

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Estudos observacionais – contributo para o
estudo da efetividade e segurança dos
medicamentos
Uma análise SWOT**

Sara Maria Alves dos Reis

Monografia orientada pela Professora Doutora Sofia de Oliveira Martins, Categoria
Professora Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Estudos observacionais – contributo para
o estudo da efetividade e segurança dos
medicamentos
Uma análise SWOT**

Sara Maria Alves dos Reis

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Sofia de Oliveira Martins,
Categoria Professora Auxiliar.

2022

Índice

Resumo.....	5
<i>Abstract</i>	6
Abreviaturas.....	7
Introdução.....	8
Metodologia.....	10
Resultados.....	11
1.1 Modelos de estudos farmacoepidemiológicos observacionais.....	11
1.1.1 Estudos observacionais descritivos longitudinais e transversais.....	12
1.1.2 Estudos observacionais analíticos.....	14
1.2 Estudos Observacionais <i>versus</i> Ensaios Clínicos Randomizados.....	15
1.2.1 Vantagens e limitações na utilização preferencial dos ensaios clínicos randomizados.....	15
1.2.2 Limitações da utilização dos estudos observacionais.....	17
1.3 Avanços dos métodos de análise dos estudos observacionais.....	19
1.3.1 Origem dos dados: bases de dados e estudos de campo.....	19
1.3.2 Considerações na utilização de bases de dados.....	21
1.3.3 Evolução dos métodos de recolha e análise de dados.....	21
1.4 Estudos observacionais na área da Farmacovigilância.....	22
1.4.1 Estudos PASS e estudos PAES.....	22
Discussão.....	25
1.1 Análise SWOT.....	25
1.1.1 Forças.....	25
1.1.2 Fraquezas.....	26
1.1.3 Oportunidades.....	27
1.1.4 Ameaças.....	29
Conclusões.....	31
Referências Bibliográficas.....	32

Índice de Figuras:

Figura 1. Modelos de Estudos Farmacoepidemiológicos Observacionais..... 12

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Diferenças entre estudos de eficácia e eficiência..... 11

Tabela 2. Número necessário de indivíduos expostos a um fármaco para detetar a verdadeira frequência de reações adversas aos medicamentos 16

Tabela 3. Resumo da Análise SWOT 30

Resumo

Os modelos dos Estudos Farmacoepidemiológicos foram sofrendo alterações desde o início da sua utilização, com o intuito de colmatar novas necessidades ou limitações na obtenção de resultados sobre a segurança e eficácia dos medicamentos. Como consequência desta evolução, os estudos observacionais ganharam um maior destaque dentro da comunidade científica, na medida em que trouxeram uma nova abordagem para responder a algumas barreiras sentidas nos ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Os estudos observacionais apresentam várias metodologias, dependendo do objetivo do estudo. Adicionalmente, a recolha de informação pode ser feita a partir de estudos de campo ou através da análise de registos ou bases de dados. Há, portanto, vantagens relativamente aos ECRs, já que o desenho dos estudos é mais flexível e permite obter evidências robustas de forma rápida e numa população mais abrangente.

Face à importância da farmacoepidemiologia observacional, houve alterações recentes na regulamentação da farmacovigilância que incentivam ou exigem (em alguns casos) a realização de estudos de segurança e eficácia pós-autorização de introdução do medicamento no mercado. As autoridades reguladoras têm também trabalhado no sentido de orientar a utilização destes estudos para que as evidências de vida real que são geradas possam complementar o conhecimento existente sobre os medicamentos, de forma a serem usadas em tomadas de decisão.

Existem, ainda, vários fatores internos e externos que representam obstáculos aos estudos observacionais, colocando em debate a confiabilidade e utilidade dos mesmos comparativamente aos ECRs. Deste modo, a presente monografia contém uma análise dos pontos fortes e fracos desta metodologia, assim como das oportunidades e ameaças que a mesma enfrenta.

De facto, os pontos de melhoria deste modelo de estudo são diversos, assentando grandemente na potencialidade da utilização de bases de dados reais. Ainda assim, há uma grande janela de oportunidades para o crescimento dos estudos observacionais na avaliação da segurança e efetividade, destacando a possível combinação de abordagens dos ECRs e destes ensaios não randomizados.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia; Estudos Observacionais; Efetividade e Segurança dos Medicamentos; Análise SWOT.

Abstract

The models of Pharmacoepidemiologic Studies have undergone changes since they first started being used, in order to meet new needs that may arise, or to reduce limitations in obtaining results on the safety and efficacy of medicines. Because of this evolution, observational studies gained greater prominence within the scientific community, as they brought a new approach to respond to some barriers present in randomized clinical trials.

Observational studies present different methodologies, depending on the objective of the study. In addition the collection of information can be done from field studies or through the analysis of records or databases. Therefore, there are advantages over RCTs, as the study design is more flexible and allows the procurement of robust evidence in a quicker way and in a wider population.

Given the importance of observational pharmacoepidemiology, there have been recent changes in the regulation of pharmacovigilance that encourage or require (in some cases) the performance of safety and efficacy studies after the drug has been placed on the market. Regulatory authorities have also been working on guidelines to facilitate the use of these studies so that the real-life evidence that is generated can complement existing knowledge about medicines. In this way, they can be helpful in decision-making.

There are still several internal and external factors that represent obstacles to observational studies, putting into debate their reliability and usefulness compared to RCTs. Thus, this monograph contains an analysis of the strengths and weaknesses of this methodology, as well as the opportunities and threats it faces.

In fact, the points for improvement of this study model are diverse, based largely on the potential of using real-world databases. Still, there is a large window of opportunity of growth for observational studies in the assessment of safety and effectiveness, highlighting the possible combination of approaches from RCTs and these non-randomized trials.

Keywords: Pharmacoepidemiology; Observational Studies; Effectiveness and Safety of Pharmaceuticals; SWOT Analysis.

Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

EPA – Estudo Pós-autorização

PAES – *Post-authorization efficacy studies*

PASS – *Post-authorization safety studies*

PEM – *Prescription Event Monitoring*

PSA – *Prescription Sequence Analysis*

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

RES – Registos Eletrónicos de Saúde

UE – União Europeia

Introdução

A evolução no processo de desenvolvimento e produção de fármacos ao longo do tempo tem permitido uma entrada contínua de medicamentos inovadores no mercado, assim como a substituição de determinados produtos farmacêuticos por outros mais eficazes/ seguros/ alternativos. (1) Os fármacos tiveram e têm um papel essencial, não só no tratamento e cura de determinadas doenças, como na melhoria e prolongamento da qualidade de vida. Contudo, a sua utilização está também associada a riscos para a população, havendo a necessidade de garantir a segurança e eficácia dos medicamentos por parte das indústrias e dos reguladores. (1,2)

Na década de 1950, grande parte dos países não dispunha de regulamentação adequada que visasse a avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos. (3) Só após a tragédia da talidomida, em 1961, foram criadas iniciativas, como o *Committee for Safety of Drugs* no Reino Unido, com a finalidade de definir novas diretrizes e criar sistemas de farmacovigilância para melhorar a deteção de reações adversas nas fases de pré e pós-comercialização. No seguimento destes desenvolvimentos, a realização de Ensaio Clínicos Randomizados passou a ser um passo exigido para a obtenção da aprovação de comercialização dos medicamentos e surgiram também as primeiras referências aos estudos farmacoepidemiológicos. (3,4)

A Farmacoepidemiologia pode ser definida como a aplicação de métodos e princípios epidemiológicos no estudo do efeito dos fármacos nas populações humanas, de forma a conseguir caracterizar, controlar e prever os efeitos e o uso de tratamentos farmacológicos numa população definida. Os estudos farmacoepidemiológicos podem ainda ser classificados em experimentais e observacionais. (2)

Os Estudos Farmacoepidemiológicos Experimentais são caracterizados pela divisão aleatória dos participantes num grupo controlo (grupo exposto a um placebo ou outra terapêutica) e num grupo experimental (grupo exposto ao medicamento em estudo). Esta é uma exposição controlada, onde o investigador define um protocolo rigoroso que inclui os critérios de inclusão e exclusão, as características da exposição, a hipótese a ser testada e o efeito em estudo, bem como as variáveis que possam originar vieses e confundimentos. Nos Estudos Farmacoepidemiológicos Observacionais existem grupos expostos e grupos não expostos, contudo, a distribuição dos participantes pelos mesmos não é estabelecida aleatoriamente. O investigador não controla as condições de exposição nem interfere no progresso dos acontecimentos, havendo apenas uma observação da prevalência da exposição a

fatores de risco ou da ocorrência do efeito, de forma a gerar hipóteses quanto à existência de uma associação causa-efeito. (4)

Os estudos experimentais, mais concretamente os Ensaio Clínicos Randomizados, tiveram um grande progresso durante o século XX, após a 2ª Guerra Mundial, traduzindo-se numa aceleração da investigação clínica e do desenvolvimento e aprovação de novas terapêuticas. Desde então, houve um aumento no rigor dos procedimentos de recolha e tratamento de dados utilizados, com o objetivo de garantir uma redução de vieses e confundimentos durante os ensaios, através da adoção de diversos processos, como a randomização e a ocultação. (5)

No entanto, as evidências geradas pelos ECRs apresentam algumas limitações relacionadas com o modo como os mesmos são conduzidos. Por um lado, o reduzido tamanho das amostras utilizadas e a curta duração de exposição comprometem a deteção de reações adversas raras e a longo prazo. (5) Por outro lado, não são consideradas as características de cada paciente (no caso de serem polimedicados ou terem várias patologias), as diferentes formas clínicas da doença ou os próprios comportamentos dos pacientes e dos profissionais de saúde. A seleção dos participantes obedece também a critérios restritos, o que limita a heterogeneidade da população em investigação. Todas estas questões levam à necessidade de se estudar a utilização dos medicamentos em contexto real, de forma a conhecer-se o seu perfil de segurança e efetividade. (6) Surgem, assim, os estudos observacionais.

Os estudos observacionais podem seguir diferentes metodologias e recorrem a diversos tipos de dados, nomeadamente relatórios médicos ou grandes bases de dados que permitem avaliar a efetividade/ segurança de um medicamento para produzir o efeito pretendido no mundo real. (7) Apesar de permitirem uma maior aplicabilidade dos seus resultados nos pacientes da prática clínica e serem alvo de um crescente interesse pela comunidade científica, apresentam algumas limitações que merecem ser analisadas, como veremos adiante.

Esta monografia terá como objetivo abordar as várias forças e fraquezas que envolvem os estudos observacionais e perceber de que forma as oportunidades e ameaças existentes condicionam a sua utilização para avaliar a efetividade e segurança dos medicamentos.

Metodologia

Para a elaboração desta monografia, foi realizada uma pesquisa de artigos entre fevereiro de 2022 e junho de 2022.

Os motores de busca utilizados foram o PubMed, o Wiley Online Library e o Google Scholar, não tendo sido aplicado nenhum critério de exclusão durante a seleção dos artigos científicos.

Os principais termos de pesquisa usados foram os seguintes: “Estudos observacionais na segurança e efetividade de medicamentos”; “Farmacoepidemiologia”; “*Pharmacoepidemiological studies safety and efficacy*”; “*Observational studies*”; “*Randomized Controlled Trials*”; “*Observational study versus randomized experiment*”; “*Pharmacoepidemiology*”; “*Pharmacovigilance*”; “*Thalidomide disaster*”; “*Cohort studies*”; “*Real-World Evidence in observational studies*”; “*Real-World Data in observational studies*”; “*Post-authorization safety studies*”; “*Post-authorization efficacy studies*”; “*Propensity score*”; “*Machine Learning*”; “*Prescription Event Monitoring*”; “*Prescription Sequence Analysis*”.

Resultados

1.1 Modelos de estudos farmacoepidemiológicos observacionais

Como vimos anteriormente, os Estudos Farmacoepidemiológicos Observacionais divergem dos Estudos Farmacoepidemiológicos Experimentais na sua metodologia e na procura por uma relação causal entre a exposição a um medicamento e a ocorrência de um efeito positivo ou negativo. Enquanto os primeiros se focam na avaliação da eficácia dos medicamentos, os segundos apresentam-se como estudos de efetividade dos medicamentos, estando as principais diferenças descritas na Tabela 1. (8)

	Estudos de eficácia (ECRs)	Estudos de eficiência (Estudos Observacionais)
Questão em estudo	O medicamento funciona em circunstâncias ideais?	O medicamento funciona em condições de vida real?
Contexto	"Ambiente ideal" com uso intensivo de recursos	Ambiente clínico diário da vida real
População	População homogénea e altamente selecionada; vários critérios de exclusão	População heterogénea; poucos ou nenhuns critérios de exclusão
Profissionais	Altamente experientes e treinados	Profissionais habituais representativos
Intervenção	Aplicada com rigor e é padronizada; sem intervenções simultâneas	Aplicada com flexibilidade; intervenções simultâneas e cruzamento permitido

Tabela 1. Diferenças entre estudos de eficácia e eficiência. (8)

Adicionalmente, os estudos observacionais distinguem-se por poderem seguir um modelo descritivo ou analítico, dependendo do objetivo e do tipo de estudo que se pretende realizar, como está esquematizado na Figura 1. (9)

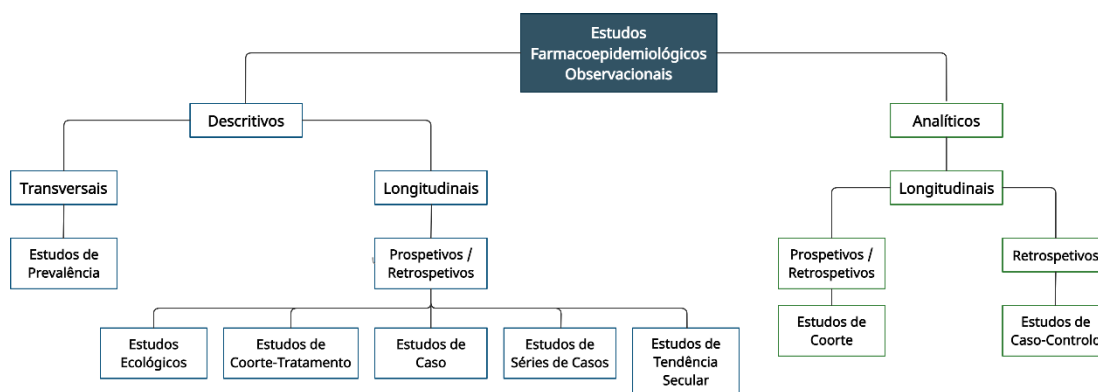


Figura 1. Modelos de Estudos Farmacoepidemiológicos Observacionais. (9)

1.1.1 Estudos observacionais descritivos longitudinais e transversais

Os estudos observacionais descritivos podem ser transversais ou longitudinais e caracterizam-se por estudar a distribuição da exposição e dos efeitos num determinado grupo populacional, segundo as suas características, a evolução temporal e o lugar. Procuram estabelecer hipóteses quanto à etiologia das doenças e quanto à existência de uma associação entre a exposição ao medicamento e a ocorrência do efeito em investigação, hipóteses essas que serão testadas em estudos analíticos. (10)

Um dos principais tipos de estudo observacional insere-se na metodologia descritiva transversal e designa-se por Estudo Transversal ou de Prevalência (*Cross-sectional Study*). Nestes estudos, é feita uma avaliação de todos os indivíduos de uma amostra populacional, num determinado momento no tempo, sem que haja um acompanhamento posterior dos mesmos. São, depois, recolhidas informações quanto à prevalência da exposição a fatores de risco e da existência de doença. (9,11)

Apesar de, por vezes, ser possível inferir que a exposição antecedeu a doença, como acontece quando a variável de exposição é congénita ou genética, em muitos casos, esta associação causal não pode ser concluída, já que os estudos de prevalência não estabelecem uma sequência cronológica dos acontecimentos. (12) Deste modo, permitem apenas estimar o risco de ocorrência de doença através da comparação da sua prevalência nos indivíduos expostos e não expostos.

Relativamente aos estudos descritivos longitudinais, as informações sobre a exposição, fatores de risco e presença de efeito são recolhidas em vários momentos do tempo, havendo um acompanhamento dos indivíduos prolongado. (9)

Dos vários tipos de estudos identificados na Figura 1, os Estudos Ecológicos destacam-se por analisarem dados de grupos populacionais ao invés de indivíduos

em particular. As informações recolhidas podem dizer respeito a padrões de uso de medicamentos e a taxas de observação dos efeitos em estudo, sendo possível estabelecer comparações entre populações. Apesar de serem fáceis de realizar, não permitem determinar associações de causa-efeito, já que os dados não refletem as características específicas dos indivíduos (risco de ocorrer viés ecológico ou de agregação). (11)

Os Estudos de Coorte-tratamento ou Estudos de Farmacovigilância Ativa são também de grande relevância na avaliação do perfil de segurança dos medicamentos, uma vez que permitem avaliar a incidência das reações adversas de forma rápida, assim como criar alertas para a identificação dos mesmos. Estes são conduzidos durante um determinado período de tempo, em subpopulações expostas ao medicamento em estudo, nomeadamente em grupos especiais como mulheres grávidas, crianças, idosos e pessoas com doenças diversas. (13)

Os Estudos de Coorte-tratamento podem ser prospetivos, como é o caso do *Prescription Event Monitoring* (PEM), ou retrospectivos, como é o caso do *Prescription Sequence Analysis* (PSA). (4,14) No PEM, os médicos prescritores fazem um seguimento individualizado a grupos de pacientes a quem tenham prescrito um medicamento recém comercializado, 3 a 12 meses após a sua primeira utilização, com o objetivo de recolher informações sobre quaisquer efeitos que possam ter ocorrido. (15) Relativamente ao PSA, este é um método rápido e com um menor custo que utiliza bases de dados de farmácias para identificar RAM. Esta identificação é feita através de indícios de que tenha havido uma alteração na terapêutica dos indivíduos, quer seja pela redução da dosagem, pela interrupção da utilização do medicamento ou, mais frequentemente, pelo início da administração de um segundo medicamento que trate a reação adversa provocada pelo primeiro. (16)

Por fim, podemos ainda debruçar-nos sobre os Estudos de Caso e os Estudos de Séries de Casos. Apesar de não serem consensualmente aceites como estudos farmacoepidemiológicos, por não serem estudos planeados e envolverem um número reduzido de participantes, são uma ferramenta útil para descrever eventos novos ou pouco comuns, decorrentes da utilização de medicamentos. As observações feitas permitem gerar hipóteses e dão origem a muitas investigações posteriores para detetar sinais de RAM ou efeitos desconhecidos. (9,11,14)

Enquanto os Estudos de Caso fornecem descrições detalhadas dos efeitos observados em alguns doentes (complicações ou doenças invulgares), nos Estudos de Séries de Casos, os resultados clínicos são descritos a partir de conjuntos de

doentes com características semelhantes, como a exposição ao mesmo tratamento. Apesar de serem estudos fáceis de conduzir, não apresentam um grupo de controlo e integram poucos participantes, o que limita a validade dos resultados obtidos. (9,14)

1.1.2 Estudos observacionais analíticos

Passada a fase de observação e formulação de hipóteses quanto à existência de relações de causa-efeito, avançamos agora para os estudos observacionais analíticos. Nestes estudos, procura-se confirmar a presença de uma associação causal entre a exposição a um medicamento e a ocorrência de um efeito, seja ele positivo ou negativo. (4) Para tal, é utilizado um grupo exposto e um grupo não exposto (grupo controlo) e segue-se uma orientação longitudinal prospetiva ou retrospectiva. É nesta metodologia que se inserem os dois principais tipos de estudos observacionais, são eles os Estudos de Coorte e os Estudos de Caso-Controlo. (9)

Os Estudos de Coorte focam-se na existência ou não de exposição, isto é, são selecionados indivíduos sem presença de doença, que tenham sido expostos ao medicamento em estudo, e é feito um acompanhamento ao longo do tempo, de modo que sejam detetados efeitos ou sinais de interesse. Este acompanhamento tem como vantagens possibilitar a deteção de mais do que um *outcome*, assim como documentar eventos raros. Adicionalmente, a análise dos indivíduos inicia-se antes de se verificar qualquer sinal ou sintoma e é feita uma comparação entre populações expostas, não expostas ou com diferentes graus de exposição, pelo que se podem inferir relações de causalidade com um forte grau de evidência. Estes estudos apresentam algumas desvantagens pelo facto de necessitarem de um elevado número de participantes durante um longo período, o que aumenta os custos financeiros e o risco de se perderem participantes ao longo do tempo, podendo comprometer a validade dos dados. (12,17)

Estes estudos apresentam uma variante, dado que podem ter uma orientação prospetiva ou retrospectiva. No primeiro caso, a seleção da população em estudo inicia-se no presente e o seu seguimento decorre no futuro, havendo um maior controlo sobre os dados que se querem recolher. Contudo, o efeito de interesse pode ter um elevado tempo de latência, pelo que pode exigir uma maior duração do estudo. No segundo caso, depois de se identificar a população de interesse para o estudo, é feita uma análise retrospectiva em busca de efeitos e outros sinais que tenham ocorrido no passado, através de bases de dados e relatórios médicos. Se, por um lado, o controlo

e orientação dos dados para o estudo está mais condicionada, por outro lado, estes estudos são menos longos e dispendiosos que os estudos prospectivos. (17)

Em oposição ao modelo que acabamos de analisar, os Estudos de Caso-Controlo selecionam os indivíduos de uma população representativa com base na ocorrência do efeito em estudo, havendo uma diferenciação entre o grupo com a presença do efeito (casos) e o grupo sem a presença do efeito (controles). Só depois é analisada retrospectivamente a presença de exposição, tornando possível detetar vários fatores de risco que estejam na origem do efeito em investigação. Estes estudos apresentam uma menor duração e o número de participantes necessário é mais reduzido, tornando-o num modelo mais fácil de concretizar e bastante útil para analisar efeitos raros e de longo tempo de latência. (11,17) No entanto, não permitem analisar exposições raras e estão mais suscetíveis a vieses, apresentando limitações nas suas associações causais. (4)

1.2 Estudos Observacionais *versus* Ensaios Clínicos Randomizados

1.2.1 Vantagens e limitações na utilização preferencial dos ensaios clínicos randomizados

A importância dada aos estudos observacionais tem vindo a crescer, já que a sua metodologia vem responder a algumas das limitações dos ECRs. Ainda assim, os ECRs continuam a ser o método preferencial para avaliar a eficácia dos medicamentos, já que são realizados em condições controladas e seguem protocolos extremamente rigorosos, com critérios de inclusão e exclusão bem definidos, de modo a aumentarem a sua validade interna (minimizam a possibilidade de viés em relação ao efeito de uma intervenção) e validade externa (aplicabilidade dos resultados do estudo fora do ambiente do ensaio). (18)

O fator mais importante que vai ao encontro da validade interna é a randomização. Através desta ferramenta, os participantes são alocados aleatoriamente a um grupo de intervenção (exposto à terapêutica em estudo) ou um grupo controlo (exposto a um comparador ativo ou placebo) e pode ainda recorrer-se a vários níveis de ocultação, o que evita resultados influenciados pelas expectativas dos participantes ou interpretações enviesadas por parte dos investigadores. (9,19)

No que diz respeito à validade externa, a sua maximização apresenta vários obstáculos decorrentes do próprio desenho dos ECRs. Se, por um lado, os seus

critérios rigorosos asseguram uma maior robustez das suas conclusões, por outro lado, limitam a heterogeneidade e o número dos participantes que integram os estudos, assim como a duração do seu seguimento. (18)

Uma revisão de Ahsan Y. MD *et al.* avaliou o efeito dos critérios de seleção num ensaio com tratamentos que recorreram a antipsicóticos. Concluiu que, numa população de 36.000 indivíduos com esquizofrenia, somente 632 (1,8%) cumpriam os requisitos base de elegibilidade para participar num ECR. Dos 632, apenas 50 indivíduos contactaram o centro de investigação e, terminadas as fases de entrevistas, apenas 14 indivíduos foram selecionados de uma população inicial de 36 mil. (20) Uma outra revisão, de Kennedy-Martin *et al.*, analisou 52 estudos e, em 37 desses estudos (71,2%), os autores concluíram que as amostras dos ECRs não eram representativas dos pacientes encontrados na prática clínica ou que as diferenças populacionais podiam ter um impacto relevante na validade externa dos resultados dos ECRs. Estes dados reforçam a necessidade de aproximar os critérios de seleção dos participantes à realidade fora dos ensaios. (18)

A deteção de efeitos adversos raros também fica comprometida pelo tamanho reduzido das amostras. Uma reação adversa rara afeta entre 1 em 1.000 e 1 em 10.000 indivíduos (21), o que significa que, num ensaio com 5.000 participantes (tamanho habitual de um ensaio fase III), muitas RAM não serão detetadas.

Observando a tabela seguinte, é possível obter uma estimativa do número necessário de participantes que devem ser incluídos num estudo, de forma a detetar uma reação adversa à exposição a um medicamento com um elevado poder estatístico.

Frequência de RAM	Poder Estatístico*			
	95%	90%	80%	63%
1/100	300	231	161	100
1/500	1500	1152	805	500
1/1000	3000	2303	1610	1000
1/5000	15 000	11 513	8048	5000
1/10 000	30 000	23 026	16 095	10 000
1/50 000	150 000	115 130	80 472	50 000

Tabela 2. Número necessário de indivíduos expostos a um fármaco para detetar a verdadeira frequência de reações adversas aos medicamentos.

*Poder estatístico: a probabilidade de detetar uma reação adversa a um medicamento (RAM) se ela realmente ocorrer na população em estudo (por exemplo, estudar 8.048 indivíduos do medicamento permitirá que 8 em cada 10 vezes detete RAM ocorrendo em mais de 5.000 pessoas expostas). A maioria dos epidemiologistas tenta obter tamanhos de amostra que produzam um poder estatístico de 80% ou 90%. (1)

Por outro lado, a duração dos ensaios não permite a deteção de efeitos com um maior período de latência.

Existem evidências da existência de uma pressão para diminuir custos e acelerar a conclusão dos ensaios, tornando os critérios de elegibilidade mais restritivos e as durações dos ensaios mais curtas, o que diminui a confiabilidade das evidências sobre eficácia e segurança. (22) Neste sentido, os estudos observacionais surgem frequentemente como um complemento aos ECRs, já que conseguem maximizar a sua validade externa.

1.2.2 Limitações da utilização dos estudos observacionais

O desenho dos estudos observacionais não apresenta critérios de seleção tão rígidos, permitindo selecionar uma variedade de participantes que seria, logo à partida, excluída dos ECRs (ex: idosos, grávidas, indivíduos polimedicados ou com outras comorbilidades). (7)

Numa revisão de Hong *et al.* foi avaliada a comparabilidade dos efeitos relativos de terapêuticas farmacológicas de estudos observacionais e ECRs. Concluiu-se que não houve variações significativas nas razões de risco relativo na maioria das comparações. Ainda assim, houve uma “diferença extrema” na razão de risco relativo em 43,2% dos pares, 17,6% dos quais tiveram diferenças estatisticamente significativas e em direções opostas. (5) Embora pouco significativa, uma outra revisão também salienta a diferença de efeitos comparando estudos observacionais com ECRs, particularmente em estudos com intervenções apenas farmacológicas. (23)

Estes dados revelaram que, apesar de os resultados dos estudos observacionais não replicarem consistentemente os resultados dos ECRs, permitem

estender as suas conclusões para grupos de pacientes não incluídos nos ECRs e que estão presentes na realidade clínica.

Adicionalmente, os estudos observacionais têm a vantagem de poder avaliar grandes amostras populacionais durante mais tempo, comparativamente com os ECRs, facilitando a observação de efeitos a longo prazo, deteção de reações adversas raras e de interações com outras terapêuticas.

Um exemplo desta realidade é referido na revisão de A. S. Davis *et al.*, onde relata um estudo do BALANCE RCT sobre o uso de lítio ou valproato (ou uma combinação de ambos) num tratamento para pacientes com transtorno bipolar tipo 1. Inicialmente, o estudo foi projetado para recrutar 3.000 pessoas, mas acabou por demorar 6 anos para recrutar 330 pessoas, das quais apenas 167 completaram o protocolo de 2 anos. Por outro lado, num estudo observacional de Hayes *et al.*, foi usada uma base de dados de cuidados primários para comparar os resultados de 5.089 pacientes que receberam prescrição de lítio, valproato, olanzapina ou quetiapina para transtorno bipolar, com até 17 anos de acompanhamento. (24)

Um fator determinante que limita este modelo de estudo farmacológico é a inexistência de randomização dos participantes, levando a uma elevada propensão para ocorrência de viés e variáveis de confundimentos. Isto acaba por comprometer as associações causais e a fiabilidade dos seus resultados, quando comparados com os obtidos nos ECRs.

Tal aconteceu quando surgiram os primeiros estudos observacionais a apoiar a utilização de hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. Após concluir-se que os ECRs seriam imperativos para avaliar a segurança e eficácia deste medicamento na doença em estudo, os resultados mostraram que não havia benefícios no tratamento de pacientes com COVID-19. (25,26)

Um método desenvolvido para evitar viés na comparação de vários grupos é o uso do *propensity score*. Esta técnica permite simular a atribuição aleatória dos participantes pelos diferentes subgrupos, sendo calculada a probabilidade de um paciente receber tratamento com base apenas nas covariáveis existentes. Essas probabilidades podem ser aplicadas através de “*matching*” ou numa análise de regressão em variados desenhos de estudos observacionais. (27)(26)

1.3 Avanços dos métodos de análise dos estudos observacionais

1.3.1 Origem dos dados: bases de dados e estudos de campo

Os estudos observacionais recorrem aos chamados dados do mundo real (*Real-world data*) que são usados para a tomada de decisões acerca dos medicamentos e que não provêm de ECRs. Podem ter várias origens, nomeadamente através da consulta de registos clínicos, bases de dados de registos eletrónicos de saúde, bases de dados administrativas e questionários de saúde. Estas fontes de dados recorrem a grandes amostras de indivíduos que são seguidos ao longo do tempo e que contribuem para estudar resultados de saúde importantes em populações de interesse. (28)

Os registos clínicos são construídos a partir de estudos de coorte prospetivos, em que é feita uma recolha longitudinal de dados de uma população com uma condição ou exposição específica. (11) Estes registos incluem as características dos pacientes, fatores de risco, detalhes do medicamento e são desenhados para identificar um determinado conjunto de indicadores clínicos. O acompanhamento dos pacientes é feito a longo prazo, o que permite comparar o desempenho e variações na prática clínica, modificações na exposição aos medicamentos, assim como tendências dos resultados obtidos. (29) A consulta destes registos clínicos permite fazer análises em tempo real ou de forma retrospectiva, sendo um método de baixo custo e rápido de realizar.

Albhaisi e P. Wenzel discutiram a importância da existência de registos clínicos na compreensão da COVID-19, na medida em que permitiu um acesso rápido a dados de pacientes hospitalizados sobre os seus sintomas, fatores de risco e potenciais tratamentos em estudo. Além disso, a avaliação da eficácia das vacinas ao longo do tempo é grandemente facilitada pela dimensão da amostra populacional disponível. (30)

Um exemplo de uma base de dados de registos clínicos é a *Australian Rheumatology Association Database (ARAD)*. Para esta base de dados, foi definido um coorte específico de pacientes australianos com artrite inflamatória para estudar a segurança e efetividade das terapias biológicas antirreumáticas modificadoras da doença (bDMARD) a longo prazo. A ARAD recolhe informações sobre o histórico médico, respostas à medicação, condição física e qualidade de vida dos pacientes. Estabelece ainda uma articulação com outras bases de dados (*Medicare Australia, National Death Index, National Cancer Statistics Clearing House*) que potencia o acesso e análise dos resultados em estudo. (31)

Relativamente às bases de dados de registos eletrónicos de saúde (RES), estas abrangem apenas as pessoas com acesso aos cuidados de saúde, mas conseguem refletir a generalidade da população. As informações de saúde dos indivíduos são recolhidas de forma longitudinal e são geridas e consultadas por médicos e funcionários autorizados em várias instituições de saúde. Estas informações consistem em características demográficas, histórico clínico, consultas e procedimentos planeados, assim como diagnósticos e prescrições. (32)

A *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) é uma base de dados muito representativa da população do Reino Unido que contém registos recolhidos há mais de 30 anos. A utilização destes dados e serviços resultou já em mais de 3.000 publicações que investigavam a segurança, eficácia e uso de medicamentos, prestação de cuidados de saúde e fatores de risco de doenças. (33) Em Portugal, existe também o exemplo do Registo Oncológico Nacional (RON), criado em 2018, e considerada a melhor fonte de dados de hipertensão arterial em oncologia do país (34), assim como o REUMA-PT que é utilizado, desde 2008, para recolha e registo de dados clínicos de doentes reumáticos. (35)

Já as bases de dados administrativas servem o principal propósito de recolher dados para efeitos de comparticipação e reembolso de medicamentos. Apesar de não reunirem informações tão detalhadas como os registos de saúde eletrónicos, são úteis para estudos longitudinais e transversais retrospectivos ao nível de pacientes individuais, grupos ou populações. Estes dados são de rápido acesso, permitindo executar análises sobre efeitos adversos raros, acompanhar a utilização de recursos e avaliar o impacto económico de diversas intervenções. No entanto, podem ser limitadas em termos da informação disponível, uma vez que estas bases de dados não são construídas para responder a questões específicas em investigação. (36)

Por fim, os estudos de campo são realizados através de inquéritos a amostras populacionais definidas, sobre a exposição e efeitos dos medicamentos. Podem ser executados através de entrevistas (presenciais ou telefónicas) ou através de questionários escritos, estando orientados para incidir sobre hipóteses em estudo. Todavia, a robustez e validade destes dados pode estar reduzida, não só pelo baixo rigor na quantificação das exposições e deteção dos efeitos, mas também pela interpretação subjetiva a que os questionários estão sujeitos por parte dos participantes. (37)

1.3.2 Considerações na utilização de bases de dados

A crescente evolução das várias fontes de informação utilizadas nos estudos observacionais tem levantado algumas questões que precisam de ser tidas em conta aquando da elaboração de um protocolo de recolha e análise de dados e do próprio desenho do estudo.

Por um lado, a codificação e inserção dos dados varia consoante o local e ao longo do tempo, o que leva a que nem todas as bases de dados forneçam o mesmo tipo de informação para um mesmo critério, como é descrito em alguns estudos. Para tal, é necessário que os protocolos de recolha de informações sejam flexíveis e se adaptem facilmente às diversas fontes de dados. (37) (38)

Por outro lado, nem todas as bases de dados têm a mesma finalidade, como vimos anteriormente, o que leva a que as bases de dados administrativas não estejam estruturadas da mesma forma que os RES, nem apresentem dados com o mesmo detalhe. Adicionalmente, os planos de participação variam de país para país, quer em termos dos critérios que definem a população abrangida para a cobertura de um determinado medicamento (por exemplo, um medicamento pode ser participado apenas para indivíduos acima dos 65 anos), quer na inclusão de determinados medicamentos neste plano e as condições médicas que são consideradas. (38)

Estas variações entre as diversas bases de dados reforçam a importância de se recorrer a diversas fontes, de forma a aumentar a qualidade da informação recolhida para os estudos observacionais. Só assim é possível obter uma elevada concordância, como se verificou num estudo observacional sobre casos de cancro da tiroide na Bélgica, em que a maioria das variáveis comparadas em diferentes fontes de informação obtiveram níveis de concordância entre 80% e 90%. (39)

Para além destas considerações, surgem ainda questões éticas no que respeita à utilização de dados pessoais e à articulação de diferentes bases de dados para efeitos de investigação. Apesar deste cruzamento e análise de informações sobre os pacientes ser de acesso limitado, pode ser necessário obter o seu consentimento antes de prosseguir com estes estudos. (40)

1.3.3 Evolução dos métodos de recolha e análise de dados

As tecnologias aplicadas à recolha e análise de dados têm tido um enorme desenvolvimento, facilitando a execução dos estudos observacionais.

Como explica Obermeyer *et al.*, a maioria dos algoritmos usados atualmente funcionam através da aplicação de princípios gerais a novos pacientes, isto é, é criado um conjunto de regras que codifica o conhecimento existente sobre um determinado tópico, e essas mesmas regras são aplicadas em situações clínicas específicas para retirar conclusões (por exemplo, acerca de interações entre medicamentos ou efeitos adversos). Já o *machine learning* assenta na aprendizagem de regras a partir de dados e é uma ferramenta com grande potencial para o futuro. Através de observações ao nível do paciente, há um grande número de variáveis que são analisadas e que permitem fazer uma previsão de resultados com alto nível de confiabilidade. O *machine learning* apresenta ainda a capacidade de analisar novos tipos de dados com elevada complexidade e que não seria possível analisar recorrendo apenas às ferramentas estatísticas habituais. (41)

1.4 Estudos observacionais na área da Farmacovigilância

1.4.1 Estudos PASS e estudos PAES

A importância dada à monitorização da segurança dos medicamentos e da ocorrência de reações adversas pós-comercialização levou a uma atualização da legislação europeia relativa à farmacovigilância. Houve, assim, a criação da Diretiva 2001/83/EU do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001 e do Regulamento n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004.

De acordo com esta nova legislação, a Agência Europeia do Medicamento ou as autoridades competentes nos Estados-Membros da UE podem solicitar um estudo pós-autorização (EPA) aos titulares de autorizações de introdução no mercado (AIM) em diversas situações: como condição de obterem a AIM, no caso de existirem preocupações sobre os riscos do medicamento após a concessão de uma AIM, ou ainda como parte de uma autorização de comercialização concedida em circunstâncias excecionais. Os EPAs também podem ser realizados voluntariamente pelos titulares das AIM, podendo ser estudos PASS (*post-authorization safety studies*) ou estudos PAES (*post-authorization efficacy studies*).

Citando o artigo 1.º da Diretiva 2001/83/EU (15), os estudos PASS são “qualquer estudo relativo a um medicamento autorizado realizado com o objetivo de identificar, caracterizar ou quantificar um risco de segurança, confirmar o perfil de segurança do medicamento ou medir a eficácia das medidas de gestão de risco”. Estes estudos

podem ser intervencionais (seguem uma metodologia semelhante aos ensaios clínicos) ou não-intervencionais (utilizam a metodologia dos estudos observacionais).

No caso dos estudos não-intervencionais, há um conjunto de requisitos que têm de ser cumpridos e que estão referidos no Módulo VIII da *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*:

- a) o medicamento é prescrito da forma habitual de acordo com os termos da AIM;
- b) a atribuição dos pacientes a uma determinada terapêutica não é decidida antecipadamente por um protocolo de estudo, mas enquadra-se na prática habitual e a prescrição do medicamento é independente da decisão de incluir o paciente no estudo;
- c) os pacientes não são seguidos por nenhum procedimento adicional de diagnóstico ou monitorização;
- d) são usados métodos epidemiológicos para a análise dos dados, recorrendo-se à pesquisa de bases de dados, registos clínicos ou questionários realizados na prática clínica.

Adicionalmente, a realização de qualquer estudo PASS pressupõe um dos seguintes pontos como objetivo principal de estudo: (42)

- a) quantificar riscos potenciais ou identificados;
- b) avaliar os riscos de um medicamento usado numa população de pacientes para os quais as informações da segurança são limitadas ou ausentes (por exemplo, mulheres grávidas, faixas etárias específicas, pacientes com comorbidades relevantes ou co-medicados);
- c) avaliar os riscos de um medicamento após uso prolongado;
- d) fornecer evidências sobre a ausência de riscos;
- e) avaliar os padrões de utilização de medicamentos que agregam conhecimento sobre a segurança do medicamento ou a eficácia de uma medida de gestão de risco (por exemplo, recolha de informações sobre indicação, uso *off-label*, dosagem, co-medicação ou erros de medicação na prática clínica que podem influenciar a segurança, bem como estudos que fornecem uma estimativa do impacto na saúde pública de qualquer preocupação de segurança);
- f) medir a eficácia das medidas de gestão de risco.

Ao nível dos estudos PAES, estes definem-se como estudos conduzidos dentro da indicação terapêutica autorizada dos medicamentos, para abordar incertezas científicas identificadas pelos reguladores da UE sobre a evidência de benefícios que devem ou só podem ser abordados após a autorização. Estas incertezas podem surgir quando o conhecimento do perfil de segurança ou risco-benefício de um medicamento muda significativamente, ou até mesmo quando há novos dados sobre uma doença ou a farmacologia de um medicamento, colocando em questão os critérios usados para estabelecer a eficácia do medicamento no momento da AIM inicial. (43)

Tal como os estudos PASS, os estudos PAES podem ser estudos intervencionais (randomizados) ou não intervencionais. De acordo com a *Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies*, os estudos randomizados são preferenciais, por permitirem evitar que haja vieses ou fatores de confundimento na população em estudo a influenciar os resultados dos efeitos observados.

Ainda assim, é referido que os estudos não intervencionais devem ser considerados quando os ensaios randomizados são pouco éticos, pois não permitem estabelecer generalizações, ou quando o efeito do medicamento em estudo é pouco frequente. Os estudos PAES observacionais também são úteis na identificação de fatores que modificam a eficácia dos medicamentos entre pacientes com indicação autorizada e que podem não ter sido detetáveis nos ensaios realizados antes da autorização. Exemplos destes fatores são a idade, comorbilidades e uso concomitante de medicamentos, gravidade e duração da doença, histórico de tratamento ou uso indevido de medicamentos.

Os resultados apresentados até aqui confrontam-nos com uma série de evidências acerca das vantagens e limitações dos estudos observacionais, mas também da sua utilidade em estudos de segurança e efetividade dos medicamentos. O investimento na atualização de *guidelines* e na melhoria das metodologias e ferramentas inerentes à realização dos estudos observacionais traduz o crescente interesse por este modelo de estudo farmacoepidemiológico.

Não obstante, é necessário fazer uma avaliação dos fatores internos e externos que condicionam a implementação dos estudos observacionais.

Discussão

1.1 Análise SWOT

1.1.1 Forças

A metodologia dos estudos observacionais tem como vantagem assentar na recolha de dados da prática clínica real e apresentar critérios de exclusão pouco limitativos. Tal possibilita a recolha de dados relativos à segurança e efetividade de novos medicamentos em populações mais abrangentes, e com subgrupos especiais que estão pouco representados em ECRs. (44)

Adicionalmente, ao serem incluídos pacientes com baixas taxas de adesão e persistência à terapêutica, estes estudos fornecem dados que ajudam os investigadores a compreender as razões que originam estes comportamentos, podendo estar relacionados com efeitos adversos, complexidade da terapêutica, custos elevados da medicação ou até falhas na comunicação entre o profissional de saúde e o paciente. Ao colmatar estas questões para que os pacientes adiram e sejam persistentes com o tratamento, consegue-se garantir que todo o potencial da terapêutica demonstrado nos ECRs seja observado na prática real. (44)

A utilização de bases de dados e registos clínicos como fontes de informação é também uma mais-valia dos estudos observacionais, já que permite complementar os ensaios experimentais pré-comercialização em situações em que o efeito resultante da exposição ao medicamento é raro, tardio ou observado em subgrupos específicos. (45) Nestes casos, as bases de dados têm capacidade para recrutar grandes amostras populacionais em pouco tempo, permitem um acompanhamento dos indivíduos durante longos períodos de tempo e apresentam poucas questões éticas pelo facto de não haver uma alocação dos participantes a diferentes terapêuticas ou exposições. Verificam-se, ainda, baixos custos nesta utilização, uma vez que, geralmente, os dados são recolhidos para outros fins (como é o caso das bases de dados administrativas). (45,46)

O cruzamento de informações entre diferentes bases de dados é outra funcionalidade que facilita o acesso aos dados, havendo uma maior rapidez e exatidão na obtenção de evidências sobre a segurança dos medicamentos. Esta ferramenta pode ser útil para avaliar sinais gerados por relatos espontâneos de suspeitas de RAM. (47)

Além dos aspetos já referidos, os estudos observacionais caracterizam-se por apresentar diversas metodologias que se adaptam aos objetivos e ao tipo de estudo pretendidos. Se, por um lado, os estudos de coorte permitem explorar múltiplos efeitos dos medicamentos e são mais adequados para estudar exposições raras, os estudos de caso-controlo permitem analisar diversas exposições aos medicamentos e são indicados para estudar efeitos ou reações adversas raras. (17)

Apesar destas serem as metodologias usadas maioritariamente, foram surgindo novas abordagens aos desenhos dos estudos observacionais que permitem eliminar ou minimizar alguns vieses e confundimentos recorrentes, reforçando a validade dos seus resultados. Destacam-se os Estudos de Séries de Casos Autocontrolados (*Self-controlled case series* - SCCS), Estudos de *Case-crossover* (CCO), (45), Estudos de Caso-controlo Intra Coorte (*Nested case control studies*), Estudos de Caso-coorte (*Case-cohort studies*) (46), Estudos de Comparador ativo (*Active-comparator design*) e os Estudos de *New-user* (48).

1.1.2 Fraquezas

Como verificado no capítulo dos Resultados, há evidências de estudos observacionais que conduziram a resultados enviesados e pouco concordantes com os dados de segurança e eficácia obtidos em ECRs. O facto de não existir randomização e recorrer-se frequentemente a bases de dados potencia a ocorrência sistemática de certos vieses e confundimentos, erros estatísticos ou recolha de dados com qualidade reduzida. Todos estes fatores contribuem para que a validade interna dos estudos observacionais seja menor. (49)

A persistência de confundimentos representa um dos grandes desafios dos estudos observacionais, uma vez que a sua eliminação passa pela identificação de todos os fatores de confundimento, para que possam ser tomadas medidas para os contornar. Contudo, não é possível identificá-los a todos e a maioria dos fatores de confundimento não são mensuráveis. Adicionalmente, os métodos utilizados para a sua minimização (*matching*, *propensity score*, restrição na inclusão de participantes com bases nos seus fatores de confundimento) não permitem fazer um ajuste de todas as variáveis, de modo que permanecem sempre confundimentos residuais nestes estudos. (49)

O confundimento por indicação é recorrente em estudos observacionais de diferentes tratamentos, já que existe uma tendência para a administração da terapêutica em estudo ser atribuída aos pacientes com base na presença e severidade

da doença e nos resultados que se esperam obter. Esta questão pode confundir a efetividade do tratamento com outros fatores independentes. (24)

Estes estudos estão também sujeitos a confundimentos variáveis e invariáveis no tempo. O confundimento variável no tempo é relativo a situações em que o resultado e a exposição são influenciados por uma terceira variável (por exemplo, se a gravidade da doença varia ao longo do tempo, a decisão de iniciar a terapêutica é influenciada e relaciona-se com o resultado obtido). Já o confundimento invariável no tempo refere-se a um fator que não se altera ao longo do tempo (por exemplo, o estatuto socioeconómico de um paciente pode estar relacionado com a seleção do tratamento. Se assumirmos um curto período de observação, este estatuto e a seleção de tratamento não se alteram com o tempo). (50)

Relativamente à ocorrência de vieses, foram definidos vários domínios pela ferramenta ROBINS-I, e são eles: viés na seleção dos participantes do estudo; viés na classificação das intervenções; viés devido a desvios das intervenções pretendidas; viés devido à falta de dados; viés na análise dos resultados; viés na seleção do resultado obtido. (51)

Um dos principais vieses nestes estudos é o viés de seleção e pode ocorrer em estudos de caso-controlo, quando a inclusão de participantes para casos e controlos é associada a uma exposição. Considerando que, em muitos casos, os participantes são escolhidos a partir de registos clínicos de doenças ou bases de dados, existe uma maior probabilidade de incluir indivíduos que estejam registados nas bases clínicas devido à presença de doença e a uma exposição ao agente suspeito de causar o efeito. (12)

Um outro fator que limita os estudos observacionais é a inexistência de ocultação do investigador e do participante durante o estudo. O investigador, ao ter conhecimento da hipótese que está a ser testada, pode proceder a uma recolha seletiva dos dados, incorrendo num viés na análise dos resultados. (12)

1.1.3 Oportunidades

A utilidade dos dados de vida real sobre efetividade tem-se estendido para outras finalidades, nomeadamente na tomada de decisão sobre a comparticipação e reembolso de medicamentos. A pressão existente para conter os custos de saúde é cada vez maior, de modo que é exigido que todos os novos medicamentos forneçam evidências de valor clínico e económico para garantir a sua comparticipação. À

medida que estes requisitos se tornam mais exigentes, a criação de evidências de vida real passa também a ser mais relevante para o acesso dos fármacos ao mercado, impulsionando assim a realização de estudos observacionais. (52)

Um outro aspeto que tem sido debatido prende-se com a alteração da natureza dos medicamentos que têm entrado no mercado nos últimos anos e que se diferenciam por uma maior personalização e especificidade para subpopulações de doentes. De acordo com Eichler *et al.*, entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019, a União Europeia autorizou 73 medicamentos contendo uma nova substância ativa. Desses 73, 20 foram designados medicamentos órfãos (prevalência da doença alvo é < 5 em 10.000), e 8 foram autorizados para condições raras, de modo que o número total de medicamentos para doenças raras foi 28 (cerca de 40% de todos os fármacos contendo uma nova substância ativa). Esta tendência crescente para a produção de medicamentos biológicos complexos, ATMPs (*Advanced Therapies Medicinal Products*) e medicamentos para doenças órfãs leva a uma necessidade de se alterar o paradigma dos ensaios de segurança e eficácia. (53)

Por um lado, estas novas terapêuticas são direcionadas a populações de doentes restritas, havendo critérios de elegibilidade limitados. Por outro lado, na maioria dos casos, os pacientes precisam de acompanhamento por períodos prolongados, especialmente após a autorização de comercialização, para confirmar os dados de eficácia e segurança. Neste sentido, haverá uma maior necessidade de combinar os métodos dos ECRs e dos estudos observacionais, em termos da utilização de diversas de fontes de dados e com dados recolhidos prospetiva ou retrospectivamente. (53)

De forma a orientar a utilização dos estudos observacionais e das suas evidências para a tomada de decisões regulatórias, a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou o Programa de Evidências do Mundo Real, em 2018, que detalha em que medida as evidências dos estudos observacionais podem validar aprovações de novas indicações terapêuticas ou satisfazer estudos de segurança pós-comercialização. Adicionalmente, em 2017, a *Heads of Medicines Agency* (HMA) e a Agência Europeia de Medicamentos (AEM) iniciaram uma *Task-force* conjunta sobre *Big Data*. Em 2019, publicaram um relatório, à semelhança do trabalho da FDA, que incluiu uma estratégia para aplicar os dados observacionais de forma consolidada na avaliação da segurança e efetividade de medicamentos. (54)

Para além de todas as oportunidades discutidas até agora, importa referir que, ao contrário dos ECRs, os estudos farmacoepidemiológicos observacionais raramente

são financiados por indústrias farmacêuticas. Ao estarem livres de conflitos de interesses, este tipo de estudos tem potencial para gerar evidências mais isentas, fiáveis e verdadeiras. (24)

1.1.4 Ameaças

A qualidade e representatividade reduzida dos bancos de dados em muitos países da Europa é uma realidade que ameaça os estudos observacionais na sua origem. As informações focam-se frequentemente nos cuidados primários e do setor hospitalar, mas falham na inclusão de variados detalhes da terapêutica e do acompanhamento médico que podem ser relevantes para fins de investigação. É também frequente haver falta de informação em registos clínicos dos pacientes, o que impossibilita uma recolha e análise completa dos dados. (44)

Devido a questões de proteção de dados e de restrições legais, existem ainda limitações na disponibilidade de dados do mundo real e no cruzamento de informações de diferentes bases clínicas, interferindo com a qualidade das evidências geradas nos estudos. (46,53)

Por último, uma das ameaças aos dados observacionais prende-se com a especialização limitada dos investigadores em análise de *big data* e na dificuldade em acompanhar a evolução tecnológica das próprias ferramentas de recolha de dados. No relatório da *HMA-EMA Joint Big Data Task Force* é ainda reforçada a problemática da falta de harmonização e integração de dados nas bases de dados em toda a Europa. Esta questão necessita de ser repensada de forma a não afetar a validade das evidências dos estudos observacionais. (55)

De seguida, encontram-se esquematizados os vários aspetos que foram discutidos ao longo deste capítulo, relativos à Análise SWOT dos Estudos Observacionais:

FORÇAS	<ul style="list-style-type: none"> • Utilização de dados da prática clínica real; • Critérios de inclusão e exclusão pouco limitativos que permitem amostras populacionais maiores e mais heterogêneas; • Acompanhamento dos participantes por períodos mais longos, possibilitando a detecção de RAM tardias e/ou raras; • Investigação de múltiplas exposições ou RAM; • Recolha e cruzamento de dados a partir de bases de dados e registos clínicos; • Estudos mais rápidos e menos dispendiosos (comparativamente com ECRs); • Diversidade de modelos de estudos observacionais; • Poucas questões éticas associadas.
FRAQUEZAS	<ul style="list-style-type: none"> • Inexistência de randomização dos participantes; • Inexistência de ocultação dos participantes e investigadores; • Impossibilidade de identificar e colmatar todos os vieses e variáveis de confundimento a que estão sujeitos; • Associações de causa-efeito menos robustas (comparativamente com ECRs).
OPORTUNIDADES	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração da natureza dos medicamentos para subpopulações específicas e com necessidade de um acompanhamento mais longo; • Interesse por parte das entidades reguladoras em obter dados de vida real para a avaliação de planos de comparticipação e redução de custos; • Desenvolvimento de orientações para uniformizar a condução de estudos observacionais; • Financiamento pouco frequente por parte das indústrias, diminuindo possíveis conflitos de interesse.
AMEAÇAS	<ul style="list-style-type: none"> • Bases de dados pouco orientados para os objetivos dos estudos e com informações em falta; • Diferenças na codificação e introdução das informações nas diversas bases de dados por parte das instituições de saúde; • Restrições legais e de proteção ao acesso aos dados para investigação; • Especialização limitada dos investigadores em análise de <i>big data</i> e no acompanhamento da evolução tecnológica.

Tabela 3. Resumo da Análise SWOT.

Conclusões

Não existem dúvidas que a realização de estudos observacionais para a avaliação da segurança e efetividade dos medicamentos continuará a ter um crescimento nos próximos anos.

A capacidade de extrapolar as evidências dos ECRs para um contexto real e a maior facilidade de implementação desta metodologia de estudo já demonstraram ser mais-valias para as entidades reguladoras na confirmação das evidências geradas nas fases de pré-comercialização e na definição das relações de custo-efetividade, auxiliando na elaboração dos planos de participação dos medicamentos. A implementação dos estudos PASS e PAES veio ainda reforçar o papel importante da farmacoepidemiologia observacional.

Ainda assim, os estudos observacionais estão sujeitos a vieses e variáveis de confundimento frequentes e apresentam limitações quanto à inferência causal dos efeitos positivos ou negativos dos medicamentos, não sendo possível dispensar os ECRs como base de evidência para as decisões clínicas.

Tendo em conta a análise SWOT discutida anteriormente, podemos destacar algumas conclusões finais quanto à aplicação da farmacoepidemiologia observacional:

- é possível obter uma melhor estimativa do impacto de exposições e fatores de risco no efeito dos medicamentos;
- implica uma maior facilidade no ajuste das terapêuticas a subpopulações específicas;
- é de elevada importância a definição clara do objetivo e da questão em investigação antes de se iniciar um estudo observacional, de forma que as hipóteses testadas gerem evidências robustas;
- é imperativo investir na formação de especialistas em análise de *big data*, da mesma forma que é necessário explorar ferramentas de otimização da recolha e análise de bases de dados;
- a obtenção de dados de segurança e eficácia de muitos fármacos passará pela conjugação das metodologias dos ECRs e dos estudos observacionais.

Referências Bibliográficas

1. Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. In: Drug intelligence & clinical pharmacy [Internet]. Drug Intell Clin Pharm; 1987 [cited 2022 Mar 21]. p. 741–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3308393/>
2. Wertheimer AI, Andrews KB. An overview of pharmacoepidemiology. In: Pharmacy World & Science [Internet]. Kluwer Academic Publishers; 1995 [cited 2022 Mar 21]. p. 61–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01875433>
3. Ridings JE. The Thalidomide Disaster, Lessons from the Past. In: Methods in Molecular Biology [Internet]. Humana Press, Totowa, NJ; 2013 [cited 2022 Mar 28]. p. 575–86. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-131-8_36
4. Cabrita J, Martins AP. A Farmacoepidemiologia Observacional na Avaliação da Segurança e Efetividade do Medicamento. Revista Portuguesa de Farmacoterapia [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 22];9(2):28–38. Available from: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/149>
5. Hong YD, Jansen JP, Guerino J, Berger ML, Crown W, Goettsch WG, et al. Comparative effectiveness and safety of pharmaceuticals assessed in observational studies compared with randomized controlled trials. BMC Medicine [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Apr 15];19(1):307. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02176-1>
6. Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. In: Therapies [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2022 Mar 21]. p. 169–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.08.001>
7. Silverman SL. From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. The American Journal of Medicine [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2022 Jun 1];122(2):114–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185083/>

8. Singal AG, Higgins PDR, Waljee AK. A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials. *Clinical and Translational Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan 2 [cited 2022 Jun 14];5(1):e45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3912314/>
9. Silva JC. A Farmacoepidemiologia e a avaliação do Impacto Positivo e Negativo do Medicamento na Saúde das Populações [Internet]. Guedes da Silva MJ, editor. *Atlas da Saúde*. Atlas da Saúde; 2014 [cited 2022 Apr 1]. 1–54 p. Available from: https://issuu.com/atlasdasaude/docs/livro_atlas_61d8e868b0900e
10. Lima-Costa MF, Barreto SM. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 1];12(4):189–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742003000400003>
11. Gilmartin-Thomas JFM, Liew D, Hopper I. Observational studies and their utility for practice. *Australian Prescriber* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Feb 16];41(3):82–5. Available from: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.017>
12. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. In: *International Journal of Surgery* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 [cited 2022 Feb 17]. p. 1500–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.014>
13. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas [Internet]. Washington, D.C; 2011 [cited 2022 May 13]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28455>
14. Esene IN, Ngu J, el Zoghby M, Solaroglu I, Sikod AM, Kotb A, et al. Case series and descriptive cohort studies in neurosurgery: The confusion and solution. *Child's Nervous System* [Internet]. 2014 Jun 18 [cited 2022 May 14];30(8):1321–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-014-2460-1>

15. Mann RD. Prescription-event monitoring - recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1998 [cited 2022 May 14];46:195–201. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00774.x>
16. Petri H, de Vet HCW, Naus J, Urquhart J. Prescription sequence analysis: a new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations. *Stat Med* [Internet]. 1988 [cited 2022 May 25];7(11):1171–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3201043/>
17. Song JW, Chung KC. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plastic and Reconstructive Surgery* [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Dec 16];126(6):2234–42. Available from: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f44abc>
18. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 29];16(1):495. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530985/>
19. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BMW, Barlinn K, Siepmann T. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* [Internet]. 2016 Jun 10 [cited 2022 May 29];12:1341. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354804/>
20. Khan AY, Preskorn SH, Baker B. Effect of study criteria on recruitment and generalizability of the results [Internet]. Vol. 25, *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005 Jun [cited 2022 Jun 1]. Available from: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2005/06000/Effect_of_Study_Criteria_on_Recruitment_and.14.aspx
21. O que é um Efeito Adverso? | Farmácias Portuguesas [Internet]. [cited 2022 Jun 17]. Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/o-que-e-um-efeito-adverso.html>
22. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med* [Internet]. 2020

Feb 13 [cited 2022 May 29];382(7):674–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053307/>

23. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Apr 29 [cited 2022 Jun 5];2014(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782322/>
24. Davis KAS, Farooq S, Hayes JF, John A, Lee W, MacCabe JH, et al. Pharmacoepidemiology research: delivering evidence about drug safety and effectiveness in mental health. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2019 Nov 25 [cited 2022 Apr 1];7(4):363–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780306/>
25. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 14];103(4):1635–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543820/>
26. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2022 Jun 14];382(25):2411–8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2012410>
27. Wise L. Risks and benefits of (pharmaco)epidemiology. *Therapeutic Advances in Drug Safety* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 21];2(3):95–102. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110815/>
28. Io Re V. Validation of health outcomes of interest in healthcare databases. *Pragmatic Randomized Clinical Trials: Using Primary Data Collection and Electronic Health Records* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jun 12];207–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128176634000222>
29. Reid CM. The Role of Clinical Registries in Monitoring Drug Safety and Efficacy. *Heart, Lung and Circulation* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022

Jun 9];24(11):1049–52. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1443950615003923>

30. Albhaisi S, Wenzel RP. The Value of Medical Registries and Observational Studies Early in Pandemics: The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Experience. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Mar 23 [cited 2022 Jun 12];74(6):1112–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/74/6/1112/6322561>
31. Monash University [Internet]. Australian Rheumatology Association Database (ARAD) - Public Health and Preventive Medicine. [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/registries/arad-data>
32. Jacob PD. Management of patient healthcare information: Healthcare-related information flow, access, and availability. *Fundamentals of Telemedicine and Telehealth* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jun 12];35–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128143094000033>
33. Clinical Practice Research Datalink | CPRD [Internet]. Clinical Practice Research Datalink. [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://cprd.com/>
34. Borges FC, Ramos C, Ramos A, Mendes GP, Murteira R, Soares P, et al. Monitoring real-life utilization of pembrolizumab in advanced melanoma using the Portuguese National Cancer Registry. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jun 24];30(3):342–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103788/>
35. Reuma.pt — National Register of Rheumatic Patients [Internet]. About Us — Reuma.pt, National Register of Rheumatic Patients. [cited 2022 Jun 24]. Available from: https://reuma.pt/en_UK/AboutUs.aspx
36. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data Task Force report. *Value in Health* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 12];10(5):326–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888097/>

37. Lawrence RL, Wall CR, Bloomfield FH. Prevalence of gestational diabetes according to commonly used data sources: an observational study. [cited 2022 Jun 9]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2521-2>
38. Platt RW, Dormuth CR, Chateau D, Filion K. Observational Studies of Drug Safety in Multi-Database Studies: Methodological Challenges and Opportunities. EGEMS (Wash DC) [Internet]. 2016 May 18 [cited 2022 Jun 12];4(1):9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27376096/>
39. Decallonne B, Snyers B, Elaut N, Peene B, Verbeeck J, van den Bruel A, et al. Combining data to perform population-based observational studies: know your sources. The case of thyroid cancer in Belgium. 2021 [cited 2022 Jun 12]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00803-8>
40. Mast TC, Heyman D, Dasbach E, Roberts C, Goveia MG, Finelli L. Planning for monitoring the introduction and effectiveness of new vaccines using real-world data and geospatial visualization: An example using rotavirus vaccines with potential application to SARS-CoV-2. Vaccine X [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jun 13];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832975/>
41. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2022 Jun 13];375(13):1216–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070532/>
42. Medicines Agency E. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). 2017 [cited 2022 Jun 14]; Available from: www.ema.europa.eu
43. Medicines Agency E. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies. [cited 2022 Jun 14]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
44. Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torp-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? European Heart Journal Supplements [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 12];17:D2–8. Available from: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/17/suppl_D/D2/2949926

45. Lao KSJ, Chui CSL, Man KKC, Lau WCY, Chan EW, Wong ICK. Medication safety research by observational study design. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Jun 5];38(3):676–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27003827/>
46. Alvarez-Requejo A, Porta M. Pharmacoepidemiology in Practice: Current Status and Future Trends. *Drug Safety* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 21];13(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8527015/>
47. Lawson DH. Pharmacovigilance in the 1990s. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1997 [cited 2022 Mar 30];44(2):109–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9278192/>
48. Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. *Nature Reviews Rheumatology* 2015 11:7 [Internet]. 2015 Mar 24 [cited 2022 Jun 18];11(7):437–41. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2015.30>
49. Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drugs efficacy and safety. *Therapies* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Mar 21];74(2):181–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595718302464>
50. Berger ML, Dreyer N, Anderson F, Towse A, Sedrakyan A, Normand SL. Prospective Observational Studies to Assess Comparative Effectiveness: The ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2022 Jun 18];15(2):217–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433752/>
51. Sterne J, Higgins J, Elbers R, Reeves B. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance [Internet]. 2016 Oct [cited 2022 Jun 23]. Available from: <http://www.riskofbias.info>
52. Cox JL, de Pouvourville G. Achieving access: addressing the needs of payors and health technology assessment agencies. *European Heart Journal Supplements* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Jun 18];17(suppl_D):D15–20. Available from: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/17/suppl_D/D15/2949970
53. Eichler HG, Pignatti F, Schwarzer-Daum B, Hidalgo-Simon A, Eichler I, Arlett P, et al. Randomized Controlled Trials Versus Real World

Evidence: Neither Magic Nor Myth. CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 1];109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33063841/>

54. Blacketer C, Defalco FJ, Ryan PB, Rijnbeek PR. Increasing trust in real-world evidence through evaluation of observational data quality. Available from: <https://academic.oup.com/jamia/article/28/10/2251/6328963>
55. Heads of Medicines Agency, European Medicines Agency. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce - Summary report [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 23]. Available from: www.ema.europa.eu