou colocá-lo no domínio público; aconselhamento científico e clínico para defesa da patente.
- Atividades de auditoria técnica — envolvimento na análise científica e clínica de dados e, potencial clínico, científico e comercial de produtos ou empresas.
- Atividades financeiras e de gestão — recursos humanos e físicos — planejamento de caminhos de desenvolvimento mais eficientes — desenvolvimento mais rápido proporciona maior valor líquido presente.

### **Papéis em pequenas empresas farmacêuticas ou de biotecnologia:**

O farmacologista clínico é necessário neste cenário para cumprir um papel muito mais amplo, estando envolvido na investigação em geral, desenvolvimento e comercialização. Frequentemente a empresa irá funcionar numa área terapêutica específica com um pequeno número de produtos em desenvolvimento e/ou no mercado. Geralmente, a função irá envolver um planeamento estratégico mais amplo, gestão e foco financeiro. Os farmacologistas clínicos são necessários para contribuir para muitos aspetos do negócio geral, incluindo a captação de recursos nos mercados financeiros, estratégias de desenvolvimento em relação aos fundos disponíveis, e tomar decisões sobre como desenvolver para o nível de comercialização, ou licenciamento ou venda do produto numa fase de desenvolvimento inicial.

**Papéis e necessidades da indústria.** As empresas farmacêuticas têm geralmente correntes distintas de carreiras científicas e de gestão. Normalmente, os farmacologistas clínicos começam na corrente científica, mas estão bem posicionados, devido à sua ampla experiência, para contribuir em ambas as áreas. Os farmacologistas clínicos são necessários em papéis incluindo gestão de uma equipa de projeto ou desenvolvimento de produtos, liderança de uma área terapêutica, como SNC ou sistema cardiovascular, ou liderança de uma área funcional, como a farmacologia clínica, gestão benefício/risco ou farmacoepidemiologia. A ampla perspectiva dos farmacologistas clínicos é ideal para funções de gestão de topo, com envolvimento na investigação, desenvolvimento e estratégias de marketing globais da empresa.

### **Conhecimento, competências e atitudes.**

O farmacologista clínico na indústria normalmente tem formação base em Medicina com formação especializada em Farmacologia Clínica. As empresas fornecem formação interna, ou externamente, para

competências específicas da indústria, tais como gestão de projeto, mas muitas das competências são adquiridas através da experiência própria. As áreas envolvidas podem incluir:

- Propriedade intelectual e gestão do conhecimento.
- Planeamento estratégico e gestão de projeto.
- Requisitos regulamentares — internacional, regional e específicos de cada país.
- Conformidade regulamentar — GxPs, dados de registo eletrónico e suporte em papel e gestão da informação.
- Liderança e tomada de decisão em organizações complexas e equipas multifuncionais.
- Competências centrais do negócio — incluindo a estrutura da indústria, um amplo entendimento das questões de negócios e modelos do setor, as diferenças entre os setores da indústria, e como o

valor do produto é criado e medido.

- Perspetivas éticas e sociais e questões gerais da indústria — atitudes e práticas éticas na empresa ou sector da indústria, perspetiva do departamento médico versus departamento de marketing, valores e atividades.

O objetivo do desenvolvimento de medicamentos é converter a criatividade intelectual e científica em medicamentos que são valiosos em termos de benefícios para os doentes e de um modelo de negócio sustentável para a empresa.

O farmacologista clínico tem a experiência para influenciar as práticas da indústria ao longo de linhas éticas, sociais e médicas adequadas, mesmo que isso possa ser difícil no contexto de uma grande organização guiada pelos resultados financeiros.

O farmacologista clínico é um indivíduo que teve formação sistemática na avaliação da terapêutica farmacológica e de produtos medicamentosos. Isto faz com que a Farmacologia Clínica seja uma especialidade adequada e valiosa numa série de atividades públicas governamentais que se relacionam, por exemplo, com a aprovação de medicamentos, vigilância pós-comercialização, seleção da terapêutica farmacológica, decisões de comparticipação e revisão ética de projetos de investigação. Os governos devem estar envolvidos nos aspetos éticos, científicos e de desenvolvimento dos medicamentos. As atividades em todas estas três dimensões são complementares e reforçam o importante papel de qualquer governo: proteger os seus cidadãos através do apoio e promoção da saúde pública.

Os governos e respetivas instituições têm de tomar todas as medidas necessárias para garantir que a investigação clínica, envolvendo os seus cidadãos, não os prejudica ou ignora os seus direitos humanos básicos. Esta desafiante tarefa envolve a certificação de que a investigação para decidir quais os medicamentos (ou outras intervenções de saúde) são autorizados para utilização em seres humanos, fornece motivos suficientes para garantir a segurança. Envolve também a tarefa de avaliar se a investigação clínica planeada segue os princípios científicos que podem justificar tanto os riscos como os benefícios esperados desta investigação. Esta constitui a dimensão ética do papel dos governos.

## I HISTÓRIA

Após as duas guerras mundiais, várias iniciativas foram tomadas em torno dos direitos humanos e estes foram consagrados na Declaração de Helsínquia em 1964 pela Associação Médica Mundial. Em particular, o Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) foi fundado sob os

auspícios da OMS e da Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura (UNESCO), em 1949. No final da década de 70, o CIOMS deu início, em cooperação com a OMS, à preparação de diretrizes para indicar como os princípios éticos que devem orientar a condução da investigação biomédica envolvendo seres humanos, conforme estabelecido na Declaração de Helsínquia, poderiam ser efetivamente aplicados, especialmente nos países em desenvolvimento, devido à sua situação socioeconómica, leis e regulamentos, e as disposições administrativas e executivas. A publicação mais importante do CIOMS são as Diretrizes Éticas Internacionais para Investigação Biomédica Envolvendo Seres Humanos ("International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects"), publicadas pela primeira vez em 1993. A versão atualizada foi publicada em 2002 (72) e foi planeada para ser utilizada, designadamente para os países com recursos escassos, na definição da ética da investigação biomédica, aplicando padrões éticos em circunstâncias locais, e estabelecer ou redefinir mecanismos adequados para a revisão ética de investigação envolvendo seres humanos. Embora visando principalmente as comissões de ética e investigadores, as diretrizes do CIOMS, para as quais têm contribuído diversos farmacologistas clínicos, têm influenciado o modo de pensar dos governos em matéria de investigação clínica, especialmente em ambientes com recursos limitados. Outra faceta importante da investigação em seres humanos são as Boas Práticas Clínicas (BPC), que constituem um "padrão para o desenho, condução, desempenho, monitorização, auditoria, registo, análise e relato de ensaios clínicos. As BPC oferecem garantia de que a informação e os resultados reportados são credíveis e precisos, e que os direitos, integridade e confidencialidade dos sujeitos de investigação estão protegidos". Muitas diretrizes de BPC são baseadas em, ou referenciam a Declaração de Helsínquia,

incluindo as Diretrizes de BPC da OMS publicadas em 1995 (73) e a diretriz E6 (GCP) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) de 1996 (74).

## I COMISSÕES DE ÉTICA E ORGANISMOS REGULAMENTARES

Um requisito fundamental para a aplicação das considerações éticas é a submissão de uma proposta de investigação para avaliação independente por uma comissão de ética. Hoje em dia, muitos governos definem em detalhe aspetos processuais do trabalho das comissões de ética. Por exemplo, a Comissão Europeia estabeleceu prazos rigorosos para o processamento de aplicações de investigação que afetam o trabalho das comissões de ética em todos os estados membros da União Europeia. Os farmacologistas clínicos são particularmente importantes como membros de comissões de ética devido aos seus conhecimentos sobre investigação clínica de medicamentos. Além disso, os governos têm de garantir que apenas medicamentos efetivos, seguros e de boa qualidade são utilizados para tratar os seus cidadãos. Hoje em dia, todos os medicamentos estão sujeitos a autorização de introdução no mercado antes de serem prescritos. As autorizações são baseadas na avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos produtos. A monitorização da segurança de medicamentos durante todo o ciclo do medicamento (desde a autorização de introdução no mercado até potencial retirada do mercado) é também uma tarefa a cargo dos governos. Geralmente, estas e outras funções regulamentares relacionadas com medicamentos, são realizadas por agências governamentais especializadas — autoridades regulamentares nacionais de medicamentos (NMRA), tal como a Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e a EMA, na Europa. Em sentido lato, o papel da NMRA é o de cobrir múltiplas dimensões e é derivado da sua missão. A Perspetiva Política sobre medicamentos da OMS N<sup>o</sup>7 “Regulamentação eficaz

de Medicamentos: Garantir a segurança, eficácia e qualidade” (75), afirma o seguinte: “É necessária uma declaração de missão clara, que inclui as metas das autoridades regulamentares nacionais, para orientar o seu trabalho. Geralmente os objetivos incluem a proteção e a promoção da saúde pública ao assegurar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, e o seu uso adequado; e assegurar a adequação das informações sobre medicamentos fornecidas ao público e aos profissionais de saúde”.

A EMA, que coordena o trabalho dos diversos especialistas nacionais na Europa e tem responsabilidades de muito longo alcance, tem uma missão mais ampla (76):

“Promover a excelência científica na avaliação e supervisão de medicamentos, para o benefício da saúde pública e animal” através de:

- desenvolvimento de procedimentos eficientes e transparentes para permitir o rápido acesso dos utilizadores a medicamentos inovadores seguros e eficazes e a medicamentos genéricos e sem prescrição médica através de uma única autorização de introdução no mercado Europeia;
- controlar a segurança de medicamentos para humanos e animais, em particular através de uma rede de farmacovigilância e do estabelecimento de limites de segurança para resíduos em animais produtores de alimento;
- facilitar a inovação e estimular a investigação, contribuindo assim para a competitividade da indústria farmacêutica sediada na UE; e
- mobilizar e coordenar os recursos científicos em toda a UE para fornecer avaliação de alta qualidade de medicamentos, para aconselhar sobre programas de investigação e desenvolvimento, para realizar inspeções para assegurar as disposições fundamentais de GxP (GxP significa o conjunto de “boas práticas clínicas” (BPC), “boas práticas de fabrico” (BPF) e “boas práticas de laboratório” (BPL)) são constantemente atingidas, e para

fornecer informação útil e clara aos utilizadores e profissionais de saúde”.

Estes são dois exemplos de declarações de missão. O da EMA aborda os três aspetos descritos acima, ou seja, preocupações éticas, científicas e de desenvolvimento. É muito importante que os reguladores envolvidos na avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos tenham a melhor formação científica e experiência possíveis. Devem ainda ser capazes de fazer uma avaliação científica crítica dos dados clínicos e de compreender o que, no momento da avaliação, é conhecido e o que permanece desconhecido sobre cada medicamento em análise. Algumas NMRAs também têm unidades com foco na farmacologia clínica. Por exemplo, a FDA nos EUA tem no seu Centro de Avaliação e Investigação de Medicamentos (CDER), o Departamento de Farmacologia Clínica. Hoje em dia, a vigilância da segurança e farmacovigilância são também da responsabilidade dos reguladores.

## I FARMACOLOGISTAS CLÍNICOS NO GOVERNO

Na maioria dos países, os governos, diretamente ou através de agências especializadas, estão também envolvidos na tomada de decisões sobre a seleção de medicamentos para contratos públicos, desenvolvimento de diretrizes nacionais de tratamento e na proposta de inclusão de medicamentos na lista de participações. Este trabalho pode também envolver a desenvolvimento e atualização de listas nacionais de medicamentos essenciais, como promovido pela OMS. Geralmente, os farmacologistas clínicos estão estreitamente associados, a nível do governo, no desenvolvimento e fornecimento de uma Política Nacional de Medicamentos. É importante que estes indivíduos trabalhem num ambiente com suporte político, mas também onde exista uma boa perspectiva de continuidade deste suporte em época de mudança

de governo. A monitorização do desempenho de medicamentos na vida real após a aprovação regulamentar, incluindo a avaliação da relação custo/efetividade no contexto mais amplo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), requer especialistas altamente qualificados. No entanto, todas estas atividades estão ligadas à promoção do uso racional de medicamentos, às vezes também denominadas de “uso de qualidade” (77). Um exemplo de instituição governamental envolvida nestas atividades é o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE National Institute for Health and Clinical Excellence) do Reino Unido. As atividades destes organismos devem basear-se nos melhores métodos científicos possíveis e melhor conhecimento, sendo que fazem parte da dimensão científica da obrigação do governo para com os seus cidadãos. Os farmacologistas clínicos provaram estar bem preparados para enfrentar os desafios da complexa avaliação de medicamentos.

Os farmacologistas clínicos que trabalham a nível do governo estão bem formados para trabalhar na área de ATS. Muitas das avaliações são no campo de avaliação de novos medicamentos, especialmente as de novos medicamentos de biologia molecular, bem como na administração de medicamentos através de novas tecnologias. A história recente dá provas de que nem toda a investigação necessária para o desenvolvimento e promoção da saúde pública por medicamentos é possível utilizando apenas as iniciativas e financiamento do sector privado. Assim, os governos podem também estar envolvidos no fornecimento de apoio financeiro para a investigação clínica envolvendo medicamentos. Os farmacologistas clínicos encontram-se bem posicionados para fazer julgamentos sobre o valor científico das propostas de projetos de investigação para financiamento governamental. Uma importante questão emergente são os registos eletrónicos de saúde de doentes que foram implementados ou estão em vias de serem implementados em muitos países.

Embora estes possam ser entendidos como ferramentas principalmente administrativas, eles incluem um enorme potencial científico para monitorizar a segurança e a qualidade da terapêutica farmacológica. Existe já evidência de que os registos eletrónicos de saúde podem oferecer valor acrescentado para a investigação em farmacovigilância (78). Os farmacologistas clínicos devem participar ativamente na concepção e uso de registos eletrónicos de saúde de doentes devido ao elevado potencial para a investigação clínica futura, incluindo a monitorização do uso racional de medicamentos e a segurança.

## I DESAFIOS FUTUROS

Os esforços do governo para criar um ambiente favorável à investigação no seu país devem ser compostos por sistemas legais funcionais e outros sistemas, que garantam que os departamentos governamentais estejam bem informados sobre a base científica necessária e, assim, ajudam ao seu funcionamento eficaz.

Devido à relativa falta de novas terapêuticas e pressão de grupos de doentes e indústria, os governos têm sido pressionados para a concessão de “autorização de introdução no mercado antecipadas” sob certas condições prévias. No entanto, é necessário criar e testar métodos eficazes para estudos de farmacovigilância e segurança no contexto de acesso antecipado ao mercado e os farmacologistas clínicos têm um papel importante a desempenhar (79,80). Os farmacologistas clínicos também contribuem para a farmacoepidemiologia. Esta disciplina é cada vez mais utilizada e, por vezes, é a única abordagem possível para avaliar os benefícios e riscos da farmacoterapêutica a longo

prazo. Da mesma forma, a farmacoeconomia tenta dar um custo financeiro e valor aos medicamentos de uso diário que pode tornar-se a base para sistemas de reembolso racionais. A fim de implementar estas várias dimensões, os governos têm de criar leis e regulamentos, infraestruturas necessárias em termos de instituições governamentais e alocações de recursos necessários para apoiar a infraestrutura. Um dos recursos-chave são especialistas devidamente formados, capazes de tomar decisões com base em evidências e nos melhores métodos científicos possíveis. Todas estas dimensões estão inter-relacionadas e interdependentes. A boa ética é acompanhada de boa ciência; a boa ciência pode ser ética, enquanto a má ciência nunca o pode ser.

## I CONCLUSÕES

O farmacologista clínico é um especialista que, trabalhando a nível do governo, serve o interesse público, ajudando a garantir que apenas medicamentos seguros e eficazes são autorizados para utilização, bem como facilitando a prescrição com boa relação custo/eficácia e melhorando o URM. A formação de farmacologistas clínicos é ideal para estes fins e pode ser adaptada para atender às necessidades dos vários serviços públicos, de forma a garantir que o melhor conhecimento científico é utilizado para tomar decisões em saúde pública. Em particular, os governos de economias emergentes e países em desenvolvimento vão beneficiar da experiência aplicada de farmacologistas clínicos. No entanto, poucos têm dado a devida prioridade ao desenvolvimento da disciplina de farmacologia clínica, e muitos têm dificuldade em criar vagas que competem por recursos com disciplinas que podem ser consideradas de corrente principal.

“Medicina tradicional” é um termo abrangente utilizado para fazer referência a várias formas de medicina indígena — incluindo a medicina tradicional chinesa assente na ervanária, medicina tradicional Africana, medicina Ayurvédic e Unani, homeopatia, naturopatia e outros tratamentos administrados com origem em fontes naturais (81). Abrange ainda tratamentos físicos por manipulação que não são considerados aqui.

A farmacologia clínica surgiu nas universidades do mundo ocidental, onde a prescrição moderna e medicamentos de venda livre eram as únicas entidades estudadas e onde a expectativa era a de que os farmacologistas clínicos iriam ensinar, investigar e ter experiência clínica no uso de tais medicamentos. A maioria dos farmacologistas clínicos na prática de hoje terão tido pouca ou nenhuma exposição a medicamentos tradicionais, a menos que o tenham feito por iniciativa própria.

Nos 40 anos desde que a OMS publicou o seu primeiro Relatório Técnico sobre Farmacologia Clínica (1), o uso de medicamentos tradicionais (“complementares”, “alternativos”) tem crescido rapidamente nos países desenvolvidos, em muitos dos quais já existem entidades regulamentares nacionais para estabelecer padrões para a sua qualidade e segurança. Embora o acesso a medicamentos convencionais nos países em desenvolvimento tenha melhorado, ainda é estimado que um terço da população mundial, que está quase exclusivamente nos países em desenvolvimento, tem acesso inadequado a “Medicamentos Essenciais”. Por isso, nos países em desenvolvimento a maioria da população ainda depende de medicamentos tradicionais e dos seus praticantes.

No entanto, o envolvimento de farmacologistas clínicos em medicamentos tradicionais, até agora, tem sido bastante reduzido, apesar do notável aumento do seu uso em países desenvolvidos e em países em desenvolvimento.

Na perspetiva de um farmacologista clínico existem diversas questões que envolvem medicamentos tradicionais. A preparação a partir de ingredientes naturais provenientes de plantas, animais ou minerais, não é necessariamente padronizada e a qualidade pode variar entre fornecedores e estações. A segurança dos medicamentos tradicionais não pode ser tida como garantida e vários destes demonstraram significativa toxicidade mesmo após muitos anos de utilização; por exemplo, a nefrotoxicidade e carcinogenicidade da *Aristolochia*, identificada em algumas preparações tradicionais chinesas (82). Muitas das alegações de eficácia não foram comprovadas em ensaios clínicos adequados, embora a impressionante atividade antimalárica de medicamentos derivados da espécie *Artemisia* aconselha-nos prudência na rejeição da atividade, até que a evidência tenha sido totalmente investigada. Além disso, a toma concomitante de medicamentos tradicionais e convencionais predispõe a potenciais interações adversas, como por exemplo, a coadministração de hipericão (um indutor enzimático) pode reduzir a eficácia dos medicamentos metabolizados pela enzima citocromo do subtipo P450 3A4 (83).

Todos os médicos precisam estar cientes e informados sobre os efeitos colaterais ou toxicidade de alguns medicamentos comuns à base de plantas. Os doentes usam frequentemente medicamentos tradicionais sem estarem cientes dos potenciais efeitos colaterais ou interações com outros medicamentos concomitantes, e não informam o seu médico. Na verdade, compete ao médico ser pró-ativo, e interrogar sobre o uso de medicamentos tradicionais. Num estudo, cerca de 20% dos doentes hospitalizados usavam medicamentos tradicionais concomitantemente com medicamentos convencionais sem informar os seus médicos (84). As razões para a não divulgação incluíam antecipação dos doentes do desinteresse ou resposta negativa por parte do médico, um equívoco de que o médico seria relutante ou incapaz

de contribuir com informações úteis, e completa ignorância do risco potencial do uso concomitante de medicamentos tradicionais com medicamentos convencionais (85). É evidente, a partir destas observações, que a formação de farmacologistas clínicos, e de facto de todos os médicos, precisa ser revista para garantir que os medicamentos tradicionais estão incluídos.

## I PLANO DE ESTUDOS DA LICENCIATURA EM MEDICINA

Existe uma necessidade de instrução sobre medicamentos tradicionais em todos os cursos de licenciatura em medicina. Esta deve fornecer as noções sobre os mais comuns medicamentos tradicionais utilizados na sociedade em particular e que são terapêuticamente ou toxicologicamente importantes no cuidado ao doente. O objetivo é permitir que o jovem médico aconselhe e/ou acompanhe doentes que utilizam este tipo de medicamentos, e permaneça atento a qualquer potencial interação com os medicamentos convencionais. Além disso, é uma oportunidade para envolver os alunos na investigação respeitante a medicamentos tradicionais e estimular algum estudante a seguir o trabalho neste campo, numa fase posterior.

## I PLANO DE ESTUDOS DE FORMAÇÃO PÓS-GRADUADA EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

**Investigação:** Seria adequado fornecer formação em investigação e avaliação de um ou mais dos comuns medicamentos tradicionais na comunidade para a qualidade, segurança e eficácia, utilizando orientações cientificamente aceitáveis para condução e avaliação de estudos em seres humanos.

**Serviço:** Existe a necessidade de instrução adequada para garantir que o farmacologista clínico é competente para aconselhar sobre o valor, o risco potencial e acompanhamento de doentes que utilizam medicamentos tradicionais. Contudo, para ter uma influência mais ampla sobre a prescrição por curandeiros tradicionais ou praticantes, é desejável que o farmacologista clínico se comprometa com formação adicional em medicina tradicional ou até mesmo se torne num praticante de medicina tradicional em tempo integral, com especialização em farmacologia clínica destes medicamentos — apesar de no momento ser uma situação rara.

## I RECURSOS

Nos últimos anos, tem havido uma rápida expansão dos textos baseados em evidências sobre medicamentos tradicionais (86-88) e a base científica para estas preparações vai continuar a ser reforçada. A biblioteca Cochrane contém muitas revisões sistemáticas sobre a eficácia dos medicamentos tradicionais (89) e diversos excelentes websites fornecem informações acompanhadas da respetiva evidência (90-93). Os farmacologistas clínicos deveriam conhecer, usar e promover estes recursos.



O crescimento da farmacologia clínica na década de 1960 foi em grande parte devido à compreensão, por parte dos farmacologistas básicos, de que a sua disciplina estava muito distante da prática médica, mas também devido ao desejo de clínicos de destaque, especializados em farmacoterapêutica, de desenvolver a sua ciência e melhorar a qualidade da terapêutica farmacológica. Nessa altura, os farmacologistas clínicos precisavam de ter uma colaboração produtiva tanto com a farmacologia como com a medicina interna e, geralmente, tinham uma formação considerável em ambas as disciplinas.

Atualmente, a farmacologia clínica no seu melhor exige uma visão muito mais ampla de todos os aspetos da medicina na qual os medicamentos são usados quer seja em medicina interna, pediatria, psiquiatria, anestesiologia, medicina geriátrica ou oncologia. O papel da farmacologia clínica em todas estas áreas deve ser o de educar os médicos, para realizar investigação colaborativa e para divulgar informações sobre os princípios de avaliação de medicamentos e o URM. Estes papéis são facilitados pelo acesso a métodos diversificados de monitorização e melhoria da

terapêutica farmacológica. Com a evolução deste campo e aumento do número de farmacêuticos clínicos e cientistas doutorados, formados em farmacologia clínica, a contribuição e colaboração entre estes indivíduos com formações um pouco distintas, tem reforçado e alargado a contribuição de farmacologistas clínicos com formação médica. Em particular, este é o caso das Comissões de Medicamentos e Terapêutica multidisciplinares e serviços de informação de medicamentos. Em farmacoepidemiologia e farmacovigilância, é necessária a colaboração com epidemiologistas.

Em MTM, a colaboração com especialistas em análise de medicamentos é de vital importância para manter a acreditação dos métodos analíticos utilizados. Estes especialistas são geralmente formados em química ou farmácia. A colaboração com profissionais experientes em biologia molecular é de importância crescente, particularmente em farmacogenética. Muitos farmacologistas clínicos dependem da colaboração com enfermeiros treinados, que cumprem papéis importantes em áreas como a quantificação da utilização de medicamentos e avaliação e assistência em ensaios clínicos.



## I INTRODUÇÃO

Historicamente, a farmacologia clínica desenvolveu-se, a partir de departamentos de Farmacologia ou de Medicina Interna. Atualmente, a Farmacologia Clínica é, em muitos países, uma especialidade médica independente. Nos países onde não é uma especialidade médica autônoma, a Farmacologia Clínica deve ser reconhecida como uma disciplina científica e clínica de pleno direito. A Farmacologia Clínica é geralmente organizada em unidades específicas chefiadas por um farmacologista clínico. Dependendo das circunstâncias locais e nacionais, a unidade pode ser uma divisão de farmacologia clínica tanto num departamento clínico como num departamento de farmacologia. Embora, historicamente, a Medicina Interna tenha sido o departamento clínico base, cada vez mais unidades de Farmacologia Clínica se desenvolvem a partir de outras especialidades clínicas, tais como a Pediatria (ver capítulo 7), Geriatria, (ver capítulo 8), Anestesiologia ou Psiquiatria.

Independentemente do modelo utilizado, a configuração ideal é num hospital universitário, uma vez que, este suporta as três funções principais da farmacologia clínica: cuidados de saúde, formação e investigação. Os hospitais municipais (ou distritais) e os cuidados de saúde primários também necessitam de especialistas em farmacologia clínica. O hospital universitário pode providenciar a especialidade, se a disponibilidade local de farmacologistas clínicos for limitada. Em alguns casos, a disciplina de farmacologia clínica pode justificar apenas uma pequena organização e aqui a terminologia de "Unidade" pode ser mais apropriada do que "Divisão". Existem diversos modelos de organização, descritos a seguir.

## I DEPARTAMENTO INDEPENDENTE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA NUM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Em alguns países, a farmacologia clínica tem se desenvolvido de tal forma que houve necessidade de criar um departamento separado no hospital universitário. Estes departamentos têm pessoal suficiente para cobrir os múltiplos interesses da farmacologia clínica na investigação, formação e serviço clínico. O quadro de pessoal será composto tanto por farmacologistas clínicos como outros profissionais multidisciplinares como farmacêuticos e equipa de análise de medicamentos e, frequentemente, incluirá farmacologistas básicos.

O departamento pode ter camas, e assim os médicos farmacologistas clínicos são totalmente responsáveis pelo tratamento dos doentes. A vantagem deste arranjo é que o médico farmacologista clínico encontra-se totalmente integrado no trabalho clínico do hospital, tornando mais fácil o relacionamento com os colegas clínicos. A desvantagem é que a participação dos médicos farmacologistas clínicos nos cuidados de saúde diretos vai reduzir a sua disponibilidade de tempo para outras atividades importantes da farmacologia clínica (ver capítulo 6). Por esta razão, em muitos países, os médicos farmacologistas clínicos não são diretamente responsáveis pela assistência ao doente. Como existem vantagens e desvantagens em ambos os modelos (ver acima), o modelo escolhido deve refletir as tradições nacionais e locais, circunstâncias e necessidades.

A colaboração entre farmacologistas e farmacologistas clínicos permite alcançar resultados que são raros quando as disciplinas trabalham por de forma independente. Finalmente, o departamento

precisará de profissionais com outras competências, como enfermeiros, especialistas em informática, estatistas, técnicos de laboratório e administrativos para cumprir o seu papel corretamente.

### I DIVISÃO OU UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA NUM DEPARTAMENTO CLÍNICO

Em muitos países, este modelo de farmacologia clínica é o mais apropriado. É provável que seja o padrão onde é impraticável ter um departamento totalmente independente e é o modelo mais provável em ambientes com recursos reduzidos. Este pode ser o caso em que a gama de serviços clínicos necessários é significativamente menor do que a que foi referida no capítulo 6 ou onde o número de trabalhadores só permite a prestação de uma gama limitada de tais serviços. Em ambos os casos, o objetivo a longo prazo deve ser o crescimento de modo a que possa ser fornecida uma gama completa de serviços, relevantes para as necessidades da comunidade. Isto pode resultar, em dado momento, na criação de um departamento independente.

### I DIVISÃO OU UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA NUM DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Em alguns casos, a unidade (ou divisão) de farmacologia clínica foi organizada em estreita associação com (ou desenvolveu-se a partir de) um departamento de farmacologia básica. As vantagens de tal disposição foram discutidas acima. Haverá uma desvantagem considerável se o departamento de farmacologia básica estiver situado a alguma distância do hospital.

### I DESENVOLVIMENTO DE ORGANIZAÇÕES DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

Muitas organizações de farmacologia clínica começam com uma pequena dimensão, mas vão crescendo ao longo dos anos em resposta às necessidades dos cuidados de saúde das comunidades, desenvolvem novas competências e requerem diferentes grupos de profissionais. Assim, existem exemplos de organizações de farmacologia clínica que se desenvolveram a partir da farmacologia básica, mas têm agora farmacologistas clínicos independentes que prestam cuidados de saúde diretos ou de consulta a doentes, por exemplo, a assistência a doentes em situações de intoxicação medicamentosa, a direção de uma unidade de ensaios clínicos, ou a avaliação de doentes com problemas farmacoterapêuticos tais como a insuficiência de eficácia terapêutica ou RAMs.

Do mesmo modo, existem estruturas de farmacologia clínica que se desenvolveram a partir da prestação de assistência direta ao doente de forma a se envolverem melhor na ciência básica da farmacologia — por exemplo, o uso de competências de biologia molecular para compreender a variabilidade da farmacogenética e, assim, proporcionar uma abordagem mais personalizada ao tratamento farmacológico. A formação disponível para os farmacologistas clínicos terá de refletir este mundo em mudança (ver Adenda II).

## I ANTECEDENTES

Desde a primeira edição do Relatório Técnico da OMS em 1970 (1), o mundo médico mudou drasticamente. Têm surgido novas doenças (VIH/SIDA), a evolução da biologia molecular têm gerado novos agentes bioterapêuticos, as comunicações têm sido revolucionadas pela Internet, e muitas das patologias historicamente importantes dos países em vias de desenvolvimento estão em remissão e a serem substituídas por doenças não transmissíveis — com as notáveis exceções da malária e tuberculose multirresistente. Contudo, mais de 50% dos países que responderam a um inquérito da OMS, em 2003, não tinham políticas ativas para melhorar o uso de medicamentos, apesar de os dados demonstrarem que cerca de 50% de todos os medicamentos, estão a ser utilizados de forma inadequada, a nível global (38.) Um exemplo proeminente é o uso excessivo de antibióticos, que é um fator importante na alta prevalência de resistência a antibióticos de primeira linha para a disenteria, pneumonia pneumocócica e infeções nosocomiais (38). A Assembleia Mundial da Saúde (*World Health Assembly*), ao reconhecer estes problemas, encorajou os “Estados Membros a estabelecer ou fortalecer organismos nacionais multidisciplinares com meios para monitorizar o uso de medicamentos, e implementar programas nacionais para o uso racional de medicamentos” (resolução WHA 60.16, maio de 2007).

Com estes antecedentes, pode-se argumentar que o desenvolvimento mais importante que expandiu o papel dos farmacologistas clínicos na saúde pública global tem sido o reconhecimento, por muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento, do valor de uma Política Nacional de Medicamentos. A iniciativa chegou a um consenso nas “Diretrizes para o Desenvolvimento de Políticas Nacionais de Medicamentos” da OMS, publicado em 1988 (2). Atualmente, mais de 150 países têm as suas próprias políticas em diferentes fases de implementação.

Estas políticas visam assegurar:

- A qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos
- O acesso equitativo a medicamentos para toda a população
- O uso racional/de qualidade dos medicamentos
- “Uma indústria farmacêutica local viável e responsável” (citação da Política Nacional de Medicamentos da Austrália, 2000).

Os farmacologistas clínicos têm papéis claros e exigentes na implementação de cada um destes ingredientes-chave.

## I QUALIDADE, SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS

A qualidade dos medicamentos está ameaçada pela falsificação, más práticas de fabrico ou a comercialização não escrupulosa de produtos fora de validade — cada um destes é um problema contemporâneo, especialmente no mundo em desenvolvimento (94). Em muitos países, os farmacologistas clínicos contribuem substancialmente para a regulação de medicamentos. A avaliação pré-comercialização da qualidade, segurança e eficácia de um novo medicamento exige competências críticas possuídas pelo farmacologista clínico experiente, incluindo a capacidade para avaliar ensaios clínicos realizados em diferentes áreas clínicas. A capacidade de avaliar a relevância e possíveis problemas de um novo medicamento para uma determinada população também requer uma compreensão da epidemiologia local (mesmo que apenas para estabelecer ou não a “necessidade” deste medicamento específico para o país — com base numa avaliação da prevalência e gravidade de qualquer condição médica particular) e possíveis variações raciais, como por exemplo, no metabolismo dos medicamentos.

As empresas farmacêuticas cada vez mais estão a realizar ensaios clínicos em países em desenvolvimento, na expectativa de que esta será uma forma eficiente de recrutamento de um grande número de doentes, tendo em consideração o custo e tempo de execução. Os resultados destes estudos integram o sistema regulamentar no ponto de avaliação pré-comercialização. Claramente, esta é uma oportunidade para obter dados específicos de cada país, embora levante também a questão de quem assume a responsabilidade clínica para a avaliação crítica de protocolos de estudos, quem gere e aprova estes protocolos na componente ética e num plano técnico, e quem assume a responsabilidade pela supervisão clínica dos doentes. Estes são atributos padrão para farmacologistas clínicos em países desenvolvidos e existe um forte argumento para a criação destas posições em países menos desenvolvidos para os mesmos fins.

A segurança não pode ser totalmente avaliada no início de comercialização e apenas alguma forma de vigilância pós-comercialização irá permitir a deteção atempada de efeitos adversos menos comuns, não detetados nos dados limitados da fase pré-comercialização. Para muitos países em desenvolvimento, os recursos limitados significam que a maioria dos novos medicamentos aprovados para comercialização já foram utilizados durante anos noutros cenários, e existe uma maior probabilidade de que a sua segurança tenha sido mais plenamente caracterizada, sendo possível que existam variações farmacogenéticas de país para país. Em qualquer contexto, o farmacologista clínico tem um papel importante na criação de sistemas de notificação espontânea, na revisão de (e sugestão de ação em) acontecimentos adversos reportados, e no fornecimento de dados não só para orientar as decisões no país de origem, mas também contribuir para a base de dados global (95).

## I ACESSO EQUITATIVO

O direito de um indivíduo ao “melhor padrão possível de saúde” está consagrado na Declaração Universal dos Direitos do Homem (96). Quando contestado nos tribunais de vários países, o direito de acesso a medicamentos essenciais foi acolhido como uma extensão do direito à Saúde (97). Apesar desta declaração de princípio e intenção, a OMS estima que atualmente mais de dois biliões de pessoas no mundo não têm acesso a medicamentos essenciais. Para as populações mais pobres, a principal causa pode ser a falta de recursos financeiros. Uma estimativa do rendimento anual *per capita*, ajustado tendo em conta o custo de vida do país, expresso em “dólares internacionais” (os chamados “Purchasing Power Parities”), foi de \$41,674 para os Estados Unidos em 2005, \$3487 para o Sri Lanka e \$1.892 para a Nigéria (98). Sem consenso sobre a necessidade dos preços dos medicamentos deverem ser proporcionais, em certa medida, ao rendimento nacional *per capita*, o custo de muitos medicamentos ultrapassa os recursos limitados dos países mais pobres, como os números acima preveem.

Muitos países têm, ou estão a desenvolver, sistemas de avaliação económica de medicamentos ainda em fase de pré-comercialização. Embora o modelo económico escolhido vá influenciar o resultado, o ponto de partida é sempre a avaliação dos resultados dos ensaios clínicos a partir dos quais se estima o potencial benefício, para definir em paralelo do custo no cálculo da custo-efetividade. Isto exige competências de farmacologia clínica e envolvimento dos farmacologistas clínicos, como parte da equipa de farmacoeconomia para abordar estas questões especificamente. Nos países em que o custo dos medicamentos para o indivíduo é subsidiado pelo governo, é mantida uma lista de medicamentos selecionados.

Esta pode ser a mesma que a “Lista de Medicamentos Essenciais” do país, e é este o caso em muitos países com rendimento médio e baixo. No entanto, o subsídio deste tipo — quer seja inteiramente financiado pelo governo, em parte pelo doente como um copagamento ou através de alguma forma de regime de seguro — requer uma rigorosa avaliação não só da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, mas também das medidas de custo-efetividade e acessibilidade.

Farmacologistas clínicos são comumente envolvidos neste processo de seleção em países desenvolvidos, mas muito menos no mundo em desenvolvimento, em parte porque existem tão poucos. Comprar somente medicamentos que apresentam uma boa relação de custo-efetividade e que são acessíveis localmente é uma forma eficaz de garantir que os recursos limitados são utilizados para melhor proveito.

## I USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

A disponibilidade de medicamentos de alta qualidade que são acessíveis a todos não é garantia de que estes serão utilizados da melhor forma possível. Garantir o mais alto padrão de uso de medicamentos, pode permitir poupar recursos e alcançar os objetivos de saúde estabelecidos. Ao longo das últimas duas décadas, têm sido desenvolvidos e implementados métodos para a medição e avaliação da qualidade do uso de medicamentos.

### **Avaliações da Utilização de Medicamentos**

Um dos primeiros passos para melhorar a forma como os medicamentos são utilizados em qualquer comunidade é a definição dos problemas potenciais ou reais. Avaliar o uso de medicamentos e relacioná-lo com a indicação clínica numa comunidade, hospital, clínica ou a nível nacional não é a tarefa fácil que seria se existissem bases de dados que pudessem estar vinculadas (com a devida atenção

à confidencialidade dos registos). Aproveitamento não é sinónimo de utilização, embora em algumas circunstâncias, especialmente em locais de escassos recursos, possa ser o único substituto disponível. Geralmente, a utilização tem de ser avaliada prospectivamente através da recolha de dados numa área definida por um tempo determinado, de forma a garantir resultados representativos. Em muitos países, esta tarefa está alocada a farmacêuticos com formação específica nos métodos. No entanto, quando os resultados estão a ser interpretados, é necessário parecer clínico. São necessários médicos com formação especializada, a fim de avaliar se a prescrição tem sido adequada. Idealmente este papel é melhor prestado por um farmacologista clínico com ampla formação clínica e experiência. As diretrizes de tratamento padrão (abaixo) que foram aprovadas para um país, hospital ou comunidade servem como padrão de referência e ajudam a definir a prática inadequada. O farmacologista clínico deve ser um membro da equipa de avaliação e também no desenho e implementação de intervenções para mitigar os problemas que são identificados.

### **Diretrizes de tratamento padrão**

A introdução de diretrizes de tratamento baseadas em evidência é uma das intervenções que tem um grande potencial para melhorar a qualidade do uso de medicamentos (99). Para ter a autoridade necessária, as orientações devem conter a melhor evidência disponível, devem ser constituídas tendo em conta pareceres representativos de todos os utilizadores finais e serem sensíveis às condições locais (por exemplo, problemas de armazenamento e transporte para formulações particulares de medicamentos em países remotos com climas difíceis, como as comunidades insulares isoladas da região do Pacífico). As orientações devem também ser aprovadas pelos líderes de opinião locais (incluindo governo e associações de profissionais) e serem revistas regularmente para manter a atualidade. Geralmente, os farmacologistas clínicos têm um

papel central no desenvolvimento de diretrizes e a sua ampla formação enquadra-os nesta tarefa.

### **Listas de medicamentos essenciais**

A lista de medicamentos essenciais deve refletir, e derivar, das diretrizes de tratamento padrão nacionais. Idealmente, em primeiro lugar devem ser preparadas as diretrizes, e a lista de medicamentos essenciais deve ser produzida a partir das suas recomendações. Qualquer que seja a sequência, os dois documentos deverão sempre ser harmonizados a cada atualização e revisão.

### **Informação objetiva sobre medicamentos**

(ver também capítulo 6)

Em muitos países em desenvolvimento, existe uma escassez de informação objetiva sobre os medicamentos para profissionais de saúde, uma lacuna a ser preenchida por informações fornecidas através de empresas farmacêuticas com, não de forma inesperada, um viés promocional. Muitos países desenvolvidos e alguns países em desenvolvimento produzem regularmente revistas de informação sobre medicamentos. Estas tratam questões da atualidade sobre o uso de medicamentos, avaliam os perfis de medicamentos recentemente comercializados e discutem efeitos adversos. Os farmacologistas clínicos desempenham um papel importante nos processos editoriais e como autores destas publicações. Em alguns países desenvolvidos, centros de informação sobre o medicamento, integrados por farmacologistas clínicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde foram criados para fornecer informações com foco no doente. Cada vez mais, a informação sobre medicamentos está a ser produzida para os consumidores, escrita em linguagem não técnica e em alguns países emitida com todas as primeiras prescrições de medicamentos.

### **Educação dos profissionais de saúde e dos consumidores**

(ver também o capítulo 9 e Adendas I e II)

Os farmacologistas clínicos, que trabalham dentro do sistema de saúde, têm sempre a responsabilidade de estarem envolvidos em cursos de licenciatura, formação pós-graduada e educação continuada. Muitas evidências sugerem que os médicos não prescrevem tão bem quanto poderiam (6,38). A licenciatura, sucedida pela formação pós-graduada e educação continuada, têm o potencial de elevar o nível de prescrição para além do medíocre e fornecer um padrão de aprendizagem de longa duração, assim que são introduzidos novos medicamentos no mercado ou novas utilizações para os medicamentos antigos. Quem é então responsável pela educação dos consumidores? A formação pelos pares é uma técnica poderosa e vários estudos têm demonstrado a sua eficácia na melhoria da compreensão e uso de medicamentos. Se esta for a estratégia escolhida, o farmacologista clínico pode não ser o educador primário, mas torna-se frequentemente o consultor que ajuda a traduzir as informações da linguagem médica para a linguagem quotidiana. O trabalho num Centro de Informação de Medicamentos e em Comissões de Medicamentos e Terapêutica pode ser uma extensão natural das tarefas listadas acima — especialmente em grandes hospitais de ensino.

### **DESCRIBÇÃO DE ATIVIDADE DO FARMACOLOGISTA CLÍNICO PARA A SAÚDE PÚBLICA GLOBAL**

Existe uma vasta lista de atividades para o farmacologista clínico que trabalha predominantemente no sistema de saúde. Um ponto positivo é a possibilidade de atualmente podermos demonstrar que muitas das estratégias listadas acima têm uma forte evidência de serem eficazes no aumento do conhecimento, melhoria da prescrição ou uso de medicamentos pelo consumidor (99). No entanto, embora pareça intuitivo, não existe praticamente



nenhuma evidência para associar a melhoria da prescrição e utilização de medicamentos unicamente com melhores resultados de saúde, embora haja a ilustre exceção da melhoria do cumprimento/adesão, refletida num melhor controlo da doença — especialmente mais recentemente no tratamento de VIH/SIDA — e alguns casos onde a escolha de antibióticos e adesão desempenham um papel crucial na recuperação do doente.

A lista de tarefas acima (e no Capítulo 6) reflete a habitual preocupação do farmacologista clínico com os medicamentos sujeitos a prescrição médica. Um novo papel emergente é a avaliação e investigação de medicamentos tradicionais (ver capítulo 14) que constituem a primeira linha de tratamento para até 80% da população mundial. Em grande parte negligenciadas pela farmacologia clínica ocidental, estas preparações tradicionais têm o potencial de fornecer surpresas. Por exemplo, é possível argumentar que o avanço mais importante na farmacoterapêutica da malária na última década tem sido a introdução dos derivados *Artemisia* — que vêm diretamente da tradição chinesa de utilização de ervas.

Diversos países desenvolvidos e em desenvolvimento criaram recentemente um quadro regulamentar para os medicamentos tradicionais/complementares. As preocupações que levaram a estas iniciativas foram a necessidade de garantir o controlo de qualidade no fabrico destes produtos e avaliar o potencial de toxicidade inesperada (como demonstrado, por exemplo, pelos ácidos aristolóquicos em alguns medicamentos tradicionais como causa de insuficiência renal e cancro renal (82)). Existe também o difícil problema de avaliar a eficácia dos produtos que foram alvo de pouco ou nenhum estudo científico no passado, e que são produzidos por uma indústria que tem apenas opções limitadas na proteção por patentes.

Adicionalmente, os recursos disponíveis para extensa investigação clínica necessária são limitados, razão pela qual muitas questões permanecem por resolver. No entanto, em alguns países a existir transferência de fundos para investigação a partir de empresas farmacêuticas e de fontes governamentais.

Em várias instâncias, os farmacologistas clínicos têm sido membros de comissões nacionais de assessoria que fazem recomendações aos órgãos regulamentares do governo, sendo que na Austrália e no Reino Unido estas comissões foram presididas por um farmacologista clínico. Algumas preparações que têm estado em uso por muitos séculos, foram alvo de investigação e avaliação — um papel adicional para o farmacologista clínico em relação à saúde global.

O reconhecimento de que os medicamentos são utilizados em grande escala para o tratamento ou profilaxia em muitas populações, leva a que estes assumam a mesma importância que outros fatores que influenciam a saúde pública, o que conduziu à utilização de métodos epidemiológicos para explorar o impacto dos medicamentos nas populações como um todo. A exploração de RAMs levou a novas abordagens para a associação de eventos com a utilização de medicamentos. Estudos de caso-controlo (100) e a vinculação de bases de dados de saúde têm levantado hipóteses, e às vezes apresentado provas de elevada causalidade sobre eventos decorrentes da exposição ao medicamento. Atualmente, a vinculação de registos é viável apenas em países que têm as bases de dados necessárias acessíveis, mas, sem dúvida, irá haver uma maior difusão à medida que a tecnologia chega ao alcance de países com menos recursos.

## I CONCLUSÕES

A disciplina de Farmacologia Clínica surgiu a partir de dois imperativos, da necessidade de ser capaz de medir a eficácia de medicamentos em doentes e a necessidade igualmente urgente de poder monitorizar os efeitos adversos. No entanto, a lista de ingredientes do trabalho de um farmacologista clínico contemporâneo fornece um menu muito completo para um único indivíduo. Na realidade,

e especialmente nos países com poucos recursos, os farmacologistas clínicos terão uma maior contribuição, trabalhando como parte de uma equipa, seja no hospital, na comunidade ou numa posição administrativa. A formação dos farmacologistas clínicos para atender a estas necessidades terá de ser bastante diferente e muito mais abrangente do que o previsto em 1970. Este tópico é abordado no capítulo 9 e na Adenda I e II.

### I CAPÍTULO 3. DEFINIÇÃO DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

A Farmacologia Clínica é a disciplina científica que envolve todos os aspectos da relação entre medicamentos e seres humanos e envolve a prestação de cuidados de saúde, formação e investigação, bem como ajuda a enquadrar as políticas e fornece informações e orientações sobre medicamentos. É uma ciência multidisciplinar que engloba profissionais com uma ampla variedade de competências científicas incluindo a medicina, farmacologia, farmácia, ciências biomédicas e enfermagem. O termo “farmacologista clínico” também é utilizado no sentido profissional para se referir a médicos que são especialistas em farmacologia clínica. Geralmente, têm acumulados vários anos em formação pós-graduada focando aspectos importantes da farmacologia clínica, incluindo ensaios clínicos, avaliações de medicamentos, farmacoepidemiologia, farmacoeconomia, farmacogenética, farmacovigilância e toxicologia clínica do medicamento. O principal objetivo dos farmacologistas clínicos é a melhoria do cuidado ao doente, direta ou indiretamente, mediante a promoção de uma utilização segura e mais eficiente dos medicamentos.

### I CAPÍTULO 4. HISTÓRIA DA FARMACOLOGIA CLÍNICA

A Farmacologia Clínica é uma disciplina médica relativamente recente, tendo sido desenvolvida extensivamente em meados do século XX. No entanto, as suas raízes provêm de uma tradição muito mais antiga de “Materia Medica” há muitos séculos atrás. Após um período, no final do século XX, quando a disciplina foi vista, em alguns países, em contração, existem agora novos sinais de optimismo (ver introdução).

### I CAPITULO 5. O CENÁRIO DA MEDICINA MUNDIAL: O LUGAR DA FARMACOLOGIA CLÍNICA

A terapêutica farmacológica moderna tem, sem dúvida, melhorado a saúde das populações em países desenvolvidos ao longo dos últimos 50 anos, contudo muito mais pode ser feito nestes países para além da necessidade de desenvolvimento e adequação de recursos.

### I CAPÍTULO 6. O FARMACOLOGISTA CLÍNICO NA ASSISTÊNCIA AO DOENTE

A função de excelência de um farmacologista clínico na assistência ao doente é proporcionar uma terapêutica farmacológica segura e efetiva, o frequentemente denominado Uso Racional de Medicamentos (URM). Em alguns casos, isto é realizado diretamente, onde o farmacologista clínico tem responsabilidade direta na assistência ao doente, embora geralmente este disponibilize uma gama de serviços aos colegas clínicos e seus doentes. Os farmacologistas clínicos são formados especialmente na avaliação crítica tanto de terapêuticas novas como antigas e deste modo podem operar em Comissões de Medicamentos e Terapêutica ou através da prestação de serviços de informação sobre medicamentos (frequentemente em colaboração com outros profissionais de saúde, como os farmacêuticos). Estão disponíveis competências especiais na utilização de medicamentos, farmacoepidemiologia e farmacovigilância. Adicionalmente, muitos farmacologistas clínicos estão envolvidos em serviços de monitorização da terapêutica farmacológica. Estes são frequentemente combinados com os serviços de farmacogenética, que conduzem a uma abordagem de medicina personalizada que pode resultar numa terapêutica mais eficaz, com menos reações adversas ao medicamento.

## I CAPÍTULO 7. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA EM DOENTES PEDIÁTRICOS

O tratamento de doentes pediátricos carece de aptidões especiais já que as crianças não são apenas pequenos adultos. Após uma série de desastres medicamentosos em crianças na década de 50, foi reconhecido que a farmacologia clínica pediátrica foi uma especialidade que no seu direito necessitava de desenvolvimento por diversas razões, mas principalmente devido à elevada taxa de mortalidade de crianças com doenças tratáveis em países sub-desenvolvidos.

## I CAPÍTULO 8. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA EM DOENTES GERIÁTRICOS

O tratamento de doentes idosos é uma preocupação real no mundo atual. A faixa etária em mais rápida expansão no mundo é a faixa etária acima dos 80. Doentes idosos têm problemas específicos na terapêutica farmacológica visto que o aumento da idade está associado a alterações de várias funções fisiológicas, em particular, a função renal que afeta a excreção de medicamentos e seus metabolitos. Adicionalmente, a terapêutica com múltiplos medicamentos traduz-se em problemas adicionais de interações medicamentosas. Assim, alguns especialistas no cuidado dos doentes idosos desenvolveram competências especiais em Farmacologia Clínica Geriátrica.

## I CAPÍTULO 9. ENSINAR FARMACOLOGIA CLÍNICA

Todos os farmacologistas clínicos têm um papel significativo a desempenhar no ensino, seja ao nível da formação pré-graduada, pós-graduada ou no seguimento do nível de desenvolvimento profissional. Atualmente é dirigida uma maior atenção ao nível de licenciatura em Medicina, devido

às exigências crescentes a serem colocados nos novos prescritores e devido à evidência de que novos prescritores são mais propensos a prescrever de forma menos eficaz e com mais erros do que os seus colegas mais experientes. Estão descritas uma série de diferentes abordagens para este problema numa adenda (Adenda I) onde é sugerida uma abordagem modelo para o conhecimento básico necessário e entendimentos, competências e atitudes.

A formação pós-graduada em Farmacologia Clínica é também abrangida (ver Capítulos 9 e 12 e Adenda II), embora neste caso a abordagem seja mais geral principalmente porque existe muito maior variabilidade na disponibilidade de pessoal e recursos, bem como necessidades mais variadas em todo o mundo no cenário da formação pós-graduada do que no da licenciatura.

## I CAPÍTULO 10. DOMÍNIOS DE INVESTIGAÇÃO EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

A investigação é uma parte fundamental da formação e do trabalho de praticamente todos os farmacologistas clínicos. O empenho de um farmacologista que trabalha em ambiente clínico é o de desenvolver métodos e estratégias que melhorem a qualidade do uso de medicamentos em doentes individuais e em populações de doentes. A investigação na avaliação de medicamentos, utilização de medicamentos, farmacoepidemiologia e farmacovigilância tornou-se mais importante do que na época do relatório de 1970 da OMS (1). O Uso Racional de Medicamentos (URM) implica que os medicamentos devem ser escolhidos de acordo com a sua eficácia, reações adversas a medicamentos e custo, como potenciais parâmetros de igual importância. Investigação em farmacologia clínica inclui estudos que recolhem novos dados sobre medicamentos em uso, tais como novas indicações e tratamento em populações negligenciadas. Inclui

também a investigação sobre reações adversas a medicamentos, farmacogenética e interações medicamentosas. A investigação em farmacologia clínica é quase sempre multidisciplinar.

### I CAPÍTULO 11. PAPÉIS EMERGENTES NA FARMACOLOGIA CLÍNICA: BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES

Os medicamentos biológicos desempenham um papel emergente na farmacologia clínica. Em contraste com os medicamentos comuns, os quais são tipicamente fabricados através da síntese química, os agentes biológicos são fabricados num sistema vivo, de modo que a abordagem genérica habitual não é cientificamente adequada para estes produtos. Produtos biossimilares requerem um quadro regulamentar especial, a fim de assegurar que as terapêuticas biológicas são seguras e eficazes, e requerem monitorização pós-comercialização semelhante à de novos agentes biológicos inovadores. Consequentemente, a avaliação da relação risco/benefício dos medicamentos biológicos e biossimilares é um desafio para os médicos, os fabricantes e as autoridades regulamentares e requer conhecimentos científicos multidisciplinares.

### I CAPÍTULO 12. FARMACOLOGIA CLÍNICA E A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O farmacologista clínico tem muito para oferecer à indústria farmacêutica e biotecnológica, a todos os níveis. O amplo conhecimento do farmacologista clínico de todos os aspetos sobre o uso de medicamentos combinado com os conhecimentos adquiridos a partir da prática clínica proporciona uma plataforma única para influenciar o desenvolvimento e comercialização eficaz e ética de medicamentos. Os farmacologistas clínicos contribuem, em muitos níveis a partir de posições de gestão amplas de alto nível, para o foco numa área de especialidade dentro

da farmacologia clínica. Desenvolvem uma gama de competências e conhecimentos não encontrados frequentemente na farmacologia clínica académica.

### I CAPÍTULO 13. GOVERNO: PAPÉIS ESSENCIAIS PARA A FARMACOLOGIA CLÍNICA

Os governos necessitam de desenvolver sistemas para servir o público, garantindo que apenas medicamentos seguros e eficazes são autorizados para utilização nas suas populações e o farmacologista clínico é adequado para esta finalidade, bem como para facilitar a prescrição com boa relação de custo-efetividade e melhorar a utilização racional de medicamentos. A formação dos farmacologistas clínicos é ideal para atender às necessidades dos vários serviços governamentais, a fim de garantir que o melhor conhecimento científico é utilizado na tomada de decisões em saúde pública. Em particular, os governos de economias emergentes e países em desenvolvimento poderiam beneficiar da experiência de farmacologistas clínicos, embora poucos tenham dado a prioridade necessária ao desenvolvimento da disciplina e muitos teriam dificuldade em criar posições que são vistas como competição por recursos com outras disciplinas médicas.

### I CAPÍTULO 14. O FARMACOLOGISTA CLÍNICO E A MEDICINA TRADICIONAL

Convencionalmente, os farmacologistas clínicos tiveram pouco contacto com medicamentos tradicionais e, no entanto estes são amplamente utilizados tanto em países desenvolvidos como no mundo subdesenvolvido. É claro que o uso de medicamentos tradicionais acarreta riscos, bem como benefícios. Os farmacologistas clínicos devem estar melhor informados sobre os medicamentos tradicionais e mais envolvidos no trabalho para aumentar o conhecimento científico em torno de medicamentos tradicionais.

## I CAPÍTULO 15. COLABORAÇÃO COM OUTROS ESPECIALISTAS DO MEDICAMENTO

A farmacologia clínica é uma atividade multidisciplinar e são fundamentais as relações de trabalho estreitas com um número de diferentes grupos profissionais. Algumas das disciplinas envolvidas em vários aspectos da farmacologia clínica incluem a medicina, farmacologia, farmácia, ciências biomédicas, enfermagem, ciências sociais e comportamentais, odontologia, economia, epidemiologia, genética, toxicologia, matemática e ciências da computação.

## I CAPÍTULO 16. ORGANIZAÇÃO: MODELOS ESTRUTURAIS PARA A FARMACOLOGIA CLÍNICA

Os serviços de farmacologia clínica podem ser prestados através de uma variedade de diferentes arranjos organizacionais. Existem poucas dúvidas de que o sistema mais eficiente é aquele em que os serviços de farmacologia clínica são fornecidos a partir de um departamento ou divisão sediados num hospital, quer este seja um hospital universitário ou um hospital geral distrital. As necessidades de cuidados de saúde primários são também importantes especialmente quando estes serviços são prestados fora do ambiente hospitalar.

## I CAPÍTULO 17. O LUGAR CENTRAL DA FARMACOLOGIA CLÍNICA NA SAÚDE PÚBLICA GLOBAL

O desenvolvimento da farmacologia clínica tem sido centrado nos países “desenvolvidos” do mundo e no entanto as necessidades são, indiscutivelmente, maiores nos países em desenvolvimento e de reduzidos recursos. É necessária uma abordagem diferente no que concerne às competências e recursos disponíveis nestes países com vista ao desenvolvimento do uso racional de medicamentos. A disciplina de farmacologia clínica surgiu a partir dos dois imperativos da necessidade de medir a eficácia dos medicamentos em doentes, bem como da necessidade de ser capaz de monitorizar a terapêutica e prevenir os efeitos adversos do medicamento. No entanto, a lista de ingredientes de trabalho de um farmacologista clínico contemporâneo fornece um menu que é demasiado completo para um único indivíduo ou disciplina. Na realidade, e especialmente em países com poucos recursos, os farmacologistas clínicos têm uma maior contribuição, trabalhando como parte de uma equipa, seja no hospital, na comunidade ou numa posição administrativa.

A formação de farmacologistas clínicos para atender a estas necessidades é um pouco diferente, e muito mais ampla, do que a prevista em 1970, quando o primeiro relatório da OMS foi publicado (1).

1. Clinical Pharmacology. Scope, Organisation, Training. Report of a WHO Study group. World Health Organ.Tech.Rep.Ser 1970;446:5 – 21.
2. World Health Organisation. Guidelines for the Development of National Drug Policies. World Health Organisation, Geneva, 1988.
3. McKenney JM, Harrison WL. Drug-related hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1976;33:792-5.
4. Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:573 -9.
5. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *Brit Med J* 2004;329:15-19.
6. Aronson JK. Medication Errors: what they are, how they happen and how to avoid them. *QJM* 2009;102:513-21.
7. Aronson JK. Clinical Pharmacology and Therapeutics in the UK – a great instauration. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:111-7.
8. Horton R. The UK's NHS and pharma: from schism to symbiosis. *Lancet* 2009;373:435-6
9. World Health Organisation. Rational Use of Medicines. [http://www.who.int/medicines/area/rational\\_use/en/index.html](http://www.who.int/medicines/area/rational_use/en/index.html) (last accessed April 8th 2012).
10. Dollery CT. Clinical Pharmacology, the first 75 years and a view of the future. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:650-5.
11. Sjöqvist F. An historical perspective on the development of clinical pharmacology in the world. In *Ref Desarrollo de la farmacologia clinica en Espana*. Editor Pedro Sanchez Garcia. Real Academica Nacional de Medicina, 2011; Madrid pp 15- 23.
12. Shelley JH, Baur MP. Paul Martini: the first clinical pharmacologist? *Lancet* 1999;353:1870-3
13. Lasagna L. Clinical Pharmacology: Present Status and Future Development. *Science* 1966;15:388-91.
14. Lasagna L. Clinical pharmacology in the United States: a personal reminiscence. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:27-31.
15. Kalow W. Pharmacogenetics. In: COWS, editor. Philadelphia; 1962.
16. Motulsky AG. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957;165:835-7.
17. Dangoumau J. [The origins of clinical pharmacology in France]. *Therapie* 2002;57:626.
18. Clinical Pharmacology. The European challenge. WHO Regional Publications, European Series 1991;No 39.
19. Food and Drug Administration. Challenge and opportunity on the critical path to new medicinal products. Bethesda: US Department of Health and Human Services, 2004.
20. European Medicines Agency. The European Medicines Agency Road Map to 2010: Preparing the Ground for the Future. EMEA/H/34163/03/ Final.
21. Anon. Triple therapy. *The Economist*. Aug 14th 2008. [http://www.economist.com/people/displaystory.cfm?story\\_id=11919385](http://www.economist.com/people/displaystory.cfm?story_id=11919385) (last accessed April 25th 2012 ).
22. Blaschke TF. Global challenges for clinical pharmacology in the developing world. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:579-81.
23. Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profitsmarket exclusivity for biologics. *N Engl J Med* 2009;361:1917-9.
24. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H et al. Bridging the efficacy-efficiency gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10: 495 – 506.

25. Godman B, Shrank W, Anderson M, Berg C, Bishop I, Burkhardt T et al. Comparing policies to enhance prescribing efficiency in Europe through increasing generic utilization: changes seen and global implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:707-22
26. Sjöqvist F, Bergman U, Dahl ML, Gustafsson L, Hensjö LO. Drug and therapeutics committees: a Swedish experience. *Drug Inf J* 2002;16:207-13.
27. Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B, Andersen-Karlsson E, Bergman U, Hasselström J et al. The "Wise List" – a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:224-33.
28. Breckenridge A, Woods K, Walley, T. Medicines regulation and health technology assessment. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:152-4.
29. Reidenberg MM. Can the selection of essential medicines decrease inappropriate drug use. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:581-3.
30. Crooks J. Drug epidemiology and clinical pharmacology: their contribution to patient care. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:351-7.
31. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362;1225-30.
32. Clinical Pharmacological Services. Report of a working group, Bonn. April 26-29 1977. WHO Regional Office for Europe.
33. Jonsson CO, Mårtens S, Sjöqvist F. Evaluation of clinical trials of drugs – particularly psychotropic drugs. *Nordisk Psykiatrisk Tidskrift* 1969;23:281-9. (In Swedish)
34. World Health Organisation. The selection of essential drugs: report of a WHO Expert Committee. Technical Report series no 615. World Health Organisation, Geneva 1977.
35. Introduction to Drug Utilization Research. World Health Organisation, Geneva, 2003.
36. Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach ("academic detailing") to improve clinical decision making. *JAMA* 1990; 263:549-56.
37. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Saf* 2001;24:1-7.
38. Holloway K. Irrational use of medicines: Global challenges and actions. World Health Organisation, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health. *Medicines use in Primary Care in Developing Countries and Transitional Countries: Fact Book Summarizing Results from Studies Reported between 1990 and 2006*. World Health Organisation, Geneva, 2009.
39. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009;13:1-9.
40. Eklöf A, Thurelius A, Garle M, Rane A, Sjöqvist F. The anti-doping hot-line, a means to detect and prevent the abuse of doping agents in the Swedish society and a new service function in clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:571-7.
41. Wu LT. Substance abuse and rehabilitation: responding to the global burden of diseases attributable to substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 2010;1;5-11.
42. Sjöborg B, Bäckström T, Arvidsson LB, Andersen-Karlsson E, Blomberg LB, Eiermann B, et al. Design and implementation of "point of care" computerised system for drug therapy in Stockholm metropolitan health region – bridging the gap between knowledge and practice. *Int J Med Inform* 2007;76:497-506.
43. Böttiger Y, Laine K, Andersson ML et al. Sfinx – a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:627-33.
44. Bonati M, Breitkreutz J, Choonara I, Hoppu K, Jacqz-Aigrain E, Langhendries J-P et al. *Paediatric Clinical Pharmacology in Europe*.



- Paed Perinatal Drug Ther 2006;7:134-7.
45. Boréus LO . Principles of Pediatric Pharmacology. 1982:193-204. Churchill Livingston, New York.
  46. Choonara I, Dewit O, Harrop E, Howarth P, Helms D, Kanabar W et al. Training in Paediatric Clinical Pharmacology in the UK. Br J Clin Pharmacol 2004;58:217-8.
  47. World Population Ageing: 1950-2050, United Nations, New York, 2001. [www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/](http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/) (accessed 10 April 2012).
  48. Abernethy DR. Drug Therapy in the Elderly. In Principles of Clinical Pharmacology, 2nd edition, AJ Atkinson, DR Abernethy, CE Daniels, PL Dedrick, SP Markey Eds. Academic Press, New York, 2007, Chapter 24, pp 375-88.
  49. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metab Rev 2009;41:67-76.
  50. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-56.
  51. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003;163:2716-24.
  52. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. Arch Intern Med 2007;167:781-7.
  53. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW . Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. JAMA 2005;294:716-24.
  54. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. N Engl J Med 2004;351:2870-4.
  55. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. Lancet 2002;359:1373-8.
  56. Flockhart DA, Usdin YS, Pezzullo JC, Knollman BC. Teaching rational prescribing: A new clinical pharmacology curriculum in medical schools. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2002;366:33-43.
  57. Gwee MC. Teaching of medical pharmacology: the need to nurture the early development of desicured attitude for safe and rational drug prescribing. Med Teach 2009;31:847-54.
  58. Heaton A, Webb DJ, Maxwell SRJ. Undergraduate preparation for prescribing: the views of 2413 UK medical students and recent graduates. Br J Clin Pharmacol 2008;66:128-34.
  59. Smith A, Tasioulas T, Cockayne N, Misan G, Walker G, Quick G. Construction and evaluation of a web-based interactive prescribing curriculum for senior medical students. Br J Clin Pharmacol 2006;62:653-9.
  60. Maxwell SRJ, McQueen DS, Ellaway R. eDrug: a dynamic interactive electronic drug formulary for medical students. Br J Clin Pharmacol 2006;62:673-81.
  61. Rawlins MD. 'De Testimonio'. [www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/304df931-2ddc-4a54-894e-e0cdb03e84a5.pdf](http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/304df931-2ddc-4a54-894e-e0cdb03e84a5.pdf) (last accessed April 12th 2012).
  62. Grabowski H. Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition. Nat Rev Drug Discov 2008;7:479-88.
  63. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, Schellekens H, Leufkens HGM, Egberts ACG. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. J Am Med Ass. 2008;300:1887-96.

64. Frank RG. Regulation of follow-on biologics. *N Engl J Med* 2007;357:841-3.
65. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N et al. Pure redcell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-8.
66. Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical and regulatory considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:S2-S8.
67. Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it's not as simple as cost alone. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:459-64.
68. Declerck PJ. Biotherapeutics in the era of biosimilars: what really matters is patient safety. *Drug Saf* 2007;30:1087-92.
69. Lewis P. The clinical pharmacologist in drug discovery and development. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:133-6.
70. Vane J, O'Grady J. Clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:155 – 7.
71. Baber NS. The scope of clinical pharmacology in the pharmaceutical industry *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:495 – 6.
72. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Geneva, 2002 Web site: [http://www.cioms.ch/publications/frame\\_available\\_publications.htm](http://www.cioms.ch/publications/frame_available_publications.htm) (Last accessed April 25th 2012 ) ( ISBN 92 9036 075 5).
73. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3, World Health Organization. Web site: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/q> (last accessed May 9th 2012).
74. International conference of harmonization (ICH) E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. Web site: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> (Last accessed May 9th 2012).
75. WHO Policy Perspective on Medicines No 7 "Effective Medicines Regulation: Ensuring Safety, Efficacy and Quality", November 2003, World Health Organization. Web site: <http://www.who.int/medicines/publications/policyperspectives/en/> Or <http://apps.who.int/medicinedocs/en/q> (last accessed May 9th 2012).
76. EMA Mission Statement. Web site: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp> (Last accessed April 12th 2012).
77. Smith AJ, McGettigan P. Quality use of medicines in the community: the Australian experience. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:515–9.
78. Wang X, Hripcsak G, Markatou M, Friedman C. Active computerized pharmacovigilance using natural language processing, statistics and electronic health records: a feasibility study. *J Am Med Inform Assoc* 2009;Mar 4.
79. Lesko LJ. Paving the Critical Path: How can Clinical Pharmacology help achieve the Vision? *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:170–7.
80. Massol J, Puech A, Boissel JP; How to anticipate the assessment of the public health benefit of new medicines? *Therapie* 2007;62:427-35.
81. World Health Organisation 2002. What is traditional medicine? In: *Traditional Medicine Strategy 2002-2005*. WHO, Geneva.
82. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *New Engl J Med* 2000;342:1686-92.
83. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ying Ruan, Jun-Shen Wang et al. Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome p450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290:1500-4.
84. Rieger K, Scholer A, Arnet I, Peters FT, Maurer HH, Walter-Sack I et al High prevalence of unknown co-medication in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:363-8.

85. Adler SR, Fosket JR. Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter: A qualitative study in women with breast cancer. *J Fam Prac* 1999;48:453-8.
86. World Health Organisation 1999 WHO monographs on selected medicinal plants volume 1, WHO, Geneva.
87. World Health Organisation 2002. WHO monographs on selected medicinal plants volume 2, WHO, Geneva.
88. World Health Organisation 2007. WHO monographs on selected medicinal plants volume 3, WHO, Geneva.
89. Cochrane Reviews. <http://www2.cochrane.org/reviews/en> (last accessed April 11th 2012).
90. University of Washington. Evidencebased mini-reviews: Important herbs and supplements for physicians to know about. [http://books.google.co.za/books?id=O8igGwAACAAJ&source=gbs\\_navlinks\\_s](http://books.google.co.za/books?id=O8igGwAACAAJ&source=gbs_navlinks_s) (last accessed April 27th 2012).
91. Jones JL. AMSA develops CAM curriculum for US medical schools. <http://jacquelineljones.com/amsa-develops-camcurriculum-for-us-medical-schools.htm>. (last accessed April 11th 2012).
92. The Institute of Chinese Medicine, the Chinese University of Hong Kong. <http://www.icm.cuhk.edu.hk/icm/en/index.htm>. (last accessed April 11th 2012).
93. South African Traditional Medicines Research Group. Medicinal Plant Monographs. <http://www.plantzafrica.com/medmonographs/index.html> (accessed April 11th 2012).
94. Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White, NJ. The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers *PLoS Med* 2004 ;2(4):e100.
95. WHO-UMC database of Adverse Drug Reactions. <http://www.who-umc.org/> (last accessed April 27th 2012).
96. United Nations High Commissioner for Human Rights. Universal Declaration of Human Rights, 1948. Accessed through [http://donegallpass.org/UNIVERSAL\\_DECLARATION\\_OF\\_HUMAN\\_RIGHTS.pdf](http://donegallpass.org/UNIVERSAL_DECLARATION_OF_HUMAN_RIGHTS.pdf) (last accessed April 25th 2012).
97. Hogerzeil HV, Samson M, Casanovas JV, Rahmani-Ocora L. Is access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health enforceable through the courts? *Lancet* 2006;368:305-11.
98. The World Bank, Data and Statistics, 2005 International Comparison Program -Results. [www.worldbank.org/data/icp](http://www.worldbank.org/data/icp) (last accessed April 11th 2012).
99. Laing R., Hogerzeil HV, and Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan* 2001;16:13-20.
100. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumour appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878-81.
101. Fraser HS. Clinical pharmacology in developing countries. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:457-9.
102. R ichens A, Routledge P. Essentials of clinical pharmacology for education and research in developing countries. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:123-26.
103. Folb PI. The future of clinical pharmacology in South Africa. *CME* 1991;9:1485-90.
104. M ucklow J. Postgraduate education in clinical pharmacology and therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:339-46.
105. Royal College of Physicians. Specialty training curriculum for clinical pharmacology and therapeutics. Joint Royal Colleges of Physicians Training Board. Oct 2009.
106. G ray J, Lewis L, Nierenberg D. Clinical pharmacology education in primary care residency programs. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:237-40.



## EDITORES

Prof Michael Orme  
Emeritus Professor

Prof Folke Sjöqvist  
Emeritus Professor

Prof Donald Birkett  
Emeritus Professor

## DIREÇÃO

University of Liverpool, UK , Lark House, Claptonon-  
the-Hill, Cheltenham, GL54 2LG, United Kingdom

Department of Clinical Pharmacology, Karolinska University  
Hospital, Huddinge, S-141 86, Stockholm, Sweden.

Chairman of IUPHAR's Clinical Division, Flinders University  
of South Australia, 9 Raglan Street, Mosman, NSW 2088, Australia

## CONTRIBUIDORES

Prof Darrell Abernethy  
Capítulo 8

Assoc .Director for Drug Safety, Office of Clinical Pharmacology  
at the FDA, Washington USA.

Prof Donald Birkett  
Capítulo 12

Emeritus Professor, Flinders University of South Australia,

Prof Kim Brøsen  
Capítulos 10 and 16

Clinical Pharmacology, Institute of Public Health, University of  
Southern Denmark, JB Winslows Vej 19, DK-5000 Odense, Denmark.

Prof Ingolf Cascorbi  
Capítulo 11

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, University  
Hospital Schleswig-Holstein, Bld 30, Arnold-Heller Str 3,  
D-24105, Kiel, Germany.

Prof Lars L Gustafsson  
Capítulo 6

Department of Clinical Pharmacology, Karolinska Hospital at Huddinge,  
S-14186, Stockholm, Sweden.

Prof Kalle Hoppu  
Capítulo 7

Department of Paediatrics and Clinical Pharmacology, University of  
Helsinki, Helsinki, Finland.  
On behalf of the Section of Pediatric Pharmacology of IUPHAR \*

Prof Simon Maxwell  
Capítulo 9 & Adenda I

Clinical Pharmacology Unit, Clinical Research Centre, University of  
Edinburgh, Edinburgh EH4 2XU, United Kingdom.

Prof Michael Orme  
Capítulos 1, 2 and 18

Emeritus Professor, University of Liverpool, United Kingdom.

## CONTRIBUIDORES

Dr Lembit Rägo Capítulo 13	World Health Organisation, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
Prof Sir Michael Rawlins Capítulo 5	Chairman, National Institute for Health and Clinical Excellence, MidCity Place, London WC1V 6NA, United Kingdom.
Prof Marcus Reidenberg Adenda II	Clinical Pharmacology, Weill Cornell Medical College, 1300 York Avenue, New York, NY10065, USA.
Prof Folke Sjöqvist Capítulos 4 and 15	Emeritus Professor, Department of Clinical Pharmacology, Karolinska Hospital at Huddinge, S-14186, Stockholm, Sweden.
Prof Tony Smith Capítulos 14 and 17	Emeritus Professor, Clinical Pharmacology, Level 5, Clinical Sciences Building, Calvary Mater Hospital, Waratah, NSW 2298, Australia
Prof Petra Thüermann Capítulo 11	Philipp Klee-Institute of Clinical Pharmacology, Helios Klinikum Wuppertal, University of Witten/Herdecke, Germany.
Prof Andrew Walubo Capítulo 14 & Adenda II	Department of Pharmacology, University of the Free State, P.O.Box 339 (G6), Bloemfontein, 9300, South Africa.

\* Os membros dos quadros executivos da secção de Farmacologia Pediátrica da IUPHAR são: Gabriel Anabwani (Botswana), Facundo Garcia -Bournissen (Argentina), Madlen Gazarian (Austrália), Kalle Hoppu (Finlândia), Gregory L. Kearns (USA), Hidefumi Nakamura (Japão), Shalini Sri Ranganathan (Sri Lanka), Saskia N de Wildt (Holanda).

# Adenda I.

## Modelo Base de Plano de Estudos para a Farmacologia Clínica, Terapêutica e Prescrição para Estudantes de Medicina

21

A presente adenda fornece uma lista de conhecimento e compreensão, competências e atitudes relevantes para o uso de medicamentos, que deve ser conteúdo essencial no plano de estudos da licenciatura em medicina. Estes representam os principais resultados de aprendizagem que vão permitir que todos os licenciados prescrevam com segurança e eficácia no momento da licenciatura. Estes objetivos principais são genéricos e aplicáveis à maioria das áreas da terapêutica. Devem ser considerados em conjunto com uma lista relevante de medicamentos essenciais e os problemas terapêuticos a que se aplicam. As faculdades de medicina devem ser incentivadas a identificar listas que são apropriadas para as suas condições locais. Para cada medicamento, deve ser esperado que o aluno compreenda o mecanismo de ação, reconheça as indicações apropriadas para o uso, conheça a(s) via(s) de administração adequada(s), e conheça as contra-indicações importantes e efeitos adversos. Em alguns casos, é listada uma classe de medicamentos com um membro comumente utilizado da classe, como um exemplo. A lista de medicamentos escolhidos pode ser vista como um "formulário do estudante".

### I CONHECIMENTO BÁSICO E COMPREENSÃO, COMPETÊNCIAS E ATITUDES NECESSÁRIAS PARA APOIAR A PRESCRIÇÃO RACIONAL

#### Conhecimento básico e compreensão

##### *Farmacologia básica*

- os mecanismos de ação gerais de medicamentos a nível molecular, celular, tecidual e do órgão
- as vias pelas quais estas ações produzem efeitos terapêuticos e adversos
- o receptor como um alvo de ação do medicamento e conceitos relacionados, tais como agonismo, antagonismo, agonismo parcial e seletividade
- o desenvolvimento de tolerância a medicamentos

##### *Farmacocinética clínica*

- os mecanismos de absorção do medicamento, distribuição, metabolismo e excreção
- os conceitos de volume de distribuição, depuração e semi-vida e sua relevância clínica
- como esses fatores determinam a via ideal, dose, frequência e duração de administração do medicamento

##### *Os fatores que determinam a variação inter-individual na resposta ao medicamento*

- adesão à terapêutica
- variação farmacodinâmica
- variação farmacocinética
- variação farmacogenética
- variação ambiental
- variação farmacêutica

##### *Monitorização da Terapêutica Farmacológica*

- a importância da monitorização do efeito da terapêutica farmacológica
- as formas pelas quais isto pode ser alcançado (por exemplo, a medição das concentrações plasmáticas do medicamento ou avaliar as respostas farmacodinâmicas)
- a relação variável entre a dose do medicamento, a concentração plasmática e o efeito clínico

##### *Reações adversas a medicamentos*

- os diferentes tipos de reações adversas a medicamentos
- a frequência de reações adversas em cuidados primários e secundários
- reconhecimento de factores de susceptibilidade comuns e como os riscos de danos podem ser minimizados
- a importância da notificação de reações adversas e outras abordagens para a farmacovigilância

### *Interações medicamentosas*

- o potencial dos medicamentos de interagirem para provocar efeitos benéficos e prejudiciais
- os mecanismos através dos quais os medicamentos interagem (farmacêutica, farmacocinética, farmacodinâmica)
- as formas pelas quais as interações podem ser previstas e evitadas

### *Erros de medicação*

- os diferentes tipos de erros de medicação
- as razões comuns pelas quais erros de medicação ocorrem na prática clínica
- as formas pelas quais os prescritores individuais podem reduzir o risco de erros de medicação

### *Toxicologia clínica de medicamentos*

- a avaliação, reconhecimento e tratamento de intoxicações comuns (por exemplo, paracetamol)
- os princípios de remoção ou neutralização de efeitos de substâncias tóxicas após a ingestão
- toxicocinética e toxicodinâmica

### *Prescrição para grupos especiais de doentes com fisiologia alterada, gestão farmacocinética e respostas farmacodinâmicas*

- doentes idosos
- crianças
- mulheres grávidas, a amamentar, ou em idade fértil
- doentes com doença renal ou hepática

### *Aspectos jurídicos da prescrição de medicamentos*

- categorização dos medicamentos como preparações não sujeitas a prescrição médica, medicamentos sujeitos a prescrição médica, medicamentos controlados
- a prescrição de preparações “sem autorização”
- as responsabilidades associadas com a prescrição de medicamentos controlados

### *Desenvolvimento de novos medicamentos*

- desenvolvimento de medicamentos, incluindo ensaios clínicos (Fase I a Fase IV)
- o processo de aprovação e as principais autoridades regulamentares no respectivo país
- os requisitos de um bom desenho de ensaio clínico
- consentimento, ética, viés, estatística, divulgação de informações

### *Compreender os princípios e falhas dos ensaios clínicos de medicamentos*

- Objetivos do ensaio
- Relevância do ensaio para os cuidados de saúde
- Seleção de doentes, critérios de diagnóstico e procedimento de amostragem, critérios de inclusão e exclusão
- Controlos: cruzado, grupo de controlo separado, sem tratamento, outra terapêutica, placebo
- Desenho: dupla ocultação, ocultação simples, aberto
- Randomização do tratamento

### *Estudos de concentração-efeito, biomarcadores*

- Interação medicamentosa
- Registo de efeitos (subjetivo e/ou objetivo)
- Registo de efeitos adversos
- Planeamento da estatística
- A conclusão do autor: adequado, questionável, irrelevante ou impossível?

### *Gestão da prescrição de medicamentos nos serviços de saúde*

- o papel dos formulários locais
- o papel das comissões do medicamento e terapêutica
- as influências que afetam as escolhas de prescrição individuais
- a avaliação racional de novos medicamentos baseada na segurança, eficácia e relação custo-efetividade



### *Ética da prescrição*

- consentimento informado do doente e adesão à terapêutica

### *Medicamentos comumente utilizados*

- o mecanismo de ação, as indicações de utilização, a via adequada, frequência e duração da administração, e as contra-indicações importantes e efeitos adversos dos medicamentos comumente utilizados

### *Problemas terapêuticos comuns*

- a gestão dos problemas terapêuticos comuns agudos e crónicos

### *As terapêuticas alternativas e medicamentos tradicionais*

- as motivações que levam os doentes a procurar terapêuticas alternativas
- algumas indicações comuns e apreciação das evidências para sua eficácia
- o modo como estas terapêuticas interagem com medicamentos que os doentes estão a receber

### *Recuperação de informação sobre o medicamento*

- Recuperação de informação sobre o medicamento para médicos e outros profissionais de saúde
- Aquisição de conhecimento e prática em como avaliar o valor e a fiabilidade das fontes de informação sobre medicamentos

### **Competências Essenciais**

#### *Recolha da história terapêutica*

- recolha de informações precisas sobre medicamentos sujeitos e não sujeitos a prescrição médica
- avaliação da adesão a um regime terapêutico
- registo de reações adversas a medicamentos atuais e passadas e alergias

### *Escrita de prescrições*

- escolha de um medicamento seguro e eficaz e uma dose adequada
- escrever prescrições precisas, legíveis, e legais, incluindo medicamentos controlados
- manter registos precisos de prescrições e resposta
- cálculo das doses de medicamentos com base no peso do doente ou de um normograma
- cálculo da potência de uma infusão com base na taxa de administração do medicamento necessária
- prescrição de oxigénio (taxa de fluxo, de entrega) e fluídos intravenosos

### *Administração do medicamento*

- seleccionar a via de administração adequada
- administrar injeções subcutâneas, intramusculares e intravenosas
- preparação de medicamentos para administração por via parentérica, incluindo a mistura e a dissolução de medicamentos
- preparar e administrar medicamentos por uma bomba de infusão
- preparar e administrar medicamentos nebulizados
- aconselhar os doentes sobre modos especiais de entrega de medicamentos por exemplo, inalação, tópica, insulina

### *Prescrição de medicamentos em grupos especiais*

- idosos, crianças, gravidez e amamentação, insuficiência renal e hepática

### *Prescrição de medicamentos para aliviar a dor e sofrimento*

- tratamento paliativo da dor e outros sintomas angustiantes

#### *Reações adversas a medicamentos e interações*

- avaliar os medicamentos como uma possível causa de sinais e sintomas
- reconhecer o potencial de interações adversas
- notificação de reações adversas e interações

#### *Alergia a medicamentos*

- reconhecer reações alérgicas a medicamentos e recolher um histórico de reação alérgica
- tratamento de reações alérgicas, tratamento de emergência de anafilaxia aguda

#### *Farmacocinética clínica*

- usar o conhecimento genérico de farmacocinética para informar uma prescrição segura

#### *Monitorização da Terapêutica Farmacológica*

- identificar que efeito terapêutico a observar
- utilizar as medições das concentrações plasmáticas de medicamentos de forma adequada (quais e quando)
- atuar de forma apropriada conforme os resultados

#### *Analisar nova evidência*

- praticar a prescrição baseada em evidência
- avaliar a validade da evidência apresentada sobre novos medicamentos ou terapêuticas
- leitura, avaliação e crítica de estudos clínicos
- detetar falhas metodológicas, incluindo fontes de viés
- reconhecer a diferença entre “endpoints” clínicos e marcadores substitutos (“surrogate markers”)

#### *Obtenção de informação precisa e objetiva para apoiar a prescrição segura e eficaz*

- utilizar Formulários Nacionais
- aceder a informação fiável sobre medicamentos a partir de revistas e bases de dados médicas
- aceder a Serviços de Informações de Venenos
- avaliar a fiabilidade de diferentes fontes de evidência e opinião

#### *Obtenção do consentimento informado para tratamento*

- proporcionar aos doentes informação suficiente sobre os medicamentos, que lhes permitam tomar decisões informadas sobre o seu tratamento
- discutir benefícios e prejuízos da terapêutica farmacológica com os doentes
- explorar as opiniões e desejos dos doentes em relação ao tratamento medicamentoso

#### **Atitudes Essenciais**

##### *Uma abordagem racional para a prescrição e terapêutica*

- identificação do diagnóstico clínico correto
- compreensão dos processos fisiopatológicos envolvidos
- conhecer os medicamentos que podem influenciar beneficemente estes processos
- estabelecer os marcadores com os quais monitorizar a resposta terapêutica
- avaliar os potenciais efeitos nocivos e benéficos do tratamento
- comunicar com o doente na tomada de decisão para o tratamento

*Avaliar o equilíbrio entre o benefício e o risco*

- reconhecer que existem riscos e benefícios associados a toda a terapêutica farmacológica
- reconhecer que estes podem diferir entre doentes, dependendo de uma variedade de factores
- reconhecer que os médicos devem monitorizar os efeitos dos medicamentos que prescrevem

*Reconhecer as responsabilidades de um médico enquanto parte da comunidade de prescritores*

- evitar a prescrição de desperdício e o consumo de recursos limitados
- reconhecer a necessidade de notificação de reações adversas a medicamentos para o bem comum
- controlar a disponibilidade de medicamentos restritos
- cumprimento de diretrizes terapêuticas e formulários de medicamentos, conforme apropriado
- evitar a prescrição indiscriminada de antibióticos

*Reconhecer as limitações pessoais no conhecimento*

- reconhecer a necessidade de procurar mais informações sobre os medicamentos, quando confrontados com problemas de prescrição desconhecidos

*Responder ao futuro*

- reconhecer a necessidade de atualizar as práticas de prescrição
- assegurar que os doentes beneficiam quando possível dos avanços no conhecimento médico
- reconhecer a necessidade de avaliar os benefícios e riscos de novas terapêuticas
- conhecer as limitações da aplicação de dados de ensaios clínicos a doentes individuais

*Reconhecer o efeito dos medicamentos no Meio Ambiente*



# Adenda II.

## Modelo de Plano de Estudos para a Especialização Médica em Farmacologia Clínica

22

### I INTRODUÇÃO

Um farmacologista clínico médico é um médico com um conhecimento avançado de farmacologia e das competências necessárias para alcançar o uso racional de medicamentos (URM) em doentes individuais e na população em geral. Isto pode incluir o cuidado direto de doentes e também inclui consultas de doentes com problemas terapêuticos complexos de medicamentos, tais como insucesso terapêutico, reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas. Este padrão vai variar de país para país. Melhorar a terapêutica farmacológica de forma mais ampla inclui, embora não esteja limitado a, o trabalho no desenvolvimento de medicamentos, uso de medicamentos (tanto a análise de práticas correntes como a investigação sobre as formas de melhorá-lo), o ensino e fornecimento de informações sobre a terapêutica farmacológica, trabalhar em Comissões de Medicamentos e Terapêutica de organizações locais (formulário do hospital) para organizações regionais, nacionais e internacionais, e outros problemas que surgem durante a prática de farmacologia clínica (ver abaixo).

### I OBJECTIVO

Este modelo de plano de estudos é desenhado para permitir que o aspirante a farmacologista clínico obtenha o conhecimento e as competências necessárias para realizar esta atividade profissional de uma forma eficiente e satisfatória. Está deliberadamente estabelecido a ser generalizado e, portanto, aplicável ao maior número de países possível.

### I REQUISITOS DE ADMISSÃO

Os médicos são geralmente admitidos a um programa de formação em farmacologia clínica após terem concluído os requisitos para o registo como médico praticante na sua área geográfica. Além disso, frequentemente, terão concluído 2-3 anos de trabalho como médicos praticando sob a supervisão

de uma das especialidades nas quais a terapêutica farmacológica é o principal meio de tratamento. No entanto, os requisitos de admissão vão variar dependendo das necessidades e acordos nacionais. Reconhecemos que o esquema acima representa o ideal para a formação de farmacologistas clínicos, mas em muitas partes do mundo em desenvolvimento, pode ser necessário, por razões práticas, reduzir o âmbito da formação, a fim de ver prestados os cuidados de saúde por profissionais de saúde com um conhecimento relevante de farmacologia clínica. Outros requisitos de entrada sob a forma de formação preparatória/orientação para medicina generalista ou médicos de clínica geral, são determinados de acordo com as condições locais.

### I OUTROS INTERESSES

Um médico a iniciar o programa após o registo médico inicial ou licenciamento pode querer adquirir formação de especialidade adicional. Esta pode ser intercalada com formação em farmacologia clínica, por acordo especial com os diretores de ambos os programas ou após a formação em farmacologia clínica.

#### Visão geral do Programa de Estudos

O programa oficial de formação em farmacologia clínica é normalmente uma atividade de três anos, embora possa variar entre 2–5 anos, dependendo do país em questão. As atividades incluem:

1. A instrução formal detinada a adquirir o conhecimento de especialidade um farmacologista clínico que frequentemente envolve trabalhar de perto com farmacologia básica.
2. A experiência clínica no cuidado de doentes com problemas de terapêutica farmacológica.
3. Experiência de investigação avançando a terapêutica de forma mais ampla. Em alguns países a FCT é uma disciplina de investigação que implica a produção de uma tese.

### 1. *A instrução formal deve incluir:*

- Uma revisão do amplo campo da farmacologia, incluindo os temas abordados num curso de farmacologia da faculdade de medicina, mas a um nível de profundidade adequado. Geralmente é de grande benefício para o estagiário passar tempo num departamento de farmacologia básica e experimentar o trabalho neste laboratório, incluindo o trabalho com animais.
- Os tópicos farmacológicos de especial relevância para a disciplina são:
  - i. Avaliação crítica dos efeitos de medicamentos, tanto os pretendidos como os adversos;
  - ii. Princípios dos métodos de investigação em humanos, experimentais e observacionais, por exemplo, métodos de ensaios clínicos;
  - iii. Consentimento informado voluntário e ética da investigação em seres humanos;
  - iv. Gestão de dados e bioestatística;
  - v. Absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em seres humanos;
  - vi. Farmacogenética;
  - vii. Fontes de variação adicionais entre as pessoas na dose-resposta, tais como idade, sexo, gravidez, doenças hepáticas e renais, interações medicamentosas e factores ambientais;
  - viii. Medição da concentração de medicamentos e técnicas de monitorização de terapêuticas farmacológicas;
  - ix. Intoxicações medicamentosas e envenenamento, tanto intencionais como acidentais;
  - x. Tolerância a medicamentos, dependência e vício;
  - xi. Farmacoepidemiologia e farmacovigilância (incluindo utilização de medicamentos);
  - xii. Farmacoeconomia;
  - xiii. O processo de descoberta, desenvolvimento e regulamentação de medicamentos;
  - xiv. A adesão aos regimes de medicação;
  - xv. Informação sobre medicamentos;
  - xvi. Outros temas de relevância local.

Cada assunto específico deve ser abordado no momento apropriado no plano de estudos completo.

### 2. *Experiência clínica no atendimento de doentes com problemas de medicamentos*

O estagiário deve ter experiência clínica substancial na consulta sobre ou atendimento de doentes com problemas graves ou complexos de medicamentos com responsabilidade crescente à medida que os níveis de conhecimento e de competências do estagiário aumentam. Idealmente, deve ser incluída a experiência com lactentes e crianças, bem como com doentes idosos. Esta experiência pode ser concentrada numa parte do programa ou estender-se ao longo do mesmo.

### 3. *Experiência em investigação que aumenta o conhecimento da terapêutica farmacológica de forma mais ampla*

O estagiário deve ser incentivado a identificar, até ao final de seu primeiro ano de formação, uma área da terapêutica farmacológica na qual a informação poderia ser melhorada, com benefício à terapêutica farmacológica futura. O estagiário irá, em seguida, planear a investigação a ser realizada, escrever o protocolo, e obter qualquer aprovação necessária da comissão de ética para a execução do trabalho. Este trabalho será feito sob supervisão e os resultados apresentados de forma a que possam ser comunicados a outros, de preferência através de uma publicação num jornal reconhecido ou monografia. Os estagiários com talento em investigação devem ser incentivados a concluir uma tese de doutoramento (ou equivalente) em farmacologia clínica. Esta experiência de investigação tem sido amplamente discutida e deve ser aplicada em qualquer lugar. É importante que o estagiário desenvolva a atitude na qual o ganho de novos conhecimentos para melhorar a terapêutica farmacológica para um grupo identificável de doentes, mesmo que sejam poucos

em número ou numa pequena área geográfica em que estes doentes residem, é parte da prática de farmacologia clínica.

## I RECURSOS DE FORMAÇÃO EXIGIDOS

Um programa de formação em farmacologia clínica deve ter os recursos necessários para que o plano de estudos possa ser posto em prática. Isto requer um número adequado de pessoal formado e comprometido, um número suficiente de doentes com uma variedade de doenças para uma adequada experiência em farmacologia clínica para o estagiário,

serviços clínicos de apoio, incluindo a capacidade de medir concentrações de medicamentos em fluidos corporais humanos, e instalações de investigação para o residente realizar um projeto de investigação.

Um programa de formação pode ser realizado numa única instituição com todos os recursos necessários ou através de um consórcio de instituições comprometidas com o programa de formação, sendo que os seus recursos combinados são os adequados.

Podem ser encontrados na literatura mais detalhes de programas de formação (ver referências 101-106).



Council for International Organizations of Medical Sciences  
20, Avenue Appia  
CH-1211 Geneva 27  
Switzerland